

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Серія «Наука»

ЛІКИ – ЛЮДИНІ.

СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ І ПРИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Матеріали IV Міжнародної
науково-практичної конференції

У двох томах

Том 1

12-13 березня 2020 року
м. Харків

*Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ
№ 430 від 13 серпня 2019 року*

Харків
НФаУ
2020

УДК 615:616-08

Л 56

Редакційна колегія:

Головний редактор – проф. А. А. Котвіцька

Заступник головного редактора – проф. І. В. Кіреєв

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

Л 56 Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призна-
чення лікарських засобів»: матеріали IV Міжнар. наук.-практ.
конф. (12-13 березня 2020 року) / у 2-х т. – Х. : НФаУ, 2020. –
Т. 1. – 540 с. – (Серія «Наука»).

ISSN 2412-0456

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

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

Відповідальність за зміст наведених матеріалів несуть автори.

УДК 615:616-08

ISSN 2412-0456

© НФаУ, 2020

Частина I

СТАТТІ

MEDICATION NON-ADHERENCE IN ELDERLY PATIENTS

Berezutsky V.I.

Dnepropetrovsk Medical Academy, Dnipro city, Ukraine

In recent years, a huge number of scientific studies devoted to the implementation of the patient's doctor's appointment. Against the background of the discrepancy between the possibilities of modern methods of treatment and the real successes, the relevance of this problem is obvious. In describing the problem, the terms compliance and adherence are used, which are essentially synonyms and reflect the degree of conformity the patient's behavior to the doctor's recommendations regarding medication administration, diet and other therapeutic measures. Most often, these concepts are applied in relation to pharmacotherapy and measure the degree of adherence quantitatively, assessing the ratio of the doses of drug taken/prescribed to the patient [1]. There is no universally accepted system of evaluation of the Compliance and even the semantic content of various authors differs, its importance can hardly be overestimated. The strong dependence between adherence to therapy and its effectiveness has been proved [2]. Inaccurate implementation of medical recommendations leads to the progression of the disease, an increase in the duration and cost of treatment, the development of complications and side effects. This, in turn, creates a patient's distrust of both the doctor and the very idea of successful treatment. A systematic analysis of 79 studies (total number of clinical cases 230,000) found that low adherence to chronic disease treatment leads to a significant increase in the cost of treatment - an average of 83% [3]. It was found that medication non-adherence leads to a 2-fold increase in hospital admissions [4].

The problem of compliance exists as much as medicine. The Bible also describes the story of the Syrian military leader Naaman, who did not want to follow the advice of the prophet Eliseus on the treatment of leprosy [5]. Hippocrates quote is known: *"The doctor must know that patients often lie when they say they have taken medication."* The statement from former surgeon C. Everett Koop concluded that *"Drugs don't work in patients who don't take them"* [6]. The incidence of non-adherence is very high, in chronic diseases requiring long-term therapy, it reaches 60%. The incidence of non-compliance is very high, in chronic diseases requiring long-term therapy; it reaches 60% [7]. It is believed that complete compliance is just the middle point on a wide continuum of commitment of patients to the treatment (from total or partial resistance to therapy to abuse) [8]. Numerous studies confirm the difficulty of achieving high adherence in patients of all age categories. The problem of compliance is polyetiological and multifaceted; it has many aspects. The reasons for the decline in adherence to therapy can be very different and they are far from always associated with the patient himself. The influence of various factors on the formation of compliance is revealed in their relationship. None of them individually have a decisive effect on compliance [9].

This article aims to highlight the specifics of factors that affect the compliance of elderly and senile patients. The geriatric group is predominant not only for a general practitioner (therapist, family doctor), but also for doctors of most specialties. The demographic situation that defines this state of affairs in recent decades is characteristic not only of Ukraine, which can be safely called the country of pensioners, but also of the countries of the European Union. In the United States, the proportion of people over 60 years of age is 12%, and they consume about 30% of all drugs issued in this country [10, 11]. According to the results of statistical studies, medication non-adherence is 30% more common in elderly patients than in middle-aged people [12]. To achieve the goal, an analysis of scientific publications on the issue of adherence of elderly patients to drug therapy was carried out. For the analysis, we used scientific papers published in 2016-2020 in journals indexed in the scientometric databases Scopus, WebOfScience, MedLine and PubMed.

Analytical studies of the causes of low adherence to pharmacotherapy in elderly patients revealed the influence of several factors: various factors of medication non-adherence were complexity of medication regimen, lack of knowledge about the disease and therapy, difficulty in remembering to take medications, taking so many pills at the same time, missed dose of treatment [13].

The socio-economic factor has a strong influence on the compliance of geriatric patients, especially in modern crisis conditions. The cost of drugs prescribed for taking often exceeds the pensioner's income and makes it even more dependent on able-bodied relatives. The psychology of any person very much depends on his income and determines his assessment of the need for certain goods and services. An Austrian writer Marie von Ebner-Eschenbach accurately estimated that *"doctors hate either from persuasion or from economy."* The average Ukrainian retiree prefers domestic drugs to imported ones, because *"they are not faked"* and not because it is cheaper. He refuses to take several medications for a long time, as it is *"harmful to the liver"* and not because the budget does not allow it. He is also sure that doctors and advertising recommend anticoagulant and statins because they *"have a percentage of sales"* and not because they really need to. The combination of several chronic, long-term current diseases significantly increases the amount needed for constant drug use and, accordingly, the cost of treatment [14]. The need for multiple drugs has a negative effect on patient adherence even at a low cost: There is a well-known inverse relationship between the amount of drugs taken and adherence [15]. It was found that with an increase in the number of drugs taken from one to four per day, the probability of fulfilling appointments by patients older than 65 decreases by half, in patients younger than 65 this dependence is much weaker [16]. In addition, multicomponent and complex drug regimens raise concerns about the occurrence of side effects, which provides a negative placebo effect [17].

Polymorbidity (a combination of several long-running chronic diseases) - another important feature of geriatric patients that makes compliance difficult: according to statistics, an average of 8 significant chronic diseases is detected in elderly and old people at the same time. The polymorbidity of the geriatric patient determines the need for observation in several narrow specialists at the same time, which inevitably gives rise to polypharmacy [18]. Even if each specialist tries to take into account

all the combined pathology (and this, unfortunately, is not often), an elderly patient appoints at least 3 or 4 pharmaceutical products [19]. It is easy to imagine that the general list will consist of 15-20 drugs and, even if the patient tries to perform all assignments at first, the rapid appearance of side effects brings the compliance to zero [20].

Longitudinal cohort study using register data of 711,432 older adults (aged 65 years and older) living in Sweden with five or more prescription drugs revealed: polypharmacy is most often chronic, although a substantial share of older adults experience short, recurring episodes of polypharmacy and are thus exposed to its potential harms in a transient rather than persistent manner [21]. The severity of the side effects may be such that Francis Bacon's phrase is inadvertently recalled that "*the cure can be worse than the disease.*" It is extremely difficult to trace the relationship of these side effects by any particular medicines with such a quantity. Side effects are a very important factor in reducing adherence to therapy in geriatrics. An age-related decrease in the function of detoxification systems, which is progressively progressing against the backdrop of chronic diseases, creates the most favorable conditions for their manifestation due to relative overdose [22].

The need to take several groups of pharmaceuticals exacerbates the situation. Absolute overdose, as a rule, is caused by forgetfulness due to cognitive impairment on the background of discirculatory encephalopathy. Vascular dementia of varying severity occurs in most geriatric patients [23]. In patients there is a weakening of memory for past and current events, a decrease in the level of judgments, asthenia, a slowing of mental processes. Discirculatory disorders reduce hearing and visual acuity. To reach mutual understanding with a person who sees poorly, does not hear well, not understands what he has seen and heard, and, in addition to everything, very often in a bad mood, is an extremely difficult task [24]. Age-related disorders of pharmacodynamics and pharmacokinetics in the elderly are caused by a decrease in the enzymatic activity of the liver and the metabolic rate of pharmaceuticals; a decrease in the penetration of medicines into the tissues; decreased functional capabilities of the kidneys; a decrease in the binding of medicines to blood proteins; receptor sensitivity changes. Significantly more often, elderly patients develop withdrawal symptoms, which is especially noticeable in relation to antihypertensive and psychotropic pharmaceuticals.

Another important factor to consider is the psychological characteristics of an older person. Undoubtedly, the key question of compliance of any patient is the question of trust in the attending physician. Many patients, like Voltaire, believe that "*doctors are those who prescribe medications that they know little about to treat diseases that they know even less about in people about whom they know nothing at all.*" Gaining the trust of an elderly person is much more difficult. From the height of his life experience, an elderly patient not only does not take his children and grandchildren, quite solid in terms of position in society, but can treat a doctor condescendingly [25]. In addition, old age is a period of a person's life that is not often perceived positively by the person himself. Changing social status, changing lifestyle, narrowing the circle of friends affects the psychological status. In geriatric practice, the attitude of family members to an elderly person and his illness is very important. An

elderly patient very often depends on the family not only financially, but also physically. Therefore, the compliance of the patient's relatives is no less important [26]. A large-scale study of Norwegian geriatricians showed that the effectiveness of pharmacotherapy increases significantly when elderly people are treated at home with cooperation between geriatricians and general practitioners [27].

In addition to these factors that determine the compliance of an elderly patient, there are many others related to the characteristics of the disease, the health system and the attending physician himself. It is he who must take into account all these influences in order to achieve maximum patient commitment. A physician is the most influential agent in the formation of compliance; his authority and personal qualities acquire special significance. Hippocrates instructed to remember that the success of healing is largely determined by the patient's trust in the doctor: "*Let him also be a beautiful and kind person, and as such significant and philanthropic*". The close and stable relationships that are usually formed in geriatric practice between the doctor and the patient help to achieve mutual understanding [28]. The patient and his family are imbued with an understanding of the need to perform doctor's prescriptions, and for this it is necessary to provide detailed information in an accessible form. The doctor understands and takes into account when prescribing treatment all the features of an elderly patient and his family. There are already "technical" methods that have proven themselves in practice to solve typical compliance problems [29]. So, in order to exclude polypharmacy, the attending physician assumes the role of coordinator of the strategy and tactics of patient management and agrees on the appointment of all specialists [30].

William Osler wrote: "*A novice doctor prescribes twenty medicines for each disease; an experienced doctor - one medicine for twenty diseases.*" To reduce the number of prescriptions from the treatment plan, drugs that are duplicated in effect are removed. When choosing pharmaceuticals, preference is given to drugs that provide multiple effects [31]. To reduce the multiplicity of intake (and, accordingly, their number), prolonged medicines of daily action are selected. The reduction of the total number of doses is also achieved by the appointment of combined pharmaceuticals [32]. It is known that the patient's attitude to the medication is affected even by his appearance and organoleptic properties. All of these actions can reduce the financial costs of therapy, which is extremely important to increase compliance. If necessary, a further reduction in the cost of treatment is possible by replacing the original drugs with generic ones [33]. To overcome the difficulties caused by cognitive disorders, you can use various "*forget-me-not's*" (from tablets with large font to electronic gadgets). The monitoring participation of both relatives and the doctor himself is always relevant. The ability to quickly contact a doctor if necessary and get advice is very important. Researchers at the University of Lynchburg have proven the high efficiency of Patient Adherence Programs in Activation [34].

Conclusions. Thus, a high adherence to the treatment of elderly patients is possible due to a set of measures, the main organizational role of which is played by the attending physician [35]. The main conditions for ensuring a high medication adherence in elderly patients: the coordinating role of the family doctor; geriatrician advisory assistance; the most simple pharmacotherapy regimens; the priority of the admin-

istration of prolonged and multicomponent medicines; control of pharmaceuticals administration by family members of an elderly patient; patient training on self-monitoring methods of taking drugs; monitoring of liver and kidney function according to laboratory tests. The application of these principles of pharmacotherapy for elderly patients will significantly increase the effectiveness of the treatment.

References

1. Forbes C.A., Deshpande S., Sorio-Vilela F. et al. A systematic literature review comparing methods for the measurement of patient persistence and adherence. *Current medical research and opinion*. 2018;34(9):1613-1625.
2. Brown M.T., Bussell J., Dutta S. et al. Medication adherence: truth and consequences. *The American journal of the medical sciences*. 2016;351(4):387-399.
3. Cutler R. L., Limos F., Frommer M. et al. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ open*. 2018;8(1):1-12.
4. Mongkhon P., Ashcroft D.M., Scholfield C.N. et al. Hospital admissions associated with medication non-adherence: a systematic review of prospective observational studies. *BMJ quality & safety*. 2018;27(11):902-914.
5. Langum V. *Avarice. Medicine and the Seven Deadly Sins in Late Medieval Literature and Culture*. Palgrave Macmillan: New York; 2016. P. 133-144.
6. Lindenfeld J., Jessup M. 'Drugs don't work in patients who don't take them. *European journal of heart failure*. 2017;19(11):1412-1413.
7. Memon K. N., Shaikh N.Z., Soomro R. A. et al. Non-Compliance to Doctors Advices among Patients Suffering from Various Diseases: Patients Perspectives: A Neglected Issue *Journal of Medicine*. 2017;18(1):10-14.
8. Mohiuddin A.K. Patient Compliance: Fact or Fiction? *Innovations in pharmacy*. 2019;(10):3-11.
9. Mohiuddin A. K. Risks and Reasons Associated with Medication Non-Adherence. *J Clin Pharm*. 2019;(1):50-53.
10. Laroche M. L., Sirois C., Reeve E. et al. Pharmacoepidemiology in older people: Purposes and future directions. *Therapies*. 2019;74(2):325-332.
11. Yap A. F., Thirumoorthy T., Kwan Y. H. Medication adherence in the elderly. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*. 2016; 7(20):64-67.
12. Kaur R.J. Elderly and Medication Non-Adherence. *Journal of The Indian Academy of Geriatrics*. 2019;15(1):1-12.
13. Roy N. T., Sajith M., Bansode M. P. Assessment of Factors Associated with Low Adherence to Pharmacotherapy in Elderly Patients. *Journal of Young Pharmacists*. 2017;9(2):272-276.
14. Johnson R., Harmon R., Klammer C. et al. Cost-related medication nonadherence among elderly emergency department patients. *The American journal of emergency medicine*. 2019;37(12):2255-2262.
15. Unutmaz G.D., Soysal P., Tuven B. et al. Costs of medication in older patients: before and after comprehensive geriatric assessment. *Clinical interventions in aging*. 2018;(13):607-705.
16. Gomes D., Placido A.I., M6 R. et al. Daily Medication Management and Adherence in the Polymedicated Elderly: A Cross-Sectional Study in Portugal. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(1):200-209.
17. Hosseini S. R., Zabihi A., Amiri J. et al. Polypharmacy among the Elderly. *Journal of mid-life health*. 2018;9(2):97-105.
18. Kim J., Parish A. L. Polypharmacy and medication management in older adults. *Nursing Clinics*. 2017;52(3):457-468.
19. Morin L., Wastesson J.W., Laroche M. et al. How many older adults receive

drugs of questionable clinical benefit near the end of life? A cohort study. *Palliative medicine*. 2019;33(8):1080-1090.

20. Abada S., Clark L.E., Sinha A.K. et al. Medication regimen complexity and low adherence in older community-dwelling adults with substantiated self-neglect. *Journal of Applied Gerontology*. 2019;38(6):866-883.

21. Wastesson J.W., Morin L., Laroche M. et al. How chronic is polypharmacy in old age? A longitudinal nationwide cohort study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019;67(3):455-462.

22. Caleres G., Modig S., Midlöv P. et al. Medication Discrepancies in Discharge Summaries and Associated Risk Factors for Elderly Patients with Many Drugs. *Drugs-Real World Outcomes*. 2019;1-10.

23. Rodgers J.E. Thudium E.M., Beyhaghi H. et al. Predictors of medication adherence in the elderly: The role of mental health. *Medical Care Research and Review*. 2018;75(6):746-761.

24. Kamath A., Kamath P., Hadigal S. et al. Complexity of Medication Regimen Prescribed on Hospital Discharge in Paediatric and Geriatric Patients with Psychiatric Disorder. *Journal of Young Pharmacists*. 2017;9(3):395-402.

25. Ross A., Gillett J. "At 80 I Know Myself": Embodied Learning and Older Adults' Experiences of Polypharmacy and Perceptions of Deprescribing. *Gerontology and Geriatric Medicine*. 2019;(5):1-15.

26. Schmidt N.E., Steffen A., Meuser T. M. Impairment for medication management in older adults: Validity of a family report measure. *Clinical Gerontologist*. 2019:1-13.

27. Romskaug R., Molden E., Straand J. et al. Cooperation between geriatricians and general practitioners for improved pharmacotherapy in home-dwelling elderly people receiving polypharmacy—the COOP Study: study protocol for a cluster randomised controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):158-164

28. Cicolini G., Comparcini D., Flacco M. et al. Self-reported medication adherence and beliefs among elderly in multi-treatment: a cross-sectional study. *Applied Nursing Research*. 2016;(30):131-136.

29. Wadhwa T., Jalal H., Merghani M. et al. Strengthening Medication Adherence Practices in Chronic Disease Patients-Clinical Pharmacist Driven Focused Approach. *Indian Journal of Pharmacy Practice*. 2019;(12)2:71-79.

30. Romskaug R., Skovlund E., Straand J. et al. Effect of Clinical Geriatric Assessments and Collaborative Medication Reviews by Geriatrician and Family Physician for Improving Health-Related Quality of Life in Home-Dwelling Older Patients Receiving Polypharmacy: A Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*. 2019;179(7):912-919.

31. Cross A.J., Elliott R.A., George J. Interventions for improving medication-taking ability and adherence in older adults prescribed multiple medications . *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;(10):1-12.

32. Ouellet G. M., Ouellet J.A., Tinetti M.E. Principle of rational prescribing and deprescribing in older adults with multiple chronic conditions //Therapeutic advances in drug safety. 2018;9(11):639-652.

33. Stuhec M., Bratović N., Mrhar A. Impact of clinical pharmacist's interventions on pharmacotherapy management in elderly patients on polypharmacy with mental health problems including quality of life: A prospective non-randomized study. *Scientific reports*. 2019;9(1):1-8.

34. Wood J.G. The Role of Patient Adherence Programs in Activation and Improved Outcomes. *Lynchburg Journal of Medical Science*. 2019;1(2):38-44.

35. Tan E., Sluggett J. K., Johnell K. et al. Research priorities for optimizing geriatric pharmacotherapy: an international consensus. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2018;19(3):193-199.

PHYTOCHEMICAL STUDY AND ANTIOXIDANT ACTIVITY FOR EXTRACTS OF SOME SPECIES CULTIVATED IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

Maria Cojocaru-Toma¹, Robert Ancuceanu², Mihaela Dinu², Nicolae Ciobanu¹,
Cristina Ciobanu¹, Anna Benea¹, Tamata Cotelea¹

¹Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau,
Republic of Moldova

²Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

Introduction. Starting from the idea that one of the current directions of development of the pharmaceutical industry is the obtaining and use of herbal extracts containing various active principles, this paper presents a research carried out in order to evaluate the phytochemical study of some medicinal plants: *Agrimonia eupatoria* L. and *Cichorium intybus* L., species from the collection of the Scientific Center for Cultivation of Medicinal Plants of Nicolae Testemitanu SUMPh, rich in phenolic compounds, that would serve as a prerequisite in determination of their antioxidant activity [1].

Natural antioxidants are widely distributed in medicinal plants. These natural antioxidants, especially polyphenols, exhibit a wide range of pharmacological effects, including antiaging, antiatherosclerosis, antiviral, antibacterial, antiinflammatory and anticancer activity [3]. The evaluation of chemical compounds and proper assessment of antioxidants from medicinal plants are crucial to explore the potential antioxidant sources and promote their application in pharmaceutical industry. Assessment of antioxidant capacity of natural products has been regarded as a basis for ranking the antioxidant plants and recommending best antioxidant vegetal products for their efficient use [2].

Agrimony (*Agrimonia eupatoria* L.; fam. Rosaceae) has been known since the time of the ancient Egyptians, having a long tradition of folk use for a variety of conditions: liver, gastrointestinal, bile duct, and pulmonary diseases, edemas, obesity and diabetes [2, 4]. Agrimony is considered a good regenerator when given as an infusion or decoct, and it can be used in liver pathologies, alone or (more often) in combination with other medicinal plants. A number of non-clinical studies reported various activities for its extracts: antibacterial and antiviral, neuroprotective, and anti-inflammatory through a variety of cytokine and other signaling molecule regulation. Tannins, phenolic acids, triterpenoids, flavonoids (rutin, quercetin, kaempferol, luteolin, and apigenin), essential oils, vitamin K were identified in the herbal product from this species (*Agrimoniae eupatoriae herba*) [5, 10].

Chicory (*Cichorium intybus* L.; fam. Asteraceae.) is also a medicinal plant with a long tradition of use across various geographic regions. Its aerial parts have been used as salads, its roots have been employed as a coffee substitute, and all its parts have been attributed a variety of potential health benefits: anti-inflammatory, hypolipidemic, gastroprotective, analgesic, antidiabetic, reproductive enhancing, wound healing, anticancer, antimicrobial, anthelmintic and others [3, 6]. It is claimed that its active components stimulate digestion, detoxify the body, decrease the level of cholesterol and glucose in blood, and because they are anorexic and laxative, chicory is indicated

in obesity. It can be given as infusion, syrup, decoct, tablets. The aerial parts of Chicory (*Cichorii herba*) contain cichoriin, arginine, choline, chicoric acid (dicafeoyl tartaric acid), bitter principles, and microelements: Fe, P, Ca. The entire plant contains latex, whose major constituent is inulin- type fructans. Besides inulin, there are also sugars, tannins, essential oils, pectin, and resins. The plant also serves as a source of vitamins: A, C, E, K, PP. Flavonoids make up about 3%: rutin, quercetin, apigenin, riboflavin. The roots are rich in bitter triterpenic substances, fructose, tannins and volatile oil [8, 10].

The determination of acute toxicity indicate low toxicity both for enteral and intraperitoneal administration on laboratory white mice (LD 25%=4412 mg/kg for extract of *Agrimoniae herba*); (LD 50%> 5000 mg/kg for extracts of *Agrimoniae herba* and *Cichorii herba*) which characterizes the studied extracts as practically inoffensive (toxicity class 5) [3].

Aim of the study. The aim of the research was the investigation of medicinal plants and herbal extracts from the collection of the Scientific Center for Cultivation of Medicinal Plants of Nicolae Testemitanu USMPH, the evaluation of their chemical compounds with antioxidant activity.

Materials and methods. The vegetal products: *Agrimoniae herba* and *Cichorii herba* were harvested from the collection of the Scientific Center for Cultivation of Medicinal Plants of Nicolae Testemitanu SUMPh, according to the nature of the vegetal products, throughout the flowering period and have been conditioned according to pharmacopoeial recommendations. The extracts were obtained by repeatedly extracting the powdered herbal products with a mixture of ethanol: water (60 %, w/w), for half an hour at each extraction stage, to the depletion of the herbal products. The extractive solutions thus obtained were concentrated at 40 °C, using a rotary evaporator [3, 7].

The total flavonoids were assayed by the spectrophotometric method with AlCl₃ reagent, the results being expressed in rutin, quercetin and apigenin. Absorbance was recorded after 30 minutes of incubation. The total flavonoids were evaluated according to the concentrations of the vegetal products (1%); extracts (0,1%); solvent composition (ethanol 60%), using two wavelengths, in compliance with scientific recommendation and maximum spectrum absorption (rutin at 430 and 440 nm; quercetin at 425 and 450 nm; apigenin at 340 and 380 nm. Concentrations of flavonoid in the samples were calculated and expressed in rutin, quercetin and apigenin equivalent/g of vegetal products and extracts from *Argimoniae herba* and *Cichori herba* [4, 7].

DPPH radical scavenging activity assay. The free radical scavenging activity of the fractions was measured *in vitro* by 2,2'- diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) assay [2, 3, 7]. The stock solution was prepared by dissolving 24 mg DPPH with 100 ml methanol and stored at 20°C until required. The working solution was obtained by diluting DPPH solution with methanol to obtain an absorbance of about 0.98±0.02 at 517 nm using the spectrophotometer. A 3 ml aliquot of this solution was mixed with 100 µl of the sample at various concentrations (10 - 500 µg/ml). The reaction mixture was shaken well and incubated in the dark for 15 min at room temperature. Then the absorbance was taken at 517 nm. The control was prepared as above without any

sample. The scavenging activity was estimated based on the percentage of DPPH radical scavenged as the following equation:

$$AA_{DPPH} (\%) = \frac{A_{control} - A_{sample}}{A_{control}} * 100$$

where, $A_{control}$ is the optical density of the control (containing all reagents except for the extract) and A_{sample} is the optical density in the presence of the extract.

The extract concentration providing 50% of free radical scavenging activity (IC_{50}) was calculated from the graph of the radical scavenging activity percentage against extract concentration.

Results. The results obtained from the phytochemical analysis of the vegetal products and extracts from *Agrimoniae herba* and *Cichorii herba*, has confirmed the presence of flavonoids using thin layer chromatography (TLC) with the following mobile phase: ethyl acetate: acetone: formic acid: water (25: 2: 2: 1). The main Rf values were: Rf = 0,27 for rutin; Rf = 0,66 for isoquercetin; Rf = 0,71 for apigenin and Rf = 0,93 for quercetin.

An optimized spectrophotometric method, based on flavonoid-aluminum chloride complexation was employed to determine the total flavonoid content in vegetal products and extracts from *Argimoniae herba* and *Cichorii herba*, and the following results were obtained.

For *Agrimoniae herba* the contents of flavonoids expressed in rutin varied from 0.759% to 1,059% in the vegetal products and from 5,052% to 6,331% rutin in extracts; for *Cichorii herba* the contents varied from 0,363% to 0,566% rutin in vegetal products and from 4,564% to 7,344% rutin in extracts, with a higher rutin contents at the wavelength of scientific recommendation: 430 nm (Fig. 1.).

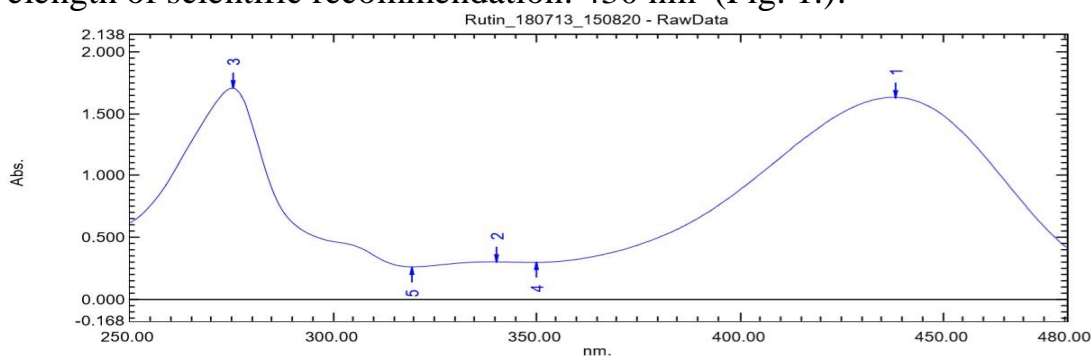


Figure 1. Absorption spectrum of rutin (430 and 440 nm)

The results revealed that the contents of flavonoids expressed in quercetin varied from 0.229% to 0,708% for *Agrimoniae herba* in vegetal products and from 1,671% to 4,029 % in extracts; for *Cichorii herba* the contents varied from 0,106% to 0,293% quercetin in vegetal products and from 1,302% to 5,477% quercetin in extracts. At wavelength 425 nm (Fig. 2), recommended according to the scientific publications, there is a higher contents of quercetin.

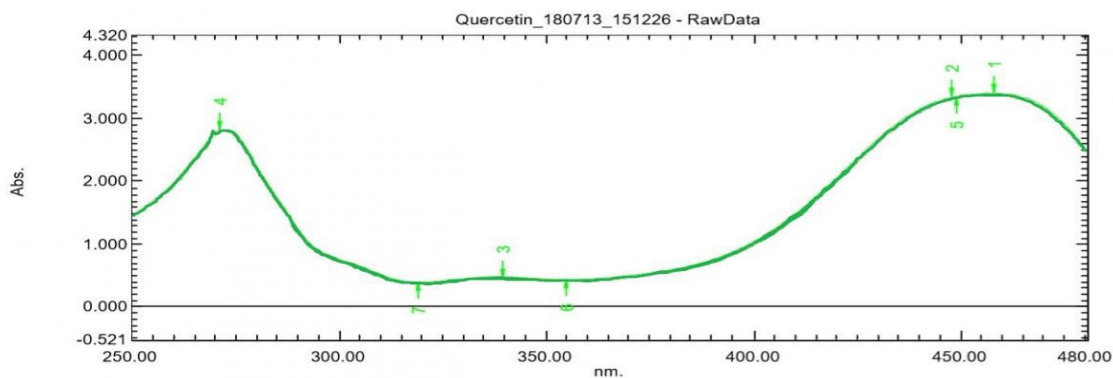


Figure 2. Absorption spectrum of quercetin (425 and 450 nm)

The results obtained allowed us to establish that the contents of flavonoids expressed in apigenin -7-glucoside varied from 1.610% to 2,213% for *Agrimoniae herba* in vegetal products and from 3,651% to 4,554% in apigenin in extracts; for *Cichorii herba* the contents varied from 2,178% to 2,228% in vegetal products and from 5,660% to 6,554% apigenin in extracts with a higher contents at the wavelength of scientific publications: 340 nm (Fig. 3).

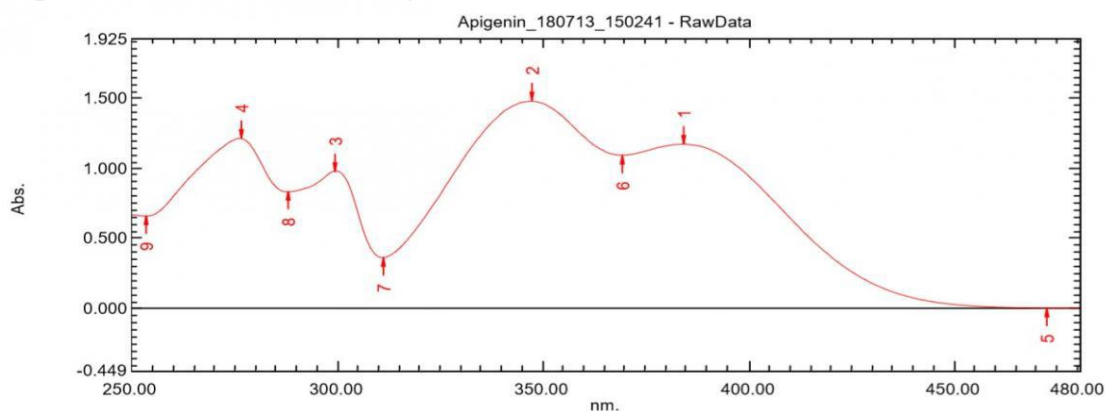


Figure 3. Absorption spectrum of apigenin -7-glucoside (340 and 380 nm)

As our results indicate, total flavonoid content expressed in different flavonoids is hardly comparable with scientific publications, because it varies considerably with the substance used as a reference.

The scavenging effect, determined by DPPH method, is measured as percentage of inhibition (I%) of DPPH radical by plant extracts, using Trolox as standard (Fig. 4).

All plant extracts were able to reduce the DPPH radical with different degrees of scavenging activity. The most pronounced antioxidant capacity was found for *Agrimoniae herba* (IC_{50} 45.55 μ g/ml), then followed by *Cicorii herba* (IC_{50} 90.79 \pm 0.04 μ g/ml) with a correlation in total polyphenols and flavonoids. More aspects of this plants, as well as the activity and mechanisms of its action are to be revealed by future studies.

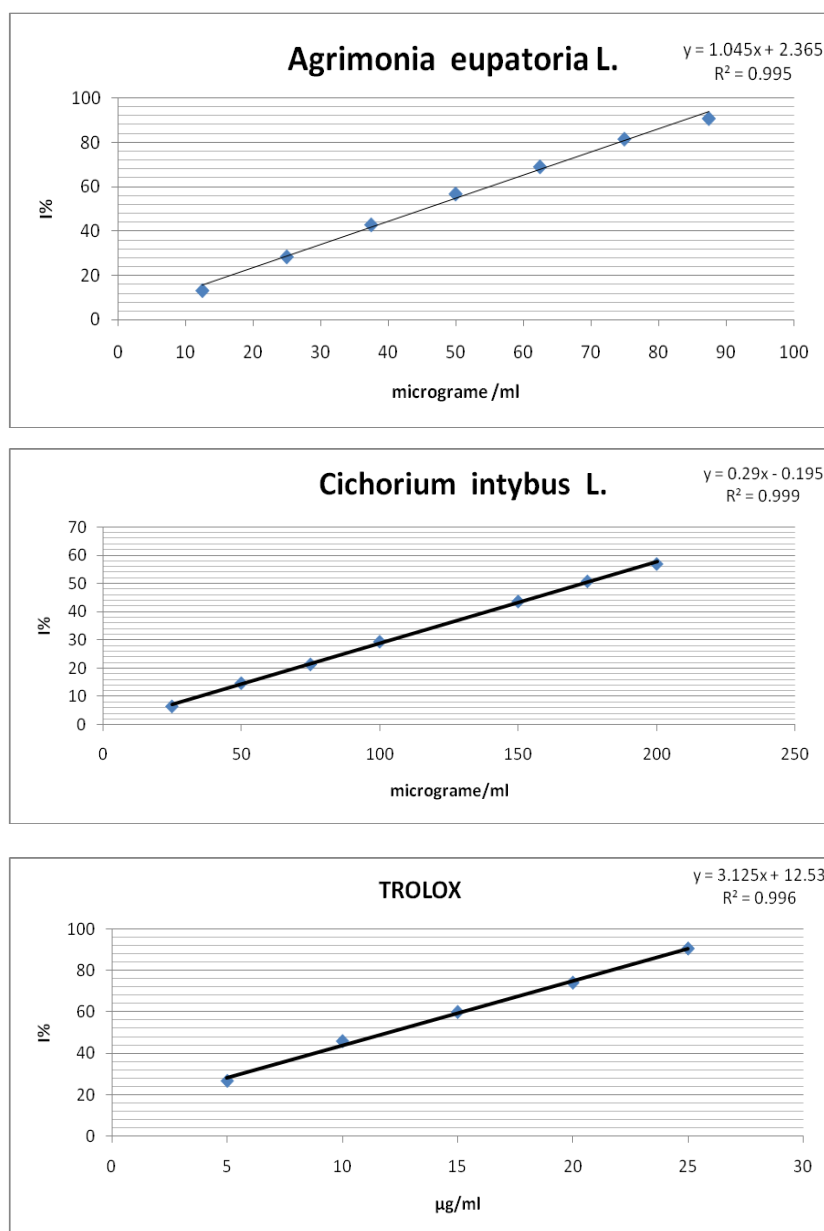


Figure 4. Inhibition percent of DPPH radical in the presence of different extract concentrations of *Agrimonia eupatoria* L., *Cichorium intybus* L. and Trolox.

Conclusions

As a conclusion, in the present study there were evaluated the flavonoids and antioxidant activities of vegetal products from the collection of Scientific Center for Cultivation of Medicinal Plants of Nicolae Testemitanu USMPH: *Agrimoniae herba* and *Cichorii herba*. The species contain significant amounts of flavonoids and may be considered an important local source of natural antioxidants for pharmaceutical uses.

Agrimony and Chicory exhibit remarkable antioxidant properties according to DPPH method: *Agrimoniae herba*, *Agrimonia eupatoria* L. (IC₅₀ = 45.557 µg / ml), *Cichorii herba* *Cichorium intybus* L. (IC₅₀ = 173.08 µg / ml), with a correlation in total flavonoids compounds.

ACKNOWLEDGMENT

We would like to thank Scientific Department of Nicolae Testemitanu Sate University of Medicine and Pharmacy for financial support of this project (research

grant nr. 15.817.04.35A) and the Laboratory of Quality Control of Medicines and Medical Devices Agency from the Republic of Moldova.

References:

1. Amarowicz R., Pegg B., Barl B. et al - Antioxidant activity of extracts of phenolic compounds from selected plant species, *Biologically Active Phytochemicals in Food*, 2003, 16, p. 124-128.
2. Brand-Williams W., Cuvelier M., Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *Lebensmittel-Wissenschaft und Technologie. Food Science and Technology*, 28, 1995, p. 25-30.
3. Cojocaru-Toma, M., Nisteanu, A., Ciobanu, N. et al. Studiul acțiunii antioxidante a unor plante medicinale din colecția CȘCPM USMF “Nicolae Testemițanu” prin utilizarea testului DPPH. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Secția Științe Medicale. Chișinău, R. Moldova*, nr. 1(50) 2016, p.208-213.
4. Ivanova D., Vankova D., Nashar M. *Agrimonia eupatoria* tea consumption in relation to markers of inflammation, oxidative status and lipid metabolism in healthy subjects. *Arch Physiol Biochem*. 119 (1), 2013, p. 32–37.
5. Mirjana Z., Muruzovi C. et al. Extracts of *Agrimonia eupatoria* L. as sources of biologically active compounds and evaluation of their antioxidant, antimicrobial, and antibiofilm activities. *Journal of food and drug analysis*. 24, 2016, p. 539–547.
6. Nwafor I., Shale K., Achilonu M. Chemical composition and nutritive benefits of Chicory (*Cichorium intybus*) as an ideal complementary and/or alternative livestock feed supplement. *Scientific World Journal*.2017, 11 p.
7. Oniga I., Hanganu D., Benedec D., Toiu A. Analiza produselor naturale medicinale, ed. III-a. Editura Medicală Universitară. Iuliu Hațieganu. Cluj-Napoca. 2014, p. 138-39.
8. Renee A. *Cichorium intybus*: traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology. *Complementary and Alternative Medicine*. (15), 2013, p. 579–595.
9. Singleton L., Rossi A. Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic phosphotungstic acid reagents. *Am. J. Enol. Vitic*. 16, 1965. p. 144–158.
10. Vlase L., Mocan A., Hanganu D., Benedec D., Gheldiu A, Crisan. Comparative study of polyphenolic content, antioxidant and antimicrobial activity of four Galium sp. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*. Vol. 9, nr.3, 2014, p. 1085-1094.

CORRECTION OF CYTOKINE MISBALANCE BETWEEN PRO-INFLAMMATORY IL-1 β AND ANTI-INFLAMMATORY IL-4 IN PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS

Khudiakova Maryna, Ryabokon Eugen
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Key words: cytokines, generalized periodontitis, pathogenesis, liposomes, quercetin, lipoflavon

Introduction. Efficiency of local application of medical drugs in periodontal tissues depends on the display of substances in the periodontal pocket (PP), choice of medical substances, method of his application, contact with the gingival oral mucosa and maintainance of this concentration. Therefore it is necessary advantage to give to the forms and pathways of medications with the controlled and long action [5, 6]. Development and application high-efficiency and safe facilities of drug therapy of chronic generalized periodontitis (CGP) the last years legally considered one of priority directions of native and foreign researchers [1, 2, 3]. Medical local therapy is inalienable part of complex treatment of CGP [4].

Liposomes, owing to their small size, penetrate regions that may be inaccessible to other delivery systems. It is noteworthy that only liposomes have been largely exploited for drug delivery because the methods of preparation are generally simple and easy to scale-up. The aim of using liposomal carriers is generally, to increase the specificity towards cells or tissues, to improve the bioavailability of drugs by increasing their diffusion through biological membranes, to protect them against enzyme inactivation. These systems reduce the frequency of administration, further provide a uniform distribution of the active agent over an extended period of time [7, 11].

Cytokines play a major role in inflammatory and immune responses in periodontal tissues the patients with CGP. The misbalance between pro-inflammatory IL-1 β and anti-inflammatory IL-4 mediators as being the cytokines for which there is the most substantial evidence for having a central role in cytokine networks in periodontal diseases [9, 10].

Anti-inflammatory properties of «Lipoflavon» (JSC „Biolek”, Kharkov), which contained lecithin liposomes and quercetin are conditioned by his expressed anti-leukotrienes activity. Quercetin inhibits production of inflammation-producing enzyme 5-lipoxygenase (LOX). The immunomodulating action of Quercetinum is known. Quercetinum differentiated regulates expression genes of Th-1 (IFN γ) and Th-2 (IL-4) of cytokines by the normal mononuclear cells of peripheral blood. Quercetinum increased of phenotypical expression of IFN γ mononuclear cells of peripheral blood and suppressed IL-4 are positive mononuclear cells of peripheral blood, that is compared with the results of determination of mRNC/protein [8].

Therefore the comparative study of changes of pro-inflammatory IL-1 β and anti-inflammatory IL-4 cytokines presents considerable theoretical and practical interest for local treatment the patients with CGP of initial-I degrees of severity with gel from the granules of Quercetinum (GQ) and liposomal Quercetinum-lecithin complex (LQLC).

The purpose of study was to increase of efficiency of complex treatment the patients with CGP of initial-I degrees of severity with gel from the granules of GQ and liposomal LQLC due to the correction of cytokine levels.

Material and Methods. The 35 patients with CGP of initial-I degrees of severity were observed. In accordance to treatment all patients were divided into 2 groups: I group – basic treatment with local application LQLC (18 patients) with the use of individual periodontal delivery tray; II group (group of comparison) – basic treatment with local application of gel from GQ (17 patients) with the use of individual periodontal delivery tray. The control group (C) included 14 healthy subjects without systemic inflammatory disease.

The patients of basic group was conduct base therapy with the local application LQLC (injection form of «Lipoflavon») as a suspension, prepared ex tempore, containing 137,5 mgs of lecithin and 3,75 mgs of Quercetinum. This suspension prepared at a premix 1/4 parts of content of small bottle with 5 ml 0,9% solution of natrium chloride, warmed-up to 38⁰. The patients of comparison group was conduct base therapy with local application of gel from GQ with the use of individual periodontal delivery tray during 40 minutes 2 times per a day to 10 days.

All observed patients in the morning were conducted of mouth liquid (ML) before treatment and through 1, 6 and 12 months after treatment for immunological researches. Through 6 months of patients examined, inspected the condition of periodontal tissues and conducted supporting therapy, which included the professional hygiene of mouth cavity and local treatment using of individual periodontal delivery tray with gel from GQ and LQLC during 10 days for 40 minutes 2 times per a day, and also reception inward during 1 month of 1 g «Granules of Quercetinum» 2 times per a day.

Results and discussion. The patients of control group was mean IL-1 β - 64,44 \pm 6,2 pg/ml and anti-inflammatory IL-4 - 243,5 \pm 17,48 pg/ml. The first mediators to have their role related to CGP pathogenesis were innate immunity cytokines produced after microbial recognition, such as IL-1 β . These cytokines are produced by both resident cells (i.e. epithelial cells and fibroblasts) and phagocytes (i.e. neutrophils and macrophages) in periodontal environment. While the exact contribution of each cell type remains to be elucidated, previous studies described that a hyper-reactive phenotype of phagocytes is related to increased pro-inflammatory cytokines production in CGP [12].

Recent evidence also points to important roles of resident cells in periodontal bone loss, since the periodontal ligament fibroblasts and osteoclast precursors contact synergistically increases the expression of genes related to osteoclastogenesis, such as IL-1 β [13]. IL-1 β is produced by a wide range of periodontal tissues and immune cells and, as such, is considered to have multiple roles in innate and adaptive immune responses to plaque bacteria which feature in the pathogenesis of periodontitis. IL-1 β acts (often in synergy with TNF- α and prostaglandin E2 (PGE2)) to induce many of the vascular changes associated with inflammation and in particular to regulate neutrophil emigration from the circulation into the periodontium. In adaptive immunity, IL-1 β stimulates antigen presentation by APCs and influences T-cell development and phenotype. Studies of the expression of IL-1 β , TNF- α , and PGE2 in oral fluids

and periodontal tissues in periodontal disease endorse the important role of these mediators in pathogenesis and, critically, this is supported by the results of investigations of their effect in animal models (including key studies using cytokine antagonists). Thus, IL-1 β , TNF- α , and PGE2 will all activate osteoclast activity, MMP secretion, and alveolar bone resorption in chronic periodontitis [14, 15].

During the past decade numerous investigators have shown altered cytokine production in periodontitis and attempted to elucidate their role in periodontal diseases. For example, several studies have demonstrated that localized absence of IL-4 in diseased periodontal tissues is associated with periodontal disease activity and progression. Th2 cells commitment and action is primarily dependent of IL-4, the prototypical Th2 cytokine, which also acts as a B cell stimulatory factor. In addition to IL-4 is further believed to contribute to B cell differentiation and antibody production. Some studies propose that the Th2-type cytokine IL-4 may attenuate periodontitis progression, in contrast to its putative destructive role previously discussed. IL-4 has been associated to control other inflammatory diseases, such as periodontitis. In addition, there is a relative absence of IL-4-producing T cells at sites of inflammation. This imbalance is progressive, with decreasing levels of IL-4 correlated with loss of collagen and with increasing clinical severity. In addition, polymorphisms in the IL-4 promoter and intron that are associated with decreased serum levels of IL-4 are also associated with increased susceptibility to early onset periodontitis. It has been suggested that correcting this cytokine imbalance in chronic inflammatory conditions might be therapeutic [16, 17].

The patients with initial-I degrees of severity in the basic group before treatment was mean IL-1 β - $123,2 \pm 4,94$ pg/ml, that was upper than 91 % in the C groups; IL-8 - $86,17 \pm 1,84$ pg/ml, that was upper than 40 % in the C groups; TNF- α - $44,91 \pm 3,63$ pg/ml, that was upper than 107 % in the C groups and anti-inflammatory IL-4 - $220,9 \pm 11,89$ pg/ml, that was lower than 9 % in the C groups. The patients in the comparison group before treatment was mean IL-1 β - $122,6 \pm 5,2$ pg/ml, that was upper than 92 % in the C groups; IL-8 - $86,92 \pm 3,54$ pg/ml, that was upper than 41 % in the C groups; TNF- α - $45,29 \pm 2,95$ pg/ml, that was upper than 109 % in the C groups and anti-inflammatory IL-4 - $219,1 \pm 7,74$ pg/ml, that was lower than 10 % in the C groups.

The patients with initial-I degrees of severity in the basic group after treatment through 1 month was mean IL-1 β - $63,44 \pm 3,03$ pg/ml and anti-inflammatory IL-4 - $316,2 \pm 10,73$ pg/ml, that was lower than 30 % in the C groups. The patients in the comparison group after treatment through 1 month was mean IL-1 β - $76,65 \pm 5,21$ pg/ml and anti-inflammatory IL-4 - $359,9 \pm 10,36$ pg/ml, that was lower than 48 % in the C groups.

The patients with initial-I degrees of severity in the basic group after treatment through 6 month was mean IL-1 β - $73,09 \pm 6,97$ pg/ml, that was upper than 15 % in the C groups and anti-inflammatory IL-4 - $292,2 \pm 20,77$ pg/ml, that was lower than 19 % in the C groups. The patients in the comparison group after treatment through 6 month was mean IL-1 β - $85,22 \pm 4,75$ pg/ml, that was upper than 11 % in the C groups and anti-inflammatory IL-4 - $261,7 \pm 16,25$ pg/ml, that was lower than 17 % in the C groups.

The patients with initial-I degrees of severity in the basic group after treatment through 12 month was mean IL-1 β - $68,57 \pm 5,07$ pg/ml, that was lower than 1 % in the C groups and anti-inflammatory IL-4 - $289,9 \pm 10,91$ pg/ml, that was upper than 1 % in the C groups. The patients in the comparison group after treatment through 12 month was mean IL-1 β - $84,04 \pm 4,17$ pg/ml, that was lower than 6 % in the C groups and anti-inflammatory IL-4 - $244,8 \pm 16,53$ pg/ml, that was lower than 6 % in the C groups.

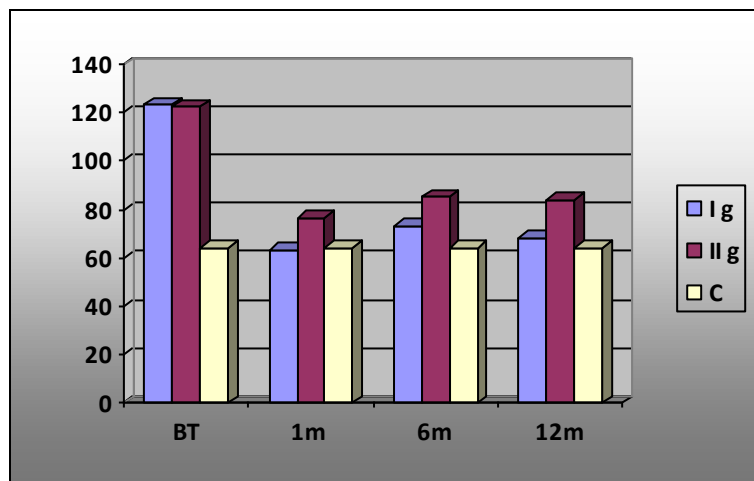


Fig. 1. Changes of cytokine level pro-inflammatory IL-1 β in the ML before treatment and through 1, 6 and 12 months after treatment the patients with HGP of initial-I degrees of severity: I group (basic group) – basic treatment with local application LQLC; II group (comparison group) – basic treatment with local application of gel from GQ; C- control group.

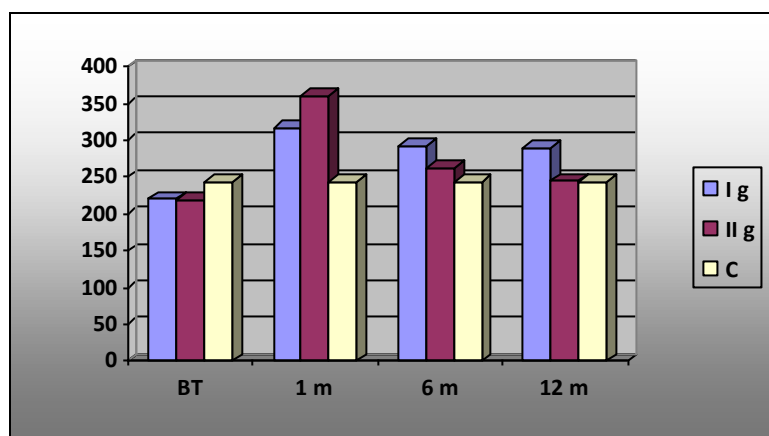


Fig. 2. Changes of cytokine level anti-inflammatory IL-4 in the ML before treatment and through 1, 6 and 12 months after treatment the patients with HGP of initial-I degrees of severity: I group (basic group) – basic treatment with local application LQLC; II group (comparison group) – basic treatment with local application of gel from GQ; C- control group.

Conclusions

The research in question demonstrates lipoflavon capability to normalize homeostasis of the oral cavity, normalize misbalance of cytokines in periodontal tissues, thus retarding process of inflammation and destruction of tissues and improving reparation of periodontal structures. High therapeutic efficiency of the liposomal quercetin-lecithin complex for patients with chronic generalized periodontitis, especially that of

initial-I degrees of severity was shown to be determined by anti-inflammatory, immunomodulating and periodontoprotecting effects. This allows to recommend lipoflavon for local application as pathogenetically substantiated drug in treatment of generalized periodontitis.

References

1. Мельничук ГМ, Рожко ММ Гінгівіт, пародонтит, пародонтоз: особливості лікування: навчальний посібник. Івано-Франківськ. 2011:280.
2. Мазур ІП, Сміян СІ, Білозецький П, Свистун П. Вплив системних імунних порушень на перебіг генералізованого пародонтиту у хворих на ревматоїдний артрит. Вісн. наук. досліджень. 2014;(4):81-4.
3. Мазур ІП. Порушення кісткового метаболізму у хворих на генералізований пародонтит. Клініко-експериментальне дослідження. Частина 1. Імплантологія Пародонтологія Остеологія. 2011;(4):65-8.
4. Островская ЛЮ, Захарова НБ, Могила АП, Катханова ПС, Акулова ЭВ, Попыхова ЭБ. Изменение баланса цитокинов в десневой жидкости при заболеваниях пародонта и его значение для прогнозирования регенераторных нарушений в тканях пародонта. Саратов. науч.-мед. журнал. 2014;10(3):435-40.
5. Зубачик ВМ, Різник ЮБ. Патогенетичне значення дисфункції ендотелію судин мікроциркуляторного русла пародонта у формуванні та перебігу пародонтиту. Сучасна стоматологія. 2013;(4):50-3.
6. Барер ГМ Системы локальной доставки лекарств в лечении пародонтита: обзор литературы. Пародонтология. 2002; 3(24):23-28.
7. Чекман ІС, Савченкова ЛВ, Горчакова НО Липосомальні форми лікарських засобів: від експерименту до клініки. Огляд літератури та власних досліджень. Ж. акад. мед. наук України. 2006; Т.12,4:653-667.
8. Cardoso EM, Reis C, Manzaneres-Céspedes MC. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. Postgrad Med. 2017 Nov 8:1-7. doi: 10.1080/00325481.2018.1396876.
9. Ling MR, Chapple IL, Matthews JB. Peripheral blood neutrophil cytokine hyper-reactivity in chronic periodontitis. Innate Immun. 2015. Oct;21(7):714-25.
10. Копчак О. В. Патогенетичне обґрунтування нових підходів до лікування генералізованих захворювань пародонту у пацієнтів з ендотеліальною дисфункцією при кардіоваскулярній патології [дисертація]. Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України; 2018. 348 с.
11. Годована ОІ Захворювання пародонту (гінгівіт, пародонтит, пародонтоз). Навчальний посібник. Львів; Тернопіль: Джура. 2009;200.
12. Копчак ОВ, Волінська ТБ. Мікробіоценоз пародонтальних карманів при генералізованому пародонтиті. Вісн. пробл. Біології медицини. 2017;(2):360-3.
13. Murakami T. Understanding and treatment strategy of the pathogenesis of periodontal disease based on chronic inflammation. Clin Calcium. 2016. May; 26(5):766-72. doi: 10.1007/s12010-016-0772-2.
14. Iida S, Komiyama N. Balance between interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist in the development of atherosclerosis. A polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist. Circ J. 2009 Aug;73(8):1401-2.
15. Sakalauskiene J, Giedrimiene D, Gleiznys D, Gleiznys A, Gleizniene R, Vitkauskiene A. Peripheral blood leukocytes interleukin-1 beta (IL-1β) cytokine hyper-reactivity in chronic periodontitis. Med Sci Monit. 2016. Nov12 [revised 2016 Jan 1];22:4323-4329.
16. Zein Elabdeen HR, Mustafa M, Ali R, Bolstad AI. Cytokine profile in gingival crevicular fluid and plasma of patients with aggressive periodontitis. Acta Odontol Scand. 2017. Nov;75(8):616-622. doi: 10.1080/00016357.2017.1372623.
17. Белолицкая ГФ, Копчак ОВ. Новые механизмы патогенеза

MODULATION OF CATECHOLAMINE AND OTHER NEUTOMEDIATORS LEVELS IN ASCS

¹Sakellion D.N., ²Sultanov Sh.Ch., ³Musachanova G.M.

¹ Athens National University «Kapodistria». Greece

² Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan

³ Tashkent State Economic University, Uzbekistan

Introduction. Currently there are a lot of reports in the literature about change of some protein levels including so called “neurospecific” regulatory peptides, a number of mediators, hormones, their metabolites and precursors in blood and other biological fluids under the effect of alcohol, narcotics, neuropsychic diseases, in hypnosis and its pharmacologic modeling’s [1, 4]. Activity of a number of enzymes, participating in the catecholamine metabolism, protein glycolization and other processes also undergo significant changes.

Thus, it was found, that process of schizophrenia included complex of specific pathochemical features which included a number of metabolic and hormonal signs opening the possibility to distinguish by metabolic hormonal status a patient with schizophrenia from a healthy person or a person suffering from other clinical variants of altered states of consciousness. In connection with above-mentioned, at present time the possibility of biochemical classification of depressive disturbances with case of discriminant multifactory analysis based on the evaluation of dynamics of indicators of urinary catecholamine and their metabolites is discussing the formula and the value of discriminant function for assessment of depression type has been offered [6, 7].

Improvement of the methods of molecularly biology, genetic cellularly engineering, on one side, and identification of some general tendencies in the biochemical changes in different pathologies or modifications of psychic states, on the other hand, manifested on the currently used conceptual approaches to biochemical diagnostic and therapeutic monitoring of these pathologies.

On the basis of rich literature data in this field we, in this work, tried to study some aspects of structural metabolic conception of cascade of biochemical changes manifesting in the case of different forms of altered states of consciousness (ASCs) [19].

These aspects are as follows:

□ different neuropathologies, effect of hypnosis, narcotic analgetics or effect of stress-factors is considered as particular cases of altered states of consciousness;

□ under the conditions of altered states of consciousness there are found structural metabolic rebuilding on the levels of different sites of CNS and peripheral nervous system, change of synthesis, secretion and catabolism of a number of hormones and mediators and first of all catecholamines and serotonin with consequent

changes in the membrane permeability, and system of intracellular signaling (cAMP, Ca⁺⁺, others) and ion channels.

□ structural metabolic rebuilding in altered status of consciousness are found in the tissues, blood and other biological fluids as in the form of rather universal manifestation (increase in molecule oxidative modification, disturbance of immunity and energy metabolism so on) so as in the specific set of changes in the activity of some enzymes, catecholamine level and NSB and ion homeostasis.

□ uniformity of functional biochemical changes is postulated in alcoholism, narkomania and other states characteristic of ASCs during modeling of these interrelationships with hypnosis;

□ improvement of the methodical approaches and adaptation of highly sensitive instrumental arsenal for biochemical and diagnostic monitoring of ASCs will allow further increase in informativity of the analysis of urine components, saliva, sweat, hair, expiratory air in order to obtain “molecular picture” of specific form of ASC.

What is the correlation between above-mentioned aspects of structural metabolic conception of the cascade of biochemical changes in ASC and literature data? It should be interesting to study in this connection some the most important data.

Conception of the Altered states of consciousness and regulatory peptides

As it was noted above, currently, the conception of altered state of consciousness has acquired the further development. With the use of special questionnaire the researchers of the Psychological Institute of Consultations and Investigations the standardized psychometric assessment of ASCs in humans has been carried out [24].

Investigations were performed as in the series of 11 experiments on 393 healthy subjects with use of different methods of induction of ASCs so as by screening of 1133 subjects in six countries. It was shown that psychometric analysis relating to this conception may be used for assessment of altered states of consciousness independently on the way of its induction.

The general denominator includes three types of altered states of consciousness, that is, syndrome of “oceanic boundlessness (OSE), “Dread of Ego Dissolution” (AIA) and Visionary Restructuralization (VUS).

Regulatory peptides (RP) are the class of endogenic compounds having an important role in the mechanisms of directed behavior with different biological modality, emotional states in ASCs (thirst, hunger, pain, aggression, fear and so on), as well as in the molecularly processes of homeostasis [16].

The effects of RP are mediated through classic cascades of the signaling systems and their components: cAMP, G-protein, nitric oxide and others It was shown that conjugated forms of RP are the class of information compounds having a significant role in the systemic organization of behavior forming on the basis of preliminary education. Many of endogenic RP have not only a free form, but also have forms of conjugated compounds, that is, complex compounds with blood proteins, biological fluids and intracellular proteins.

Conjugated forms of RP are characterized by marked ability of their molecules to change their conformations (as compared with native peptides) that, evidently, provides integration of hierarchically organized molecularly processes at all the stages of

formation and realization of directed behavioral acts - from requirements to their satisfaction [23].

Hypnosis as a form of ASCs.

What is occupied by hypnosis in the investigations of ASCs. E.Fromm[9] studied 14 major directions in the hypnosis, and the second of them is a modeling of the consciousness state by hypnosis similar the states after using of alcohol and narcotic substances [12].

We suggest that there may be closeness between physiologic and biochemical changes due to narcomania and alcoholism under the modeling of the behavioral states with hypnosis [13].

Pharmacologic models of hypnosis during studying of the ASCs appeared to be of great interest. Relating to this the effects of dexmedetomidine which belongs to the alpha1-adrenergic agonists with high specificity inducing dose-dependent hypnotic response in the rats SNC, has been studied well [5].

With use of microinjections through special cannula it was found that this effect developed at the level of locus coeruleus (LC). Introduction of the dexmedetomidine into zone 2 mm laterally had less effect. Mechanisms of the development of tolerance to a number of effects of alpha2-adrenergic agonists (decrease of sympatholytic and anesthetic activity) during chronic administration of dexmedetomidine in relation to a number of alpha2-adrenoreceptors participating in the hypnotic effect of this agent, has been studied [11].

Sympatholytic effect of dexmedetomidine in acute and chronic administration was assessed by decrease in turnover of noradrenaline in LC and hippocamp. As investigations of these authors showed the development of tolerance was observed to neither sympatholytic effect nor minimum anesthetic concentration of dexmedetomidine, though the tolerance occurred to the hypnotic effect, that, evidently, was depended on the different level of alpha2-adrenergic receptors involvement into above-mentioned activities [14, 15, 17].

Catecholamine metabolism in different forms of ASCs.

Currently progress has been achieved as in the field of fundamental investigations of the mechanisms of formation of the dependence on psychoactive drugs, so as in the field of the development of medicamentous and non-medicamentous methods of effect on the different chains of pathogenesis of macrologic diseases and methods of their diagnosis [2].

It was proved that activation of the release and destruction of neuromediators from catecholamines, such as noradrenaline (NA) and dophamine (DA) is one of the main chain of the effect of ethanol and narcotics on the CNS. Particularly, by their intensified releasing from presynaptic structures in the limbic sites and in the mid-braun, the sites of CNS where the system of brain "award" formed and the general emotional state is regulated, the specialists narcologists explained the phase of psychic, vegetative and motor excitement which is observed after administration of alcohol and narcotics [22].

However, chronic consumption of psychoactive agents resulted in deficit of NA and DA in the CNS due to persistent intensive destruction of neuromediators. It is interesting that at present time in the clinical practice the special test-system are stud-

ied for diagnosis and evaluation of the severity stage of disease in narcomania and alcoholism, based on the identification of antibodies to neuromediators such as serotonin, NA, DA and induced by alcohol antigens.

Increasing release of NA from cardiac neurons and adrenalin from adrenal glands after stopping of alcohol intoxication resulted in damage of heart activity during withdrawal state which had stable and irreversible character. The researchers considered that catecholamines were responsible for appearance of tremor and hypertension, the formation of psychic dependence is accompanied by a number of disturbances of neurohormonal, peptide and mediatory sensitivities of hypothalamus neurons which resulted in rebuilding of neuron impulse activity and change of their neurochemical characteristics [2].

Chronic use of psychoactive agents induces increased synthesis and change of activity of a number of enzymes particularly in the catecholamine metabolism. They include dopa-beta-hydroxylase (DCH), regulating of DA and NA converting, monoaminoxidase (MAO A and B), the key enzymes of catecholamine catabolism, and catechol-O-methyl-transferase (COMT, cytosole and sinaptosomal forms), catalizing catecholamine methylating. Particularly, under the conditions of chronic alcohol intoxication on the basis of increased synthesis of catecholamines DBH activity decreased that resulted in DA accumulation. In this connection the suggestion was offered that activity of this enzyme is one of the factors showing the intensity of alcohol dependence development and severity of alcoholism [21].

DBH released from sympathetic nervous terminals and is identified in great amount in the blood plasma of animals and humans. Thus, for evaluation of the system activity (sympathetic nerves are the medullary substance of the adrenal glands) in the different physiological status not only determination of the DA and NA levels in blood plasma, but also DBH activity was used. It should be, however, noted that the most part of DBH is insoluble and remains to be bound with synaptic vesicle. Besides, there are family diseases associated with high and low levels of serum DBH, independently on the synaptic nervous activity degree. This situation indicates genetic determination of the enzyme fate being not connected with the role which it plays in the nerve terminals [8].

In relation to supermitochondrial MAO fraction the sharp increase of its activity was shown in chronic alcohol intoxication. Moreover, there is evidence to suggest that increase in activity of this enzyme is universal body response to development of dependence on psychoactive substances. On the other hand in patients with schizophrenia there is found decrease in MAO in the thrombocyte, that is considered by some authors as biochemical marker of disease. However, a number of other works does not conform to this conception [20].

The data of the role of KOMT is of great interest too. Increase in its activity and misbalance between native catecholamine's and products of their desaminating or methoxilating effect on the CNS function and are the cause of the development of some neurologic and psychopathologic disorders characteristic of alcoholism and narcomania.

The other mediators and ASCs.

In the pathogenesis of alcohol dependence it was noted marked dysfunction of

the mechanism of monoamine transport, particularly, serotonin and dopamine [10]. Investigations with use of radioisotopic methods, proton emission computer tomography and psychopathologic examination revealed decrease by 30% transport of serotonin, which directly correlated with duration of the alcohol consumption. These observations correlated with hypothesis about serotonin energetic dysfunction in alcoholism and the symptoms of depressive psychoses.

Studying the progress in the genetic psychiatry Stoltenberg and Burmeister (2000) [18] noted advantages achieved in the development of the variants of genetic defense against alcoholism and determination of different polymorphisms relating to behavioral responses and the psychic state. In this case some common mechanisms are found having effect on the velocity of transcription in the field of promoter of the gene of serotonin transporter.

Investigations of the levels of tryptophan and excitatory amino acids in blood [3] showed that in alcohol-dependent patients there was dramatic increase in the level of free tryptophan (117%) and the consequent increase in the proportion free tryptophan/competitive amino acids which is the precise indicator of administration of tryptophan into the brain. Concentration of glutamate, glycine, aspartate, serine and taurine in blood had no significant differences in the control and alcohol-dependent groups and between them. Determination of the possible role of the tryptophan metabolism and peculiarities of the behavior of the patients with alcohol-withdrawal syndrome as the form of ASCs is of great interest too.

Conclusion

In this report there is presented only small part of the great literature data about molecular mechanisms of ASCs. We consider that development and further analysis in the experimental control of the structural metabolic conception about the cascade of biochemical changes in ASCs and allow to determine considerably greater degree of the molecularly-cellular unity in the various forms of ASCs and will provide more profound understanding of the intimate mechanisms of the formation of ASCs and development of the unique strategy for their correction.

References

1. Anokhina A.P., Ivanets N.N., Drobisheva V.Ya. Osnovnie dostizhenia v oblasti narkologii, toksikomanii, alkogolizma. Vestnik Ros.AMN; 1998:N 1, P.29-37 (Main achievements in the field of narcology, toxicomania and alcoholism.)
2. Anokhina I.P., Veretinskaya A.G., Vekshina N.L et al. Nasledstvennii alkogolizm: nekotorie neirohimicheskie i geneticheskie mehanismi. Vestnik Ros.AMN;1999:N 6,P.43-47.(Hereditary alcoholism: some neurochemical and genetic mechanisms).
3. Badaway A., Rommelspacher H., Morgan C et al. Tryptophan metabolism in alcoholism. Tryptophan but not excitatory amino acid availability to the brain is increased before the appearance of the alcohol-withdrawal syndrome in men Alcohol and metabolism,1998:Vol.33,P.616-625
4. Beresin A.V., Belik Ya.V. Spetsificheskie belki nervnoi tkani. Kiev,199-, 263 p. (Specific proteins of the nervous tissue).
5. Corea-Sales C., Rabin B.C., Maze M. A Hypnotic response to dexmedetomidine, an alpha2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. Anesthesiology;1992:Vol.76,N6,P.948-952
6. Durand G., Seta N. Protein glycosylation and disease: blood and urinary oligosaccha-

rides as markers for diagnosis and therapeutic monitoring. *Clinical chemistry*; 2000:Vol.46,P.795-805.

7. Morkovkin V.M., Kartelisev A.V. Patohimiya schizofrenii (patogeneticheskie, diagnosticheskie i prognosticheskie aspekti). M.:Medicina, 1988, 256 p.(Pathochemistry of schizophrenia : pathogenic, diagnostic and prognostic aspects).

8. Kopin I.G. Biohimicheskoe opredelenie perifericheskoi adrenergicheskoi aktivnosti. In: "Osvobojudenie kateholaminov iz adrenergicheskikh neuronov Ed. By D.M.Paton. M.:Medicina. P.329-345. (Biochemical determination of the peripheral adrenergic activity. In: Releasing of catecholamines from adrenergic neurons).

9. Fromm E. Quo vadis Hypnosis? Prediction of future trends in hypnosis research. In: *Hypnosis: Developments in research and new perspectives*.N.Y.;1979.

10. Heinz A., Ragan P., Jones D.W. et al. Reduced central serotonin transporters in Alcoholism. *Asm.J.Psychiatry*;1998;Vol.155,P. 544-549.

11. Rabin B.C., Reid K., Guo T.Z., Gusrafsson E., Zhang C., Maze M. Sympatholytic and minimum anesthetic concentration-sparing response are preserved in rats rendered tolerant to the hypnotic and analgetic action of dexmedetomidine, a selective alpha 2-adrenergic agonist. *Anesthesiology*;1996:Vol.85,N 3,P.565-573.

12. Sakellion D.N. On the possibility biochemical monitoring of psychotherapy efficiency during the changed state of consciousness // *Medical Journal of Uzbekistan*. 2000; 4; 73-75.

13. Sakellion D.N and Aripov A.N. Biochemical aspects of adolescents drug addiction diagnosis, prevention, and psychotherapy // *Journal of Pediatrics (Tashkent)*. 2003; 1; 123-128.

14. Sakellion D.N and Alimov U.Kh. Possibilities of implementing sensory deprivation in treatment of drug addiction form the point of view of functional systems // *Narcology (Moscow)*. 2003: 1; 49-51

15. Sakellion D.N. and Aripov A.N. Biochemical aspects of prevention, diagnosis, and psychotherapy of drug addiction in teenagers // *Narcology (Moscow)*. 2003: 3; 17-20.

16. Sakellion D.N., Alimov U.Kx. Hypnotic analgesia as method's non-pharmacological analgesia // *Headache*. Volume 20. Number 3. July – September, Athens. 2012. pp. 123 – 129.

17. Sakellion D.N. and Alimov U.Kh. Changes of metabolism and ionic homeostasis indicators of body's biological liquids in brain activity disorders // *Narcology (Moscow)*. 2011: 7 (115); 84-89.

18. Stoltenberg S.F., Burmeister M. Recent progress in psychiatric genetics - some hope but no hype. *Human mol.Genetics*;2000:Vol.9,N6,P.927-935.Sultanov Sh. Khodjaeva N. The state of humoral Mechanisms of the Immune system in heroin addicts. *European science review*, «East West» GmbH. Vienna. 5-6 (4) 2017, - P. 45-46

19. Studerus Erich , Gamma Alex, Vollenweider Franz X. The standardized psychometric assessment of altered states of consciousness (ASCs) in humans. *Pharmacopsychiatry*; 1998: Vol.31, Supp 1.2, P.80-84.

20. Sullivan J., Srtanfiled C.,Dacks C. MAO - activity in schizophrenia. *Amer.J.psychiatr.*;1977:Vol.134,P.1998-2003.

21. Sultanov Sh. Khodjaeva N. Optimization of therapy clinic-immunological disorders with heroin addiction. «European psychiatry» the Journal of the European psychiatric association. The 24-th European congress of psychiatry. Madrid, Spain. 2016. 4-5 (3)- P. 45-46

22. Sultanov Sh. Khodjaeva N. The state of humoral Mechanisms of the Immune system in heroin addicts. *European science review*, «East West» GmbH. Vienna. 5-6 (4) 2017, - P. 45-46

23. Topilgo S.M. Konjugirovannie formi angiotensina II i beta-endorphina v sistemnoi organizatsii tselenapravlennoogo povedeniya. *Vestnik Roc.AMN*; 1999:N6,P.52-56. (Conjugated forms of angiotensine II and beta-endorphine in the systemic organization of the directed behavior).

24. Zurich V., Switzerland G. Parathyroid Hormone Responses to Catecholamines and to Changes of Extracellular Calcium in Cows.// *The journal of Clinical Investigation*. 1978 ; 61(5): 1113-1122.

EVALUATION OF THE LATEST ACHIEVEMENTS IN THE DISCOVERY OF NEW MOLECULES AND DRUGS REGIMENS FOR THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS

Uncu Andrei^{1,2}

¹Scientific Center of Medicines,

²Department of pharmaceutical and toxicological chemistry, *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova, Chisinau, Moldova.

Over the years, despite the remarkable achievements of medicine, tuberculosis (TB) remains a widespread disease, one of the top ten causes of death for the global population [12].

Over the last 3 years, the number of TB illnesses at a global level has practically not changed, being around 10.0 million people. It should be mentioned that the death rate due to this disease is also high - about 1.2 million in 2019[12].

Drug-resistant TB continues to be a public health threat. In 2018, about half a million new cases of tuberculosis resistant to rifampicin were registered, of which 78% were multidrug-resistant TB [14, 35]. Overall, 3.4% of new cases and 18% of previously treated cases were multidrug-resistant or rifampicin-resistant TB (MDR / RR-TB), with the highest spread rates (> 50% previously treated cases) in the countries of the former Soviet Union [12].

Diagnosis of drug resistant TB is quite difficult, as it is related to the need for fast bacteriological and molecular tests, the use of advanced culture and sequencing technologies. Treatment of resistant forms is long-lasting, supported by strict monitoring of adverse reactions.

The Republic of Moldova is among the top European countries with the highest TB rate. According to WHO data, the global incidence of tuberculosis in Moldova exceeded about 3 times the average recorded in the WHO European Region (110 compared to 40 cases per 100,000 people). In this context, the WHO estimated for the Republic of Moldova in 2018 an incidence of 154 cases per 100,000 people, with 100 cases being recorded per 100,000 people [17, 22, 23].

Only 78% of patients with sensitive tuberculosis are totally treated, and MDR TB treatment has a success rate of only 66%. According to the data of the National Center for Public Health, although in the Republic of Moldova, in recent years, there is a tendency to stabilize the epidemiological situation, the tuberculosis morbidity in 2019 has decreased by about 6.0% compared to the previous years. However, over 350 people suffering from tuberculosis died in Moldova last year [23].

In order to improve the situation, at global and European levels, strategies and guidelines are developed, as well as various standards: The European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) and the European Respiratory Disease Society (ERS) have developed 21 patient focused standards, designed to guide clinicians and public health workers in their work and ensure optimal results in the diagnosis, treatment and prevention of TB in Europe. In 2017, the European Union Standards for Tuberculosis Care (ESTC) were updated to incorporate the latest technological advances and international recommendations for diagnosing, treating and preventing TB [20].

The main cause of long-term treatment is the presence of mycobacteria in an inactive state, with a reversible metabolic activity. During the infection, patients can host three different subpopulations of mycobacteria: a) active growing extracellular bacteria that are usually present inside the aerated cavities; b) bacilli with intermittent growth; c) latent bacilli that are present in lesions with acidic environment and in anaerobic conditions, such as inflammatory lesions or in macrophages, and are not affected by standard therapy. These pre-existing subpopulations do not grow and have the capacity to survive exposure to high concentrations of preparations. They may remain inactive during the life of an individual or may resuscitate at any time and progress to active tuberculosis, especially in immunocompromised patients: infected with human immunodeficiency virus (HIV), diabetes mellitus, elderly. For this reason, the main objective of anti-tuberculosis drug discovery and study research is to identify drugs with new mechanisms of action, with the potential to shorten the duration of the therapy and to influence the growing and latent mycobacteria [18].

On the other hand, the success rate in discovering new antimycobacterial agents is quite limited by several challenges. It is known that *Mycobacterium tuberculosis* (M.Tb.) is a slow-growing pathogen, most commonly respiratory. The lipid-rich nature of the cell wall offers a low level of permeability and does not allow the access of molecules of drug substances to intramolecular targets, and highly active efflux pumps are one of the many mechanisms of antibiotic resistance [5, 6].

Within the host body, M. Tb. it is found as a heterogeneous population in different microenvironments, which requires active drugs against several physiological conditions under different conditions [24, 40].

Thus, an ideal new remedy against M.Tb. should be safe and exhibit minimal drug interactions with other antimicrobials used in treatments over a period of six months to 2 years. Ideally, new treatment regimens should reduce the duration of treatment and provide improved results. At the same time, they should be active against drug resistant strains and be compatible with the basic drugs used in other therapies (eg HIV therapy) [39].

The main priorities for tuberculosis research are the development of a new vaccine or new drug treatment schemes that could substantially reduce the risk of disease to the 1.7 billion people already infected recently [14]. Other priorities include rapid diagnostics, but also safe, simple, shorter and more effective treatment regimens that can be used at the point of care [33, 34].

New medicines for the treatment of TB

Current TB treatment regimens require multiple drug combinations over a 6-month period for drug-sensitive tuberculosis, and up to 9-20 months for MDR TB [21]. This duration may be even longer, if there is additional drug resistance, or if the clinical and laboratory results at the end of treatment are unsatisfactory. Globally, the most recent data available show treatment success of 85% for drug sensitive TB, 56% for MDR TB and 39% for extended drug resistant TB (XDR-TB). The main challenges in TB treatment are the duration and complexity of drug regimens, both of which affect adherence; toxic side effects, especially for medicines used to treat drug resistant tuberculosis; and the absence or limited availability of pediatric drug formulations for second-line treatment. Treatment of tuberculosis for people living with HIV

is further complicated by drug-drug interactions between anti-tuberculosis drugs and antiretroviral therapies, and by cumulative drug toxicities that increase the risk of inflammatory immune reconstitution syndrome. In such cases there is an urgent need for regimens that are more effective, more accessible, less toxic and shorten the duration of treatment [12].

Current treatment standards include drugs classified according to the sensitivity of the TB form (Table 1). Thus, the list of first-line drugs has not changed in recent years, while in the treatment of MDR and XDR forms significant changes are observed. Fluoroquinolones have gained ground, being considered the most important group of drugs in the treatment of MDR and XDR forms of TB, along with oxazolidinones (linezolid, etc.). Bedacvilin and delamanide, which were included in the list of TB drugs in 2016 (group D2), are currently being prepared by line II (B) in the treatment of resistant TB (table 1).

Table 1.

Classification of anti-tuberculosis drugs in the last 10 years [32]

| 2011 | | 2016 | | Possible future evolutions | |
|---|---|---|---|---|---|
| <i>Group 1</i> First-line oral anti-TB drugs | Isoniazid Rifampicin Ethambutol Pyrazinamide Streptomycin | Group A Fluoroquinolones | Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin | <i>Group A</i> Fluoroquinolones | Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin |
| | | | | | |
| <i>Group 3</i> Fluoroquinolones | Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin Ofloxacin | <i>Group C</i> Other core second-line agents | Ethionamide/ prothionamide Cycloserine/ terizidone Linezolid Clofazimine | <i>Group C</i> Second-line injectable agents | Linezolid Clofazimine Amikacin Capreomycin Kanamycin Meropenem/ clavulanate |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| <i>Group 4</i> Oral bacteriostatic second-line anti-TB drugs | Ethionamide/ prothionamide Cycloserine/terizidone <i>p</i> -Aminosalicylic acid | <i>Group D</i> Add-on agents (not core MDR-TB regimen components) | D1: Pyrazinamide Ethambutol High-dose isoniazid D2: Bedaquiline Delamanid D3: <i>p</i> -Aminosalicylic acid Imipenem–cilastatin Meropenem Amoxicillin–clavulanate (Thioacetazone) | <i>Group D</i> Add-on agents (not core MDR-TB regimen components) | Pyrazinamide Ethambutol High-dose isoniazid <i>p</i> -Aminosalicylic acid Amoxicillin–clavulanate Rifabutin |
| <i>Group 5</i> Anti-TB drugs with limited data on efficacy and long-term safety in the treatment of drug-resistant TB | Linezolid Clofazimine Amoxicillin/clavulanate Imipenem/cilastatin Meropenem High-dose isoniazid Thioacetazone <u>Clarithromycin</u> | | | | |

The latest data (31.08.2019) reports 23 antimicrobial drugs in phase I, II or III clinical studies, compared with 20 in 2018. The registration procedures are quite cumbersome, as most of the new compounds are developed by academic institutions, small businesses or government agencies that do not have secure financing and resources available to large pharmaceutical companies. Here are 13 new substances, of which 7 of the new compounds investigated belong to new chemical classes (BTZ-043, GSK-3036656, macozinones, OPC-167832, Q203, SPR720 and TBA-7371). Three other drugs have already obtained the approval documents (brouquiline, delamanid and pretomanid), and 7 repeatedly proposed products are subjected to further testing: clofazimin, linezolid, levofloxacin, moxifloxacin, nitazoxanide, rifampicin (high doses) and rifapentine [12].

New compounds are in the testing stage

Sutezolid

Sutezolid (PNU-100480) is part of the oxazolidinone group (linezolid analogue), has significant bactericidal activity reported in a 2012 study, and in 2017 Johns Hopkins University obtained a license to facilitate the clinical development of sutezolid in combination with other drugs [36].

TBA-7371

TBA-7371 is an inhibitor of the DprE1 enzyme, which is the basis of mycobacterial cell wall synthesis, being shown to be active against resistant M.Tb strains [2].

TBI-166

TBI-166, which belongs to the riminofenazine group, has optimized physicochemical and pharmacokinetic properties, antituberculosis activity comparable to that of clofazimine and is in phase I studies in China [37].

TBI-223

TBI-223 is an oxazolidinone derivative, functions as an inhibitor of protein syn-

thesis at an early stage of N-formylmethionyl-ribosomal mRNA formation. It is in phase I studies in the USA [1].

GSK-3036656

GSK-3036656 belongs to a new chemical class, derived from oxaborol, is a compound developed by GlaxoSmithKline. Possesses *in vivo* antituberculosis activity with efficacy demonstrated in standard acute and chronic murine tests, and when administered in combination with new antimycobacterial drugs is more active than the reference standard [31].

Macozinon

Macozinon is a piperazinobenzothiazinone derivative optimized by medical chemistry from the leading compound BTZ043 and has several advantages over it: a simpler, higher yielding chemical synthesis due to the absence of chiral centers, low cost of raw materials and better pharmacodynamics. It has the ability to covalently inhibit DprE1, an enzyme essential for the biosynthesis of key cell wall components [19].

OPC-167832

OPC-167832 is a newly synthesized carbostyryl derivative with antimycobacterial activity based on inhibition of decaprenylphosphoryl- β -D-ribose 2-oxidase (DprE1), an enzyme essential for cell wall biosynthesis of M.Tb. Has shown strong bactericidal activity against growing and intracellular bacilli and a significant therapeutic effect in an experimental model of chronic TB in mice at lower doses than other anti-TB drugs [3].

Pretomanid

Pretomanid is a nitroimidazole, recently approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of a specific and limited population of drug-resistant adult patients with intolerant or unresponsive MDR TB in combination with bedaquiline and linezolid. It is currently being further tested as part of the combined treatment regimens [28].

Telacebec (Q203)

Telacebec (Q203) is an imidazopyridine that was developed by the Koran (Republic of Korea). It is a selective inhibitor with high specificity for the cytochrome bc₁ complex of M.Tb. This complex is a critical component of the electron transport chain and its inhibition disrupts the ability of the bacterium to generate energy. Single doses of different sizes were tested in Phase I studies [15].

SPR720

SPR720 is a benzimidazole derivative in the form of a bioavailable prodrug with oral administration for the treatment of non-tuberculous pulmonary mycobacterial infections. It acts by inhibiting aminobenzimidazole-gyrase B / ParE, has broad-spectrum antibacterial activity [27].

SQ109

SQ109 is a new 1,2-ethylenediamine derivative drug with 3 unique mechanisms of action that are distinct from other antibiotics used to treat tuberculosis. SQ109 disrupts cell wall integrity and interferes with mycolic acid assembly in the cell nucleus of M.Tb [29].

Contezolid (MRX-4 / MRX-1)

Contezolid is an antibiotic from the oxazolidinone group (of the same chemical class as linezolid), active against gram-positive pathogens. Being administered orally has shown similar or even better efficacy than linezolid in mice with systemic and local infection [26].

Delamanid

Delamanid is a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative, which inhibits mycolic acid synthesis, has been shown to be active in vitro and in vivo against drug resistant strains of M.Tb. It is in phase III clinical trial and is being investigated including in the treatment of tuberculosis infections associated with HIV [11].

Delpazolid (LCB01-0371)

Delpazolid is a new oxazolidinone developed by Lego-Chem BioSciences, active against TB MDR. He entered a Phase II trial in the Republic of Korea in 2017 [38].

Bedaquilina (TMC207)

Bedaquiline is a diarylquinoline derivative and has a unique mechanism of action, targeting the enzyme adenosine triphosphatase, used in the energy generation process in M.Tb. It is active against both sensitive M.tb and drug resistant bacteria that cause TB-MDR. Laboratory tests and clinical studies have shown that they have strong bactericidal and sterilizing properties. It is in phase III clinical trial [9].

BTZ-043

BTZ-043 is a compound of the benzothiazinone group, which acts by inhibiting the enzyme DprE1, required for the synthesis of D-arabinofuranose, a component of the cell wall of M.Tb. A phase I trial was completed in 2019 [16].

Approved drugs researched for new applications

Several drug substances, approved for different therapies, but for which anti-tuberculosis effect have also been discovered, are successfully researched for applications alone or in combinations for the treatment of tuberculosis. Of this category is **clofazimine**, a riminofenazine that is used in the treatment of leprosy. Its use in the treatment of MDR tuberculosis is being researched on preclinical models of tuberculosis infection [8]. **Levofloxacin** is tested in a Phase II study investigating the best dose for the treatment of MDR TB in adults [4]. **Linezolid** is an oxazolidinone marketed with strong tuberculosis activity. It has a narrow spectrum of activity, and is in phase III study to evaluate mycobactericidal activity, safety, tolerability and pharmacokinetics in combination with other antituberculosis drugs [10]. **Moxifloxacin** is included in several studies with new regimens for treating both sensitive and drug resistant forms of tuberculosis [13]. **Nitazoxanide** is an anti-parasitic drug. Its activity against M. tuberculosis is tested in a Phase II study in Haiti [25]. **Rifampicin** (high dose) is being tested to be successfully implemented in countries with a high incidence of tuberculosis with a view to implementing new TB treatment schemes at low cost [7]. The efficacy of **rifapentin** in drug-sensitive TB treatment is studied in three studies, both alone and in combination, including pediatric formulations [30].

Conclusions

The new treatment schemes, at the development level, are meant to speed up the achievement of the overall objective of reducing the rate of tuberculosis. Further ef-

forts are needed in implementing new preventive therapies and expanding access to drugs such as rifapentin. Other factors that will help reduce the incidence of tuberculosis are: discovery of prolonged and safe drug formulations (including for treating latent MDR and XDR-TB TB infections), discovery, validation and implementation of biomarkers (for example, those that can identify people recently infected with increased risk of TB development).

Bibliography:

1. A Phase 1 Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of TBI-223 in healthy Adults (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03758612>; accessed 18.02.2020).
2. A Phase 1 Study to Evaluate Safety, Tolerability, PK and PK Interactions of TBA-7371 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03199339>; accessed 18.02.2020).
3. A Phase 1/2 Trial of Multiple Oral Doses of OPC-167832 for Uncomplicated Pulmonary Tuberculosis; (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03678688>; accessed 18.02.2020).
4. Alsultan A, An G, Peloguin CA. Limited sampling strategy and target attainment analysis for levofloxacin in patients with tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2015; 59(7): 3800-7. DOI: 10.1128/AAC.00341-15.
5. Balganes M et al. Efflux pumps of Mycobacterium tuberculosis play a significant role in antituberculosis activity of potential drug candidates. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2012; 5: 2643–2651.
6. Bhat ZS et al. Drug targets exploited in Mycobacterium tuberculosis: Pitfalls and promises on the horizon. *Biomed Pharmacother.*, 2018; 103: 1733-1747.
7. Boeree MJ et al. A dose-ranging trial to optimize the dose of rifampin in the treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2015; 191(9): 1058-1065. DOI: 10.1164/rccm.201407-1264OC.
8. Dey T et al. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.*, 2013; 68(2): 284-93. DOI: 10.1093/jac/dks389.
9. Diacon AH et al. The Diarylquinoline TMC207 for Multidrug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*, 2009; 360: 2397-2405. DOI: 10.1056/NEJMoa0808427.
10. Evaluating a New Treatment Regimen for Patients With Multidrug-resistant TB (MDR-TB) – a Prospective Open-label Randomised Controlled Trial (<https://www.newtbdugs.org/pipeline/trials/bedaquiline-linezolid-odr-mdr-next-trial>; accessed 21.02.2020).
11. Gler MT et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.*, 2012; 366(23): 2151-2160. DOI: 10.1056/NEJMoa1112433.
12. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
13. Gosling RD et al. The bactericidal activity of moxifloxacin in patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2003; 168(11): 1342-1345. DOI: 10.1164/rccm.200305-682OC.
14. Houben RM, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med.*, 2016; 13(10): e1002152. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002152.
15. Kalia NP et al. Exploiting the synthetic lethality between terminal respiratory oxidases to kill *Mycobacterium tuberculosis* and clear host infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017; 114(28): 7426-7431. DOI: 10.1073/pnas.1706139114.
16. Kloss F et al. In Vivo Dearomatization of the Potent Antituberculosis Agent BTZ043 via Meisenheimer Complex Formation. *Angew Chem Int Ed Engl.*, 2017; 56(8): 2187-2191. DOI: 10.1002/anie.201609737.
17. Lungu E, Munteanu E, Cotea I. Tuberculosis situation analysis 2017. National Tuberculosis Control Program for 2016-2020.

18. Machado D et al. Challenging the Drug-Likeness Dogma for New Drug Discovery in Tuberculosis. *Front Microbiol.*, 2018; 9: 1367. DOI: [10.3389/fmicb.2018.01367](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01367).
19. Makarov V et al. The 8-Pyrrole-Benzothiazinones Are Noncovalent Inhibitors of DprE1 from *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2015; 59(8): 4446-4452. DOI: [10.1128/AAC.00778-15](https://doi.org/10.1128/AAC.00778-15).
20. Migliori GB et al. ERS/ECDC Statement: European Union standards for tuberculosis care, 2017 update. *European Respiratory Journal*, 2018; 51: 1702678. DOI: [10.1183/13993003.02678-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.02678-2017).
21. Moscow Declaration to End TB; First WHO global ministerial conference on ending TB in the sustainable development era: a multisectoral response. Geneva: World Health Organization and the Ministry of Health of the Russian Federation; 2017 (https://www.who.int/tb/features_archive/Moscow_Declaration_to_End_TB_final_ENGLISH.pdf?ua=1, accessed 18.02.2020).
22. Protocol Clinic Național Tuberculoza la Adult. Chișinău; 2018.
23. PROGRESS REPORT - TR.III 2019 Global Fund Grants: Consolidated TB, HIV / AIDS Grant and CNC Grant; Chisinau, November 2019.
24. Shaikh NS, Sawarkar SP. Targeting Approaches for Effective Therapeutics of Bone Tuberculosis. *J Pharm Microbiol.*, 2017; 3:1.
25. Shigyo K et al. Efficacy of nitazoxanide against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2013; 57(6): 2834-7. DOI: [10.1128/AAC.02542-12](https://doi.org/10.1128/AAC.02542-12).
26. Shoen C et al. *In Vitro* and *In Vivo* Activities of Contezolid (MRX-I) against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2018; 62(8): e00493-18. DOI: [10.1128/AAC.00493-18](https://doi.org/10.1128/AAC.00493-18).
27. Shoen C et al. Novel Approaches: Therapies, Diagnostics and Drug Discovery for Mycobacteria (<https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/7859/presentation/7556>; accessed 21.02.2020).
28. Stover C et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature*, 405, 2000; 962–966. DOI: [10.1038/35016103](https://doi.org/10.1038/35016103).
29. Tahlan K et al. SQ109 targets MmpL3, a membrane transporter of trehalose monomycolate involved in mycolic acid donation to the cell wall core of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2012; 56(4): 1797-1809. DOI: [10.1128/AAC.05708-11](https://doi.org/10.1128/AAC.05708-11).
30. TBTC Study 31: Rifapentine-containing Tuberculosis Treatment Shortening Regimens (<https://www.newtdrugs.org/pipeline/trials/tbtc-study-31-actg-5349-4-month-treatment-regimens>; accessed 21.02.2020).
31. Tenero D et al. First-Time-in-Human Study and Prediction of Early Bactericidal Activity for GSK3036656, a Potent Leucyl-tRNA Synthetase Inhibitor for Tuberculosis Treatment. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2019; 63(8): e00240-19. DOI: [10.1128/AAC.00240-19](https://doi.org/10.1128/AAC.00240-19).
32. Tiberi S et al. Classifying new anti-tuberculosis drugs: rationale and future perspectives. *International Journal of Infectious Diseases*, 2017; 56: 181-184.
33. Treatment Action Group, Stop TB Partnership. Tuberculosis research funding trends 2005–2017. New York: Treatment Action Group; 2018 (<http://www.treatmentactiongroup.org/content/tbrd2018>, accessed 18.02.2020).
34. United Nations General Assembly. Resolution 73/3: Political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on the fight against tuberculosis. United Nations; 2018 (https://www.un.org/en/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/73/3, accessed 18.02.2020).
35. Van Der Meeren O et al. Phase 2b controlled trial of M72/AS01E vaccine to prevent tuberculosis. *N Engl J Med.*, 2018; 379(17): 1621–1634. DOI: [10.1056/NEJMoa1803484](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803484).
36. Wallis RS et al. Pharmacokinetics and whole-blood bactericidal activity against *Mycobacterium tuberculosis* of single doses of PNU-100480 in healthy volunteers. *J Infect Dis.*, 2010; 202(5): 745-751. DOI: [10.1086/655471](https://doi.org/10.1086/655471).
37. Zhang D et al. Synthesis and biological evaluation of novel 2-methoxypyridylamino-substituted riminophenazine derivatives as antituberculosis agents. *Molecules*, 2014; 19(4): 4380-4394. DOI: [10.3390/molecules19044380](https://doi.org/10.3390/molecules19044380).

38. Zong Z et al. Comparison of *In Vitro* Activity and MIC Distributions between the Novel Oxazolidinone Delpazolid and Linezolid against Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis in China. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2018; 62(8): e00165-18. DOI: 10.1128/AAC.00165-18.
39. Zumla AI et al. New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects. *Lancet Infect Dis.*, 2014; 14: 327–340.
40. Zuniga ES, Early J, Parish T. The future for early-stage tuberculosis drug discovery. *Future Microbiol.*, 2015; 10: 217–229.

SYNTHESIS, SPECTROSCOPY AND BIOLOGICAL EVALUATION OF SILVER(I) COMPLEXES WITH METRONIDAZOLE. X-RAY CRYSTAL STRUCTURE OF [Ag₂(MTZ)₄]SO₄

Żyro D.¹, Stręk M.², Śliwińska A.², Chęcińska L.³, Kusz J.⁴, Ochocki J.¹

¹Medical University of Lodz, Department of Pharmacy, Lodz, Poland

²Medical University of Lodz, Department of Nucleic Acids Biochemistry, Lodz, Poland

³University of Lodz, Department of Chemistry, Lodz, Poland

⁴University of Silesia, Institute of Physics, Chorzow, Poland

The search and study of chemical compounds with potential antimicrobial and anti-cancer activity are among the most advanced research in the world. Metronidazole has been used as a medicinal drug for over 50 years. It exhibits antibacterial effect especially against anaerobic bacteria. Silver compounds, in particular silver nitrate, also have very good antibacterial activity. For many years, our group has been looking for new solutions in the field of chemistry of silver ion coordination compounds with azole derivatives, including metronidazole.

Materials and methods. We synthesized metronidazole complexes using silver salts with appropriate counter-ions. The reaction medium was water, ethanol or water-ethanol mixtures in various ratios. The reaction conditions were gentle, the reaction mixtures were heated to 80-90°C. The reaction time depended on the silver salt used. After completion of the reaction, the crude mixtures were crystallized, then dissolved in suitable solvents and recrystallized. Each of the obtained compounds was subjected to elemental, IR, NMR analysis and X-ray structural examination.

The best tested compound is the metronidazole complex with silver nitrate. Earlier, spectrum of its antibacterial activity was determined. The complex was evaluated for antimicrobial properties against six microorganisms: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus hauseri* ATCC 13315 and *Candida albicans* ATCC 10231.

The effect of the metronidazole complex was tested recently against 4 cell lines: human hepatoma cell line (HepG2), mouse fibroblast cell line (Balb/c 3T3 clone A31), 1.2B4 cell line (human hybrid cell line that was formed by the fusion of primary human culture islets with the human pancreatic cancer cell line [HuP-T3]), and PANC-1 cancer cell line.

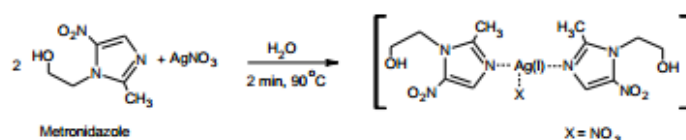
As part of this study, we assessed cytotoxicity of the metronidazole complex by means of the MTT, NRU, TPC, and LDH assays. We also determined DNA damage using the alkaline comet assay.

The complex is currently undergoing cytometric analysis. The test results will be published by us soon.

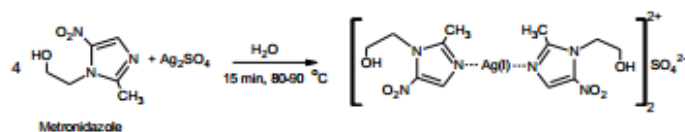
We assessed the stability of the compound on different substrates when exposed to daylight and in the dark within the timespan from 0 to 108 hours from the application.

For comparative purposes, we synthesized a complex with a sulfate counter-ion, which we will soon test in a similar way.

Results and discussion. We synthesized the compounds using the method developed by us.

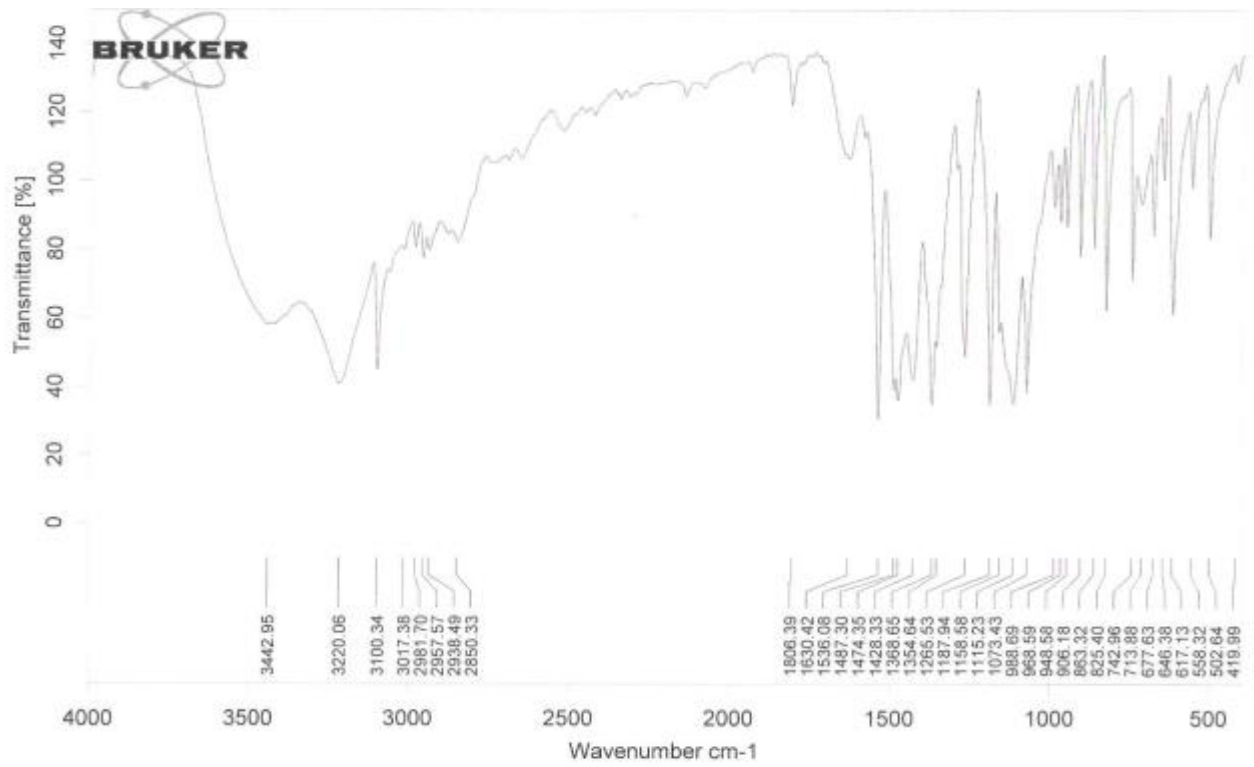


Scheme 1. Synthesis of metronidazole complex with silver nitrate



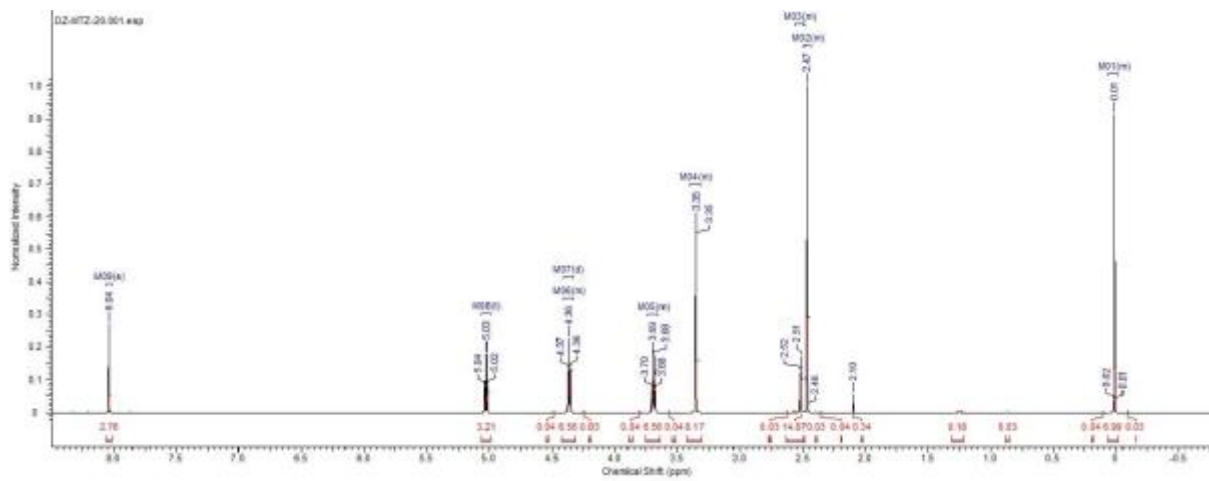
Scheme 2. Synthesis of metronidazole complex with silver sulfate

^1H NMR analysis shows that the proton from the OH group ($\delta=5,03\text{ppm}$) of metronidazole remains in the structure of the complex. The proton is exchanged after shaking with deuterium water. We obtained the metronidazole complex with silver(I) sulfate $[\text{Ag}_2(\text{MTZ})_4]\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ with a yield of 93%. MW= 1086.53; melting point: $79-82^\circ\text{C}$ (with another solidification), $168-171^\circ\text{C}$ (decomposition). Elemental analysis for $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{N}_{12}\text{O}_{21}\text{Ag}_2\text{S}$ calculated (found) : C 26.52 (26.43)%, H 4.27 (4.00)%, N 15.47 (15.48)%.

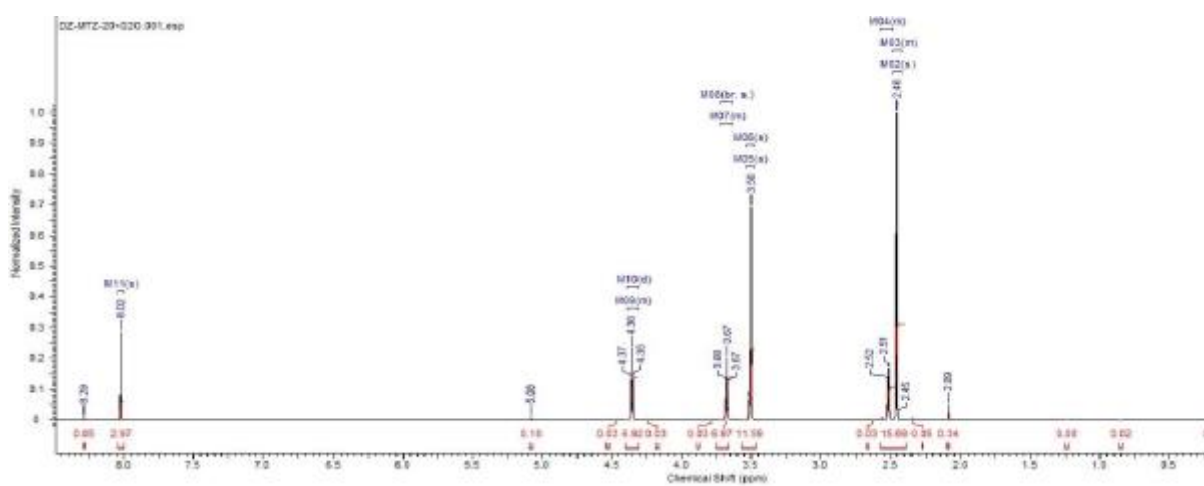


IR spectrum of metronidazole complex with silver(I) sulfate

(A)

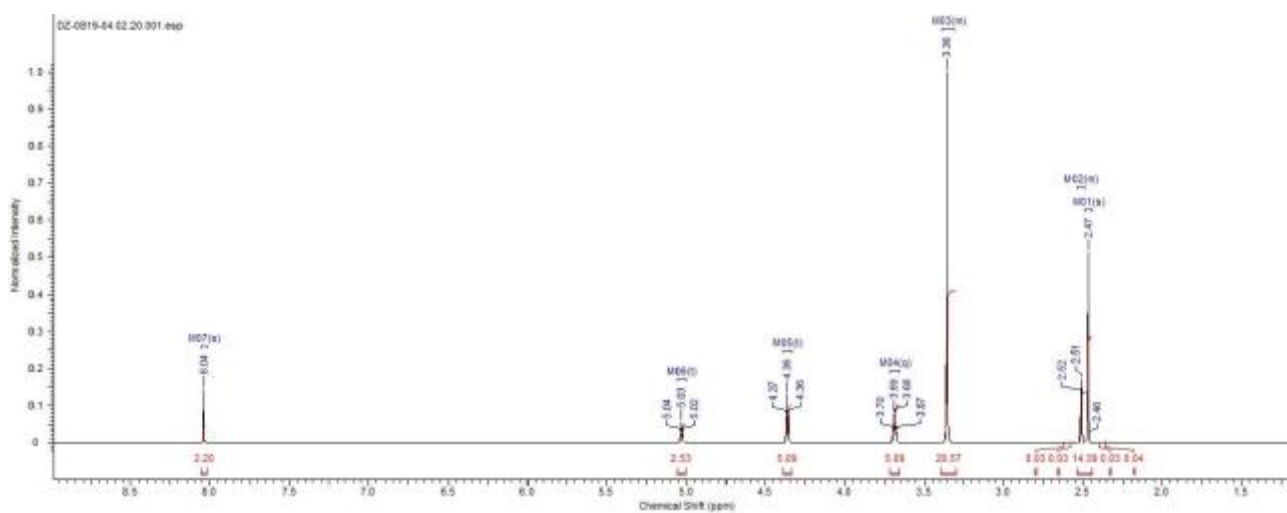


(B)

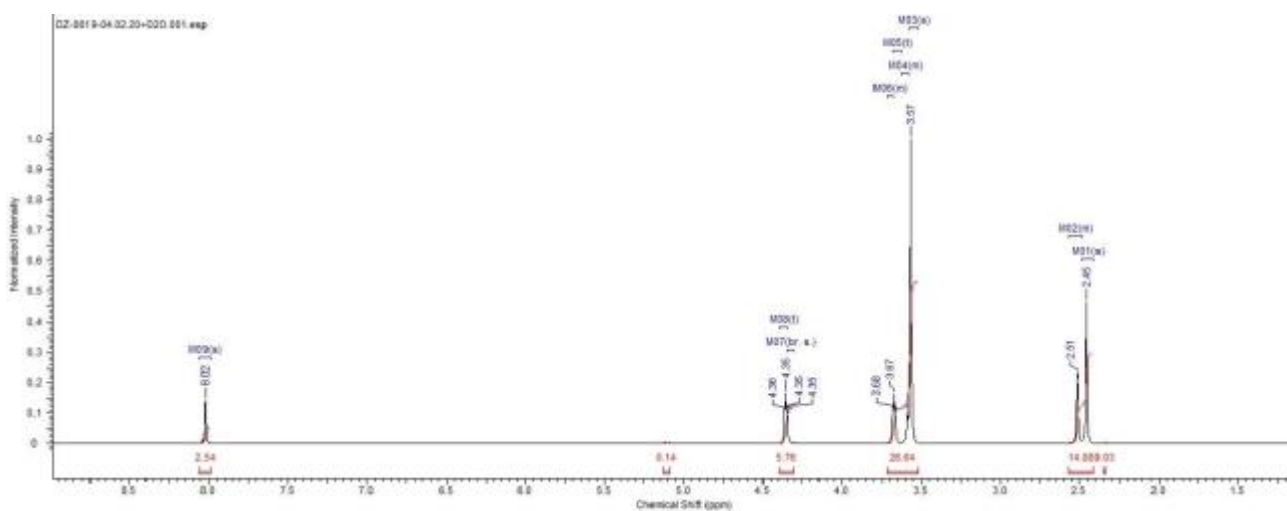


¹H NMR of metronidazole (A) and metronidazole with D₂O (B)

(C)



(D)



¹H NMR of metronidazole complex with silver(I) sulfate without (C) and with D₂O (D)

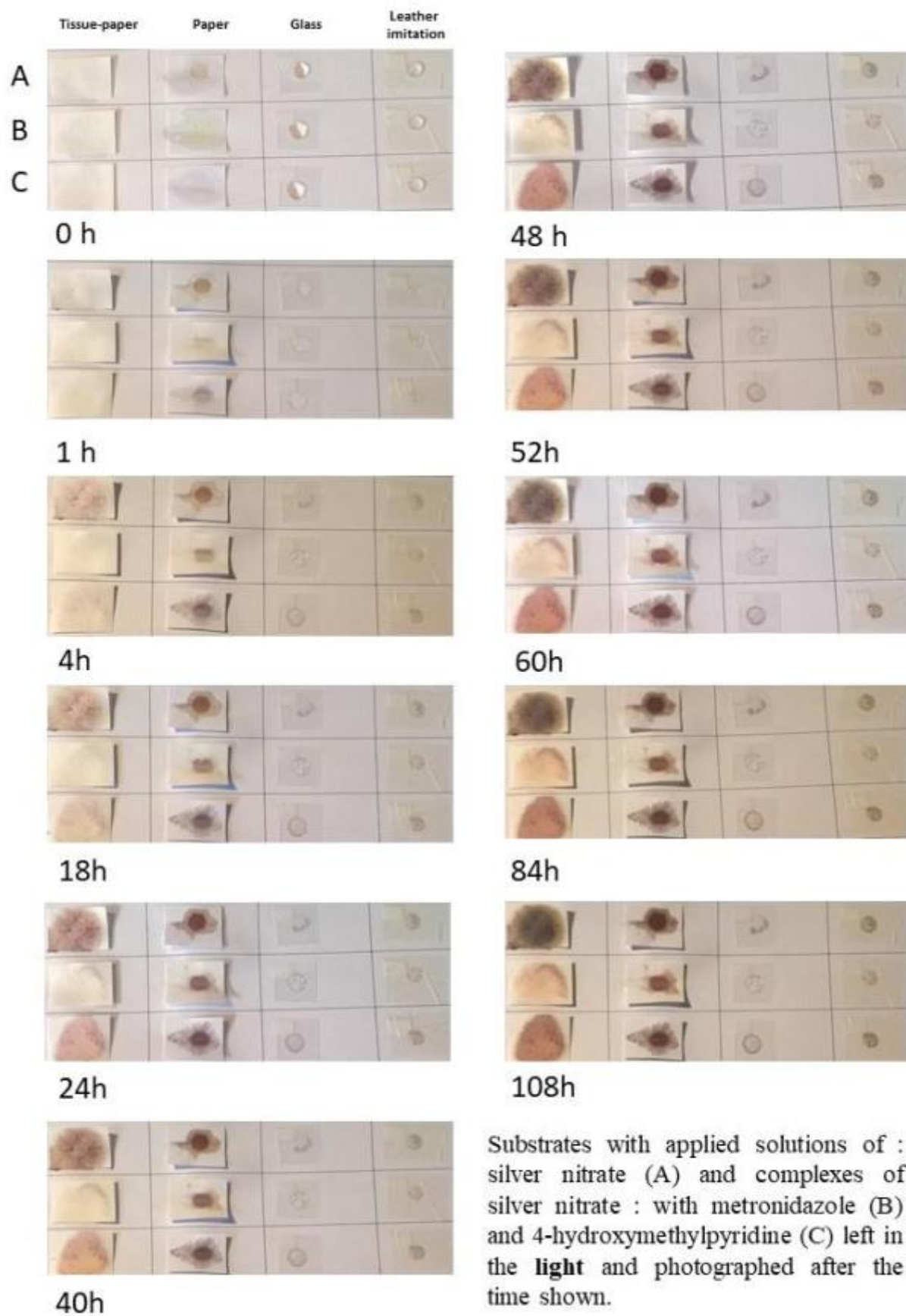
The cytotoxicity was assessed against the non-metabolizing Balb/c 3T3 cell line (murine fibroblasts), and the HepG2 metabolizing cell line, (human hepatoma). The tested silver(I) complex and silver nitrate were found to have relatively higher toxicity to the non-metabolizing Balb/c 3T3 cell line (murine fibroblasts). The tested silver(I) complexes displayed toxicity comparable to AgNO₃ in both cell lines. However, their antibacterial potency was higher than that of AgNO₃, a drug which is used in clinical practice, as shown in our studies. The synergic activity of the silver(I) complexes of metronidazole may have an important impact on the development of combination therapy, prophylaxis, and prevention of infections caused by bacteria, fungi, yeasts, or viruses.

Our study revealed that both silver nitrate and its complex with metronidazole induced a dose-dependent decrease of pancreatic cancer cell viability. In addition, 1.2B4 cells were more susceptible to silver nitrate and its complexes than PANC-1 cells. Our observations that silver nitrate presents cytotoxic effect against different cancer cells are in agreement with the results obtained by others.

Due to the fact that DNA damage is a major inducer of apoptotic cell death we decided to determine the level of DNA damage induced by silver nitrate and its complex with metronidazole. We found that silver nitrate evoked a dose-dependent increase of DNA damage in PANC-1 and 1.2B4 cells. The observation is in line with the results obtained by Li et al. who, using the micronucleus assay, reported that silver nitrate significantly increased the number of micronucleus frequency in TK6 cells. What is more, the co-administration of silver nitrate with N-acetyl cysteine and trolox (a well-known ROS scavenger) decreased the number of micronucleus frequency supporting the role of oxidative stress in silver(I) mediated DNA damage.

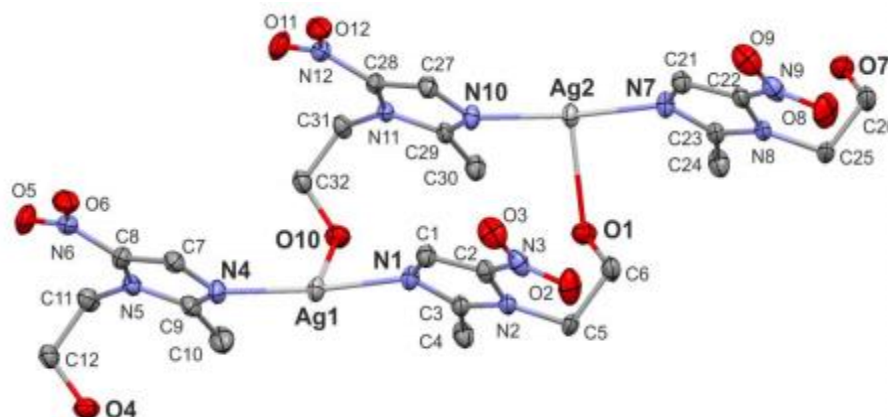
The genotoxicity of [(MTZ)₂Ag]NO₃ and metronidazole against 1.2B4 cells was dose-dependent. In case of PANC-1 cells, [(MTZ)₂Ag]NO₃ and metronidazole displayed DNA damaging effect only at the highest concentration (5 μM). Summarize, it seems that 1.2B4 cells were more susceptible to the genotoxic action of silver nitrate and its complex.

The complex showed clearly better stability than silver nitrate alone. The experiment conducted simultaneously without access to light proceeded as expected. Daylight significantly affects the rate of decomposition of silver salts. Complex compounds showed better stability than AgNO₃, their degradation progressed slower than when exposed to light. Daylight significantly affects the rate of reaction of silver salt decomposition.

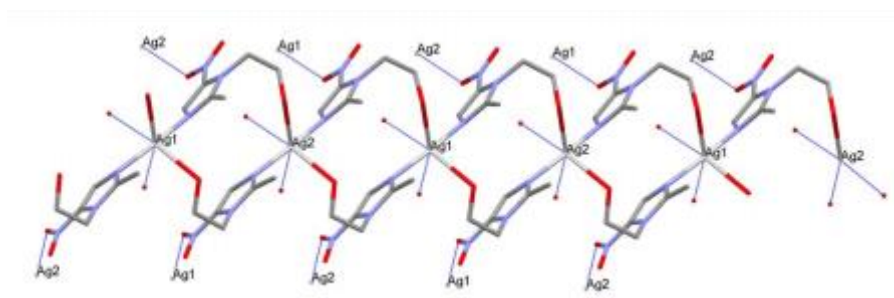


Substrates with applied solutions of : silver nitrate (A) and complexes of silver nitrate : with metronidazole (B) and 4-hydroxymethylpyridine (C) left in the **light** and photographed after the time shown.

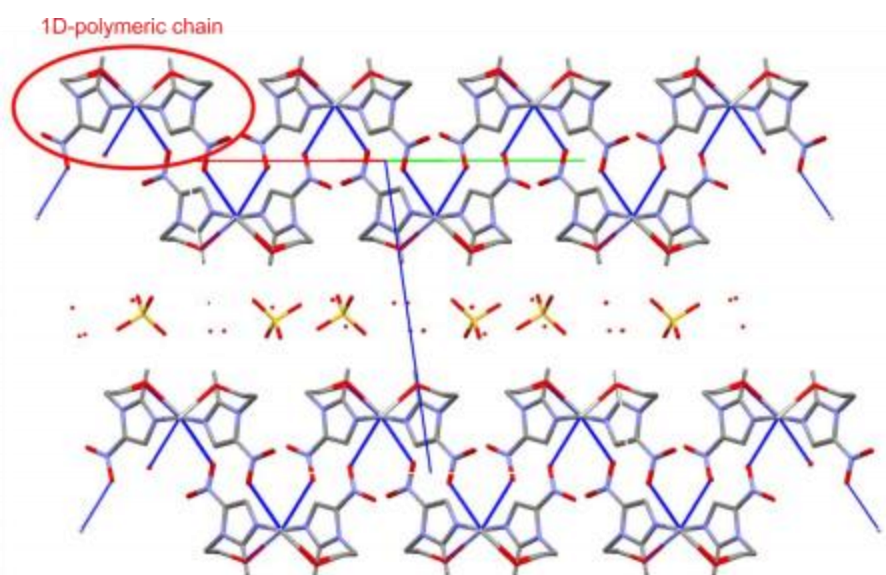
Below, we present preliminary results the structure of the new metronidazole complex compound with silver sulfate. The coordination model can be described as linear with two strong Ag-N bonds (2.2Å), additionally complemented by two short Ag-O bonds with the distance of 2.6Å. It's our preliminary results.



ORTEP representation of $[\text{Ag}_2(\text{MTZ})_4]^{2+}$. Bond distances: Ag-N=2.2Å, Ag-O=2.6Å.



The polymeric chain of $[\text{Ag}_2(\text{MTZ})_4]^{2+}$. Ag...O contacts (3Å) are drawn as blue lines.



The crystal packing of $[\text{Ag}_2(\text{MTZ})_4]\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Ag...O contacts are drawn as blue lines.



Crystals of $[\text{Ag}_2(\text{MTZ})_4]\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

Conclusion

The compounds we synthesize, as evidenced by our research, not only have a broad spectrum of antimicrobial activity, but also anti-tumor activity. We will continue to conduct research. We plan to synthesize and test other complexes with a similar structure. The big advantage of the metronidazole complex with silver(I) ions is low or no side effects. Another is greater stability than silver nitrate. The compound is highly cytotoxic to pathogenic cells.

Acknowledgments

Our research was funded by the National Science Centre, Poland (UMO-2014/15/B/NZ7/00944).

References

1. Kalinowska-Lis U., Felczak A., Chęcińska L., Zawadzka K., Patyna E., Lisowska K., Ochocki J. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of water-soluble silver(i) complexes of metronidazole drug and selected counter-ions, Dalton Trans 2015 Mar, 44 (17), 8178-8189
2. Li Y., Qin T., Ingle T., Yan J., He W., Yin J.J., Chen T., Differential genotoxicity mechanisms of silver nanoparticles and silver ions. Arch Toxicol. 2017 Jan, 91(1), 509- 519
3. Radko L., Stypuła-Trębas S., Posytniak A., Żyro D., Ochocki J. Silver(I) Complexes of the Pharmaceutical Agents Metronidazole and 4-Hydroxymethylpyridine: Comparison of Cytotoxic Profile for Potential Clinical Application, Molecules 2019 May, 24(10), 1949
4. Żyro D., Śliwińska A., Stręk M., Ochocki J. Cytotoxicity, genotoxicity and light stability of Silver(I) complexes withazole and pyridine containing ligands. High activity against pancreatic cancer cells in vitro – in preparation for publication

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ КООРДИНАЦИОННОГО СОЕДИНЕНИЯ НИКОТИНАТА КАЛЬЦИЯ С НИКОТИНАМИДОМ «Ca(NK-N)₂·2АНК»

Азизов О.Т.¹, Дусматов А.Ф.²

Институт общей и неорганической химии АН РУз, г. Ташкент¹
Агентство по развитию фармацевтической отрасли Министерства
здравоохранения Республики Узбекистан²

Комплексные соединения находят широкое применение в самых различных областях науки и технологий. Применение координационных соединений в фармацевтической отрасли в течение многих лет является основным научным направлением при создании новых лекарственных препаратов. При этом, одной из актуальных проблем современной медицины является лечение болезней сердца, в частности, аритмии сердца человека [1-5]. В данной статье приводятся результаты испытаний на специфическую активность при аритмии сердца нового комплексного соединения никотината кальция с никотинамидом «Ca(NK-N)₂·2АНК» [6-8].

Материалы и методы. Антиаритмическое действие координационного соединения «Ca(NK-N)₂·2АНК» изучали на хлоридкальциевой модели у крыс, весом 200 – 220 г [9]. Аритмию вызывали у наркотизированных крыс путём введения в хвостовую вену 10% раствора хлорида кальция в дозе 300 мг/кг. Координационное соединение «Ca(NK-N)₂·2АНК» в виде 5% раствора в 0,75% HCl вводили профилактически внутрибрюшинно в дозе 4 мл/кг за 30 минут до введения хлорида кальция. Электрокардиограмму регистрировали во II стандартном отведении каждые 2-5 минут в течение 30 мин [10]. Эффективность антиаритмического комплекса оценивали по их способности предупреждать развитие хлорид кальциевой аритмии и удлинять время выживания животных.

Результаты и их обсуждения. Проведённые опыты показали, что внутривенное введение 10% раствора хлорида кальция в дозе 200 мг/кг у наркотизированных крыс вызвал тяжёлые нарушения сердечного ритма в виде фибрилляций желудочков сердца, которые заканчивалась летальным исходом всех подопытных животных (рис. 1.). У контрольных животных после внутривенного введения хлорида кальция фибрилляция желудочков возникала на 1-2-й минуте.

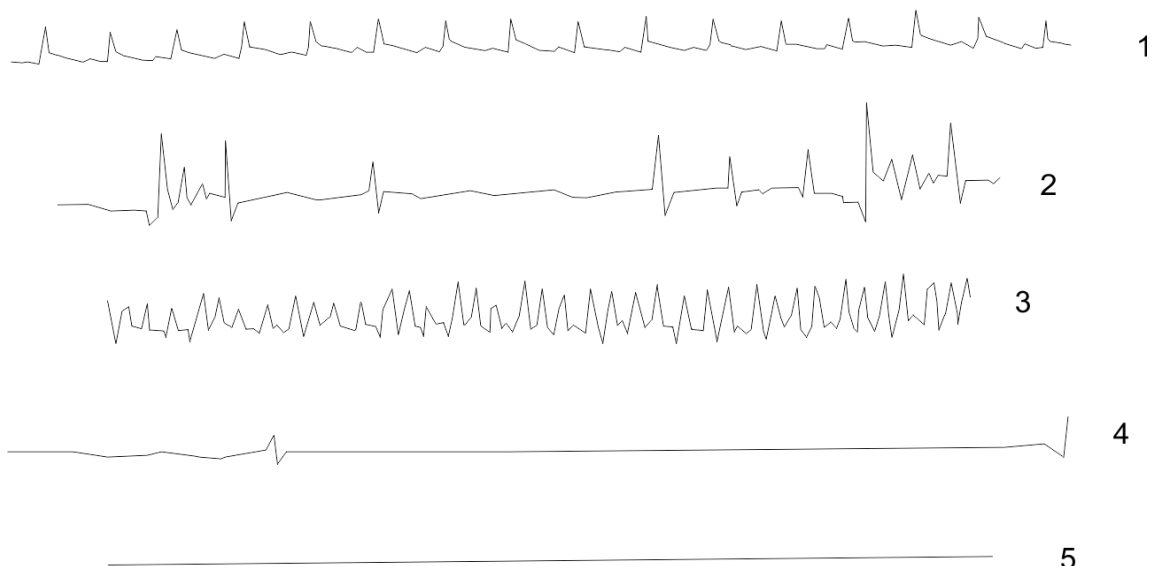


Рис. 1. Влияние внутривенного введения 10% раствора хлорида кальция (200 мг/кг) на ритм сердечной сократимости.

1. Контрольная запись ЭКГ; 2. Показание ЭКГ через 15 сек; 3. Показание ЭКГ через 1 минуту; 4. Показание ЭКГ через 2 минуты; 5. Показание ЭКГ при летальном исходе.

Из 10 животных в группе от остановки сердца погибли 6 крыс, т.е. в 40% случаев антиаритмический комплекс оказал выраженное антиаритмическое действие, предохранив животных от гибели.

При внутрибрюшинном введении координационного соединения «Ca(НК-Н)₂2АНК» наблюдалось заметное противofiбрилляторное действие, т.е. препарат выражено удлинял латентный период развития фибрилляции желудочков, удлиняя тем самым продолжительность жизни подопытных животных (рис. 2.).

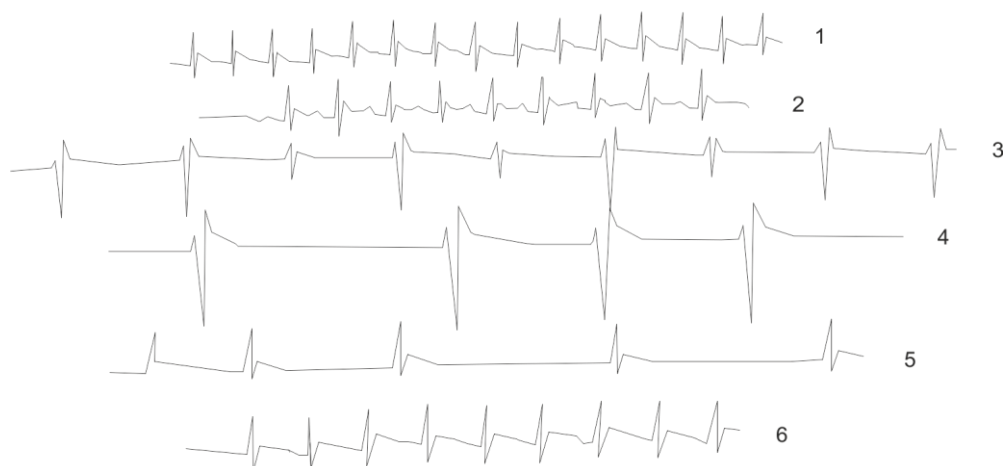


Рис. 2. Влияние координационного соединения «Ca(НК-Н)₂2АНК» на аритмию, вызванную внутривенным введением 10% раствора хлорида кальция (200 мг/кг).

1. Контрольная запись ЭКГ; 2. Через 30 мин после введения 10% раствора хлорида кальция; 3. Через 15 сек. после введения 10% хлорида кальция; 4. Показание ЭКГ через 5 минут; 5. Показание ЭКГ через 5 минут; 6. Показание ЭКГ через 10 минут.

Статистические расчеты проводились по парному критерию Стьюдента с вычислением среднестатистической ошибки при $P > 0,05$.

Выводы

Таким образом, при изучении специфической активности координационного соединения «Са(НК-Н)₂2АНК», при его профилактическом внутривенном введении, соединение дало эффект антиаритмического действия.

Литература

1. Class IV agents affect calcium channels and the AV node. K channel blocker; Kulmatycki K.M, Abouchehad K., Sattari S, Jamali F (May 2001). «Drug-disease interactions: reduced beta-adrenergic and potassium channel antagonist activities of sotalol in the presence of acute and chronic inflammatory conditions in the rat». *Br. J. Pharmacol.* 133 (2): 286–94.
2. Е. И. Чазов, Г. Г. Арабидзе, Ю. И. Бредикис, Н. В. Верещагин, А. И. Кириенко, Н. А. Мазур, Н. М. Мухарлямов. *Болезни сердца и сосудов*, том 3, стр. 5-11, 1992 г.
3. Trevor, Anthony J.; Katzung, Bertram G. *Pharmacology*. — New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, Medical Publishing Division, 2003. — P. 43.
3. Lenz TL, Hilleman DE, Department of Cardiology, Creighton University, Omaha, Nebraska. Dofetilide, a New Class III Antiarrhythmic Agent. *Pharmacotherapy* 20(7):776-786, 2000.
4. Conti JB, Belardinelli L, Utterback DB, Curtis AB (March 1995). «Endogenous adenosine is an antiarrhythmic agent». *Circulation* 91 (6): 1761–7.
5. М.Д. Машковский 1-том. Москва ООО “Новая волна” Издатель с.б.Дивов 2002 452 с. Никотинка Антиаритмические препарат 363 с.
6. Н.В. Коротченкова, В.Я. Самаренко *Витамины гетероциклического ряда строение, свойства, синтез, химическая технология*. Санкт-Петербург 2006 4-13 С.
7. Специальная Фармацевтическая химия В.Г. Беликов 2-том Пятигорск “Высшая школа” 1996,. Никотинка и никотинамид 383 С.
8. И.А. Мирзаёкубов, А.Ф. Дусматов, О.Т. Азизов Кальций никотинатнинг никотинамидли комплекс бирикмасининг синтези ва уни стандартлаш. *Фармацевтика журналы*, №3, 2014. 38-42 б.
9. Хабриев Р.У. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. Москва, 2005. – С.424-425.
10. Milne JR, Hellestrand KJ, Vexton RS, Burnett PJ, Debbas NM, Camm AJ (February 1984). «Class I antiarrhythmic drugs--characteristic electrocardiographic differences when assessed by atrial and ventricular pacing». *Eur. Heart J.* 5 (2): 99–107.

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ТА ОЖИРІННІ

Андреєва Я.О.¹, Мирний Д.П.¹, Різник О.І.²

¹ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, Україна

²Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Серцева недостатність (СН) залишається основною причиною передчасної смерті та низької якості життя в пацієнтів з різними кардіоваскулярних захворювань [4]. Незважаючи на значні успіхи у вивченні патофізіології СН та істотний прогрес у галузі фармакотерапії, це захворювання все ще залишається найпоширенішою причиною розвитку ускладнень і смертності, величезним тягарем для національних систем охорони здоров'я [6]. Згідно з даними великих епідеміологічних досліджень СН може формуватися і при нормальній фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ). При цьому питома вага пацієнтів, які страждають СН зі збереженою ФВ ЛШ (СНзФВ), досягає половини від загальної чисельності хворих з СН. На відміну від прогнозу при СН зі зниженою ФВ ЛШ прогноз при СНзФВ за останні десятиліття не покращився. Досі переважна більшість патогенетичних механізмів та методів ефективного лікування при СНзФВ досліджено недостатньо [5].

Відповідно до сучасної моделі патогенезу хронічної СН (ХСН), цей стан, перш за все, розглядають як патологію нейрогуморальних механізмів регуляції кровообігу [2]. Автономна дисфункція є типовою ознакою хронічної серцевої недостатності та пов'язана з тяжкістю захворювання та прогнозом при хронічній серцевій недостатності. Кількісно охарактеризувати активність симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи можливо при аналізі варіабельності серцевого ритму (ВСР) [1]. ВСР у хворих з ХСН досліджено досить добре, але диференційованої оцінки стану ВСР у хворих із СНзФВ не проводилось.

Мета дослідження: дослідити зміни варіабельності серцевого ритму у хворих з серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду та ожирінням.

Матеріали і методи: Обстежено 114 осіб з ХСН та ожирінням (63 чоловіки та 51 жінка) віком від 19 до 66 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні у КУ «Міська лікарня №1 ЗМР». В усіх пацієнтів було діагностовано СНзФВ I-IIA стадії I-II функціональних класів згідно класифікації NYHA. Осіб з ендокринною, пульмонологічною та іншими клінічно значущими захворюваннями, пацієнтів, що приймали β – адреноблокатори, було виключено з дослідження.

До контрольної групи увійшли 25 практично здорових осіб (13 чоловіків та 12 жінок) (таблиця 1).

Таблиця 1.

Клінічна характеристика обстежених осіб

| Показник | Основна група (n=114) | Контрольна група (n=25) | Достовірність |
|------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------|
| Вік, років | 43,6 ± 8,7 | 41,2 ± 3,6 | p > 0,05 |
| Чоловіки/жінки, осіб | 53/45 | 13/12 | p > 0,05 |
| ІМТ, кг/м ² | 31,4 ± 2,2 | 22,8 ± 2,2 | p < 0,05 |
| Окружність талії, см | 98,6 ± 7,1 | 80,3 ± 6,9 | p < 0,05 |
| Окружність стегон, см | 124,2 ± 8,4 | 91,4 ± 6,3 | p < 0,05 |
| ОТ/ОС, у.о. | 1,07 ± 0,3 | 0,96 ± 0,09 | p > 0,05 |
| ФВ, % | 62,2 ± 4,3 | 69,4 ± 5,5 | p > 0,05 |

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008). Протокол дослідження було затверджено етичним комітетом ДЗ "ЗМАПО МОЗ України". Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження.

Усім учасникам дослідження проведено загально клінічне обстеження з обов'язковим вимірюванням окружності талії та стегон, ваги та зросту, ехокардіографія, добове моніторування ЕКГ.

Діагностику СНзбФВ проводили відповідно до рекомендацій Європейської асоціації кардіологів [4]. Трансторакальна ехокардіографія була проведена за допомогою апарату Siemens ACUSON X300 з датчиком 1,75 МГц в М-модальному і двомірному режимах в стандартних ехографічних позиціях з використанням імпульсної і постійно-хвильової доплерографії і кольорового доплерівського картування.

Дослідження варіабельності серцевого ритму здійснили згідно з рекомендаціями, що були ухвалені робочою групою Європейського товариства кардіологів із вивчення даних статистичного та спектрального аналізу показників кардіоритмограми на апараті КардіоСенс (ХАІ-Медика, Україна). Програма автоматично розраховувала середню ($ЧСС_{cp}$), мінімальну і максимальну частоту серцевих скорочень ($ЧСС_{max}$, $ЧСС_{min}$) вдень і вночі, денну і нічну потужність спектрів дуже низьких (VLF), низьких (LF) і високих (HF) частот, виражені як в абсолютних, так і в нормалізованих одиницях (LFN, HFN), їх співвідношення (LF/ HF), а також повну потужність спектра (TP), стандартне відхилення сусідніх RR-інтервалів (SDNN), відсоток різниць між сусідніми RR-інтервалами, що відрізняються більш ніж на 50 мс (NN50) і корінь квадратний із середньої суми квадратів різниць між наступними RR-інтервалами (RMSSD), середню тривалість інтервалів RR (mRR).

Статистичний аналіз. Кількісні змінні представлено як середнє значення і стандартне відхилення середнього арифметичного ($M \pm SD$). Категоричні змінні були представлені у відсотках. Відмінності кожної змінної оцінювали за допомогою t-тесту Student для безперервних змінних та тесту χ^2 для

категоричних змінних. Співвідношення між параметрами оцінювалось за допомогою кореляційного аналізу Пірсона та однофакторного регресійного аналізу. Вважалося, що значення $P < 0,05$ вказують на статистично значущу різницю між групами. Розрахунки проводились за допомогою SPSS-програмного забезпечення (версія 22.0; SPSS, Чикаго, ІЛ).

Результати. У всіх пацієнтів з СНЗбФВ було зареєстровано зміни ВСР протягом доби і ригідний циркадний ритм ЧСС. Динаміка ЧСС характеризувалась відсутністю достовірного зниження ЧСС_{сер} в обстежених групах у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$) та більшими показниками ЧСС_{сер}, ЧСС_{max} і ЧСС_{min} у пацієнтів основної групи у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$) (таблиця 2).

Таблиця 2.

Показники варіабельності серцевого ритму протягом доби у обстежених осіб

| | Основна група (n=114) | | Контрольна група (n=25) | |
|-----------------------|---|---|----------------------------|-------------------|
| | день | ніч | день | ніч |
| SDNN (мс) | 33,4 ± 5,4 p _K =0,031 | 24,3 ± 6,2 p _K =0,011 | 49,6 ± 12,4 | 38,5 ± 11,3 |
| RMSSD (мс) | 27,3 ± 6,4 p _K =0,010 | 34,5 ± 8,8 p _K =0,012 | 43,7 ± 11,2 | 62,4 ± 12,3 |
| pNN50 (%) | 7,8 ± 4,9 p _K =0,008 | 17,6 ± 5,1 p _K =0,001 | 12,6 ± 6,1 | 28,4 ± 7,3 |
| LF (мс ²) | 522,7 ± 30,7 p _K =0,006 | 489,8 ± 32,8 p _K =0,007 | 410,1 ± 60,3 | 459,2 ± 31,4 |
| LFN (%) | 63,2 ± 8,4 p _K =0,002 | 55,1 ± 6,2 p _K =0,004 | 43,7 ± 9,9 | 46,7 ± 9,9 |
| HF (мс ²) | 161,7 ± 18,2 p _K =0,021 | 188,2 ± 11,6 p _K =0,008 | 221,1 ± 18,6 | 301,1 ± 29,6 |
| HFN(%) | 23,2 ± 5,1 p _K =0,031 | 29,1 ± 4,8 p _K =0,037 | 34,2 ± 7,3 | 37,6 ± 8,2 |
| LF/HF, ум.од | 3,6 ± 0,7 p _K =0,034 | 2,22 ± 1,1 p _K =0,021 | 1,0 ± 0,8 | 0,9 ± 0,2 |
| TP (мс ²) | 1721,6 ± 102,2 p _K =0,001 | 1361,3 ± 108,3 p _K =0,001 | 2089,7 ± 135,7 | 3148,4 ± 122,9 |

SDNN та RMSSD у пацієнтів основної групи були достовірно нижче від відповідних показників у контрольній як вдень, так і вночі ($p < 0,05$). Показник SDNN у пацієнтів з СНЗбФВ був нижчим від показників контрольної групи на 32,6 % у денний час і на 36,9 % у нічний час ($p < 0,05$). Значення pNN50 у основній групі достовірно також достовірно відрізнялось від показників контрольної групи у денний та нічний часи та було нижчим на 38,1 % і 38,3 % відповідно. Спостерігалось патологічне збільшення спектральних показників VLF, LF, LFN як у денний, так і у нічний час. Достатнього зниження спектральних показників VLF, LF, LFN у нічний час у основній групі не

відбувалось ($p < 0,05$). Потужність спектрів високих частот в пацієнтів з СНзбФВ була достовірно нижча у порівнянні з показниками контрольної групи. Також не фіксувалось достатнього підйому HF та HFN у нічний час на відміну від контрольної групи. Співвідношення LF/HF відповідно було достовірно збільшене у хворих з СНзбФВ.

При кореляційному аналізі між показниками ВСР та іншими показниками у осіб з СНзбФВ було встановлено наступні зміни. Встановлено негативний кореляційний зв'язок віку з SDNN ($r = -0,336$, $p < 0,05$), RMSSD ($r = -0,312$, $p < 0,05$), pNN50 ($r = -0,377$, $p < 0,05$), HF ($r = -0,418$, $p < 0,05$) та позитивний кореляційний зв'язок зі співвідношенням LF/HF ($r = 0,384$, $p < 0,05$). Між ФВ та ВСР у групах хворих з СНзбФВ встановлено позитивний кореляційний зв'язок із SDNN ($r = 0,315$, $p < 0,05$). Цей показник також корелював із час уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка ($r = -0,418$, $p < 0,05$) та час ізоволюметричного розслаблення ($r = -0,436$, $p < 0,05$). При проведенні однофакторного регресійного аналізу встановлено зв'язки лише між показником SDNN і віком (ВШ 1,26 (0,99-1,37), $p < 0,05$), SDNN і час ізоволюметричного розслаблення (ВШ 1,16 (0,85-1,24), $p < 0,05$).

Таким чином, за результатами нашого дослідження у всіх осіб із СНзбФВ у порівнянні зі здоровими особами встановлено достовірні зміни як спектральних, так і частотних показників. У всіх пацієнтів було зареєстровано зменшення загальної потужності коливань серцевого ритму (Т). Найбільш виразні зміни зареєстровано для частотних показників. Так, реєструвалось збільшення індекс LF та зниження значення індексу HF, що свідчить про відносне збільшення активності симпатичної нервової системи на фоні зниження парасимпатичної активності як у день, так і вночі. Показник SDNN мав тісний позитивний кореляційний зв'язок з часом ізоволюметричного розслаблення та часом уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка. Встановлений за даними одно факторного регресійного аналізу у нашому дослідженні взаємозв'язок між SDNN та показниками діастолічної дисфункції може бути пов'язане зі зниженням загального вегетативного тону вже на етапі змін діастолічної функції міокарду ЛШ без погіршення систолічної функції міокарду. Найбільш виразні зміни було зареєстровано у спектрі коливань HF. Достовірні зміни у спектрі дуже повільних коливань (VLF) у пацієнтів з СНзбФВ вказувало на однаковий вплив як нервово-рефлекторної, так і гуморальної регуляції.

Отримані результати можна пояснити первісним підвищенням активності симпатичної нервової системи при СН, що має компенсаторний характер, оскільки воно сприяє підвищенню серцевого викиду і перерозподілу регіонарного кровотоку у бік серця і скелетної мускулатури. При цьому ниркова вазоконстрикція призводить до затримки натрію і рідини, що покращує перфузію життєво важливих органів [4]. Достовірно зниження основних часових показників ВСР у при ХСН свідчить про тісний зв'язок стану екстракардіальної регуляції серцевого ритму і функціонального стану серця у патогенезі розвитку і прогресування СН.

Оцінка змін ВСР при серцевій недостатності проведено у ряді робіт. Так, Rydlewska A. et al. [3] провели порівняльний аналіз варіабельності серцевого ритму при компенсованій та некомпенсованій серцевій недостатності і встановили прогресуюче зниження ВСР у хворих з СН при збільшенні тяжкості захворювання і підвищення цього показника на фоні терапії. Результати Rydlewska A. et al. збігаються з результатами нашого дослідження, а саме встановленим зниженням варіабельності серцевого ритму у хворих з СН.

Атаходжаєва Г.А. і соавт. [7] провели оцінку стану ВСР у хворих на СН та метаболічний синдром і встановили зниження загальної ВСР, що збігається з результатами нашого дослідження. Але на відміну від наших результатів, у дослідженні Атаходжаєвої Г.А. і соавт. у хворих з СН без проявів метаболічного синдрому встановлено підвищення симпатовагальне співвідношення (LF/HF), що поєднувалось зі зниженням LF. Автори дослідження обґрунтували такі результати наявністю так званого «парадоксу» LF при симптомній СН, який можна пояснити розвитком десенситації адренорецепторів та зниженням чутливості барорецепторів за рахунок структурно-метаболічних змін у міокарді, що може маскувати прогресуюче погіршення нейрогуморальної регуляції. Відмінність у результатах нашого дослідження та дослідження Атаходжаєвої Г.А. і соавт. можна пояснити включенням у дослідження хворих зі зниженою ФВ та більш тяжкими ступенями СН.

Висновки. 1. Розвиток хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду при ожирінні супроводжується зниженням загальною варіабельності серцевого ритму.

2. У хворих з серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду у порівнянні зі здоровими особами спостерігається зниження тонузу парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи і збільшення тонузу симпатичної вегетативної ланки.

3. За результатами однофакторного регресійного аналізу встановлено взаємозв'язок спектрального показника SDNN та часу ізоволюметричного розслаблення.

Перспективи подальших розробок. Враховуючи отримані у нашому дослідженні результати необхідним є подальше дослідження значення частотних та спектральних показників ВСР у прогнозуванні прогресування СН, у тому числі СНзбФВ.

Література.

1. A New Approach to Detect Congestive Heart Failure Using Short-Term Heart Rate Variability Measures / [G. Liu, L. Wang, Q. Wang та ін.]. // PLoS ONE. – 2014. – №9. – С. 93–99.
2. Cardiac diastolic and autonomic dysfunction are aggravated by central chemoreflex activation in heart failure with preserved ejection fraction rats / [C. Toledo, D. Andrade, C. Lucero та ін.]. // The Journal of Physiology. – 2017. – №595. – С. 2479–2495.
3. Changes in autonomic balance in patients with decompensated chronic heart failure / [A. Rydlewska, E. Jankowska, B. Ponikowska та ін.]. // Clinical Autonomic Research. – 2011. – №21. – С. 47–54.

4. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / [P. Ponikowski, A. Voors, S. Anker та ін.]. // European Heart Journal. – 2016. – №37. – С. 2129–2200.
5. Gladden J. Heart failure with preserved ejection fraction / J. Gladden, W. Linke, M. Redfield. // European Journal of Physiology. – 2014. – №466. – С. 1037–1053.
6. Maggioni A. Epidemiology of Heart Failure in Europe / Maggioni. // Heart Failure Clinics. – 2015. – №11. – С. 625–635.
7. Атаходжаева Г. А. Вариабельность ритма сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом / Г. А. Атаходжаева, Ш. М. Рахимов, Н. З. Азимов. // Врачебное дело. – 2017. – №3. – С. 31–37.

ПРОТИМІКРОБНА ДІЯ КОМПОЗИЦІЙНОЇ СУМІШІ НА ОСНОВІ РОСЛИННОГО ЕКСТРАКТУ ТА МОДИФІКОВАНОЇ АМІНОКИСЛОТИ В УМОВАХ *IN VIVO*

Андреева І. Д., Осолодченко Т. П., Завада Н.П.

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова

Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Гнійно-запальні захворювання складають значну питому вагу у загальній структурі захворюваності людини [1, 2, 10, 16]. Ранова інфекція в різних формах проявляється у 35-45% пацієнтів стаціонарів хірургічного профілю. Насьогодні стафілокок є одним з головних нозокоміальних патогенів [10]. Стафілококи викликають 80 – 100 % післяінфекційних абсцесів, 19 % - інфікування післяопераційних ран. Найбільш важливу роль у патології людини відіграє *Staphylococcus aureus* [1, 2]. Зростання актуальності грампозитивної мікрофлори у структурі інфекційних ускладнень супроводжується диспропорційним зростанням резистентної флори, що значно ускладнює вибір адекватної протимікробної терапії [3, 15]. Більшість досліджень вказує на наявність резистентності у 25 % *Staphylococcus aureus* та у 50 % коагулазонегативних стафілококів [3, 10]. У теперішній час майже 70 % позалікарняних та більше 95 % внутрішньолікарняних штамів *Staphylococcus aureus* виробляють специфічні β-лактамази, які руйнують природні та більшість напівсинтетичних пеніцилінів [3]. Широке розповсюдження стафілокової інфекції у структурі хірургічних захворювань та поширення полірезистентних штамів стафілококів вимагає розробки заходів, які обмежують їх циркуляцію. Висока *in vitro* активність окремих речовин природного походження за результатами наших попередніх досліджень [4, 5] стали передумовою для даного дослідження. Метою роботи стало дослідження *in vivo* протимікробної взаємодії рослинного екстракту з модифікованою амінокислотою при їх комбінованому застосуванні на моделі стафілокової ранової інфекції.

Матеріали і методи. Дослідження проведені на 12-ти щурах вагою 250-270 г віком 10-12 тижнів, які знаходились у стандартних санітарних умовах віварію ДУ «ІМІ ім. І. І. Мечникова НАМН України» [8]. До початку експериментів усі тварини були здоровими, без будь-яких фізіологічних відхилень, утримувались на карантині, знаходились на стандартному раціоні та

в стабільних умовах: відносна вологість 50 – 60 %, температура повітря 18 – 20 °С, світловий режим 12 С : 12 Т. Усі роботи з тваринами проводились згідно ОСТ 42 1-88 «Тварини лабораторні. Технологічний процес», з дотриманням основних положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург) від 18 березня 1986 р., Директиви Євросоюзу №86/609/ЕЕС з охорони тварин, які використовуються в експериментальних та інших цілях від 24.11.1986 р. та ст. 26 Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження» [7, 11, 13, 14].

У кожної тварини експериментальну рану моделювали за єдиною методикою створення моделі інфікованої повношарової рани [6, 12]. За день до початку експерименту усім тваринам на лівому боці ближче до хребта здійснювали депіляцію вовни розміром 3,0 x 3,0 см. Оперативне втручання здійснювали під внутришньочеревинним кетаміновим наркозом. Для створення шкірно-м'язової рани використовували дозу *S. aureus* ATCC 25923 10^9 КУО / тварину. Приготування суспензій мікроорганізмів із концентрацією 10^9 мікробних клітин на 1 мл проводили за допомогою стандарту каламутності (0,5 од. за шкалою McFarland). Використовували прилад Densi-La-Meter (виробництва PLIVA-Lachema, Чехія; довжина хвилі 540 нм). Введення речовин здійснювали інсуліновим шприцом шляхом одночасних внутрішньошкірних ін'єкцій суспензією в обсязі 0,3 мл в дві точки, розташовані на відстані 2 мм один від одного, і підшкірної ін'єкцією в обсязі 0,1 мл суспензії клітин добової культури штаму *S. aureus* ATCC 25923. Для утворення грануляційної тканини шкірний дефект залишали без пов'язки. По закінченні 3 діб на місці ін'єкції формувалася рана, покрита струпом.

Тварин зі сформованими ранами було розподілено на чотири групи по 3 тварини в кожній: 1-а група (позитивного контролю) – тварин, яким не проводили лікувальних маніпуляцій; 2-а група (дослідна) – тварин, яким в якості лікувального препарату на поверхню рани наносили водний розчин на основі композиційної суміші водного екстракту *Eucalyptus viminalis* та модифікованого аргініну, 3-я група (порівняння № 1) – тварин, яким в якості лікувального препарату на поверхню рани наносили тільки водний розчин екстракту евкалипту прутовидного та 4-а група (порівняння № 2) – тварин, яким в якості лікувального препарату на поверхню рани наносили тільки водний розчин модифікованого аргініну.

Усі досліджувані речовини використовували в лікувальному режимі введення – термін введення речовини відбувався після терміну відтворення моделі. Речовини наносили на зону ураження щоденно 1 раз на день в умовно-терапевтичній дозі 20 мг/см². Тривалість лікування і спостереження за тваринами становила 21 добу. На 2, 3, 7, 14 та 21-у добу після інфікування тварин здійснювалася порівняльна оцінка кількісної динаміки мікробного обсіменіння рани в дослідній групі, групі позитивного контролю та групах порівняння. Визначення бактеріального навантаження на поверхню рани проводили шляхом бактеріологічного дослідження змивів з поверхні рани [9]. Для приготування змиву в пробірку із стерильним ватним тампоном наливали

1,0 мл стерильного фізіологічного розчину так, щоб тампон знаходився над рівнем рідини. Безпосередньо перед взяттям змиву зволожували тампон, виробляли їм концентричний змив з площі 1,0 см² поверхні рани і відмивали тампон в 1,0 мл фізіологічного розчину, отримуючи вихідне розведення. Готували ряд 10-тикратних розведень і висівали по 0,1 мл на чашки з м'ясо-пептонним агаром. Для ідентифікації стафілококів використовували середовище Чистовича.

Статистична обробка отриманих даних проведена із використанням Excel (MS Office 2010, XP) та програми STATISTICA 6,0 (StatSoft Inc., США) з використанням загальноприйнятих методів параметричної статистики (критерій Стьюдента). Розбіжності оцінювали як вірогідні при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Динаміка мікробного обсіменіння ранової поверхні у досліджених групах щурів після інфікування культурою *S. aureus* ATCC 25923 у різні терміни спостереження наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Мікробне обсіменіння ранової поверхні у досліджених групах щурів після інфікування культурою *S. aureus* ATCC 25923 у різні терміни

| Термін обстеження тварин | Мікробне обсіменіння, КУО/мл | | | |
|--------------------------|------------------------------|--|---|--|
| | Контрольна група (n=3) | Дослідна група (n=3) | Група порівняння № 1 (n=3) | Група порівняння № 2 (n=3) |
| 1 | $(5,7 \pm 0,7) \times 10^6$ | $(5,6 \pm 0,6) \times 10^6$ $p_1 > 0,5$ $p_2 > 0,5$ $p_3 > 0,5$ | $(5,6 \pm 0,4) \times 10^6$ $p_1 > 0,5$ | $(5,5 \pm 0,8) \times 10^6$ $p_1 > 0,5$ |
| 2 | $(8,3 \pm 0,6) \times 10^6$ | $(5,9 \pm 0,4) \times 10^6$ $p_1 < 0,1$ $p_2 > 0,5$ $p_3 > 0,1$ | $(5,7 \pm 0,6) \times 10^6$ $p_1 < 0,1$ | $(8,0 \pm 0,8) \times 10^6$ $p_1 > 0,5$ |
| 3 | $(7,8 \pm 0,5) \times 10^6$ | $(4,9 \pm 0,5) \times 10^6$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,5$ $p_3 < 0,05$ | $(5,0 \pm 0,4) \times 10^6$ $p_1 < 0,05$ | $(7,6 \pm 0,4) \times 10^6$ $p_1 > 0,5$ |
| 7 | $(2,8 \pm 0,5) \times 10^5$ | $(5,1 \pm 0,6) \times 10^3$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,5$ $p_3 < 0,05$ | $(7,2 \pm 0,4) \times 10^3$ $p_1 < 0,05$ | $(8,9 \pm 0,3) \times 10^4$ $p_1 > 0,5$ |
| 14 | $(2,7 \pm 0,8) \times 10^3$ | $(8,9 \pm 0,4) \times 10$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,5$ $p_3 < 0,05$ | $(9,8 \pm 0,5) \times 10$ $p_1 < 0,05$ | $(1,9 \pm 0,6) \times 10^2$ $p_1 > 0,5$ |
| 21 | $(4,5 \pm 0,7) \times 10^2$ | – | $(0,5 \pm 0,4) \times 10$ $p_1 < 0,05$ | $(4,5 \pm 0,5) \times 10^2$ $p_1 < 0,1$ |

Примітки:

1. p_1 – вірогідність розбіжностей з контрольною групою;

2. p_2 – вірогідність розбіжностей з групою порівняння № 1;
3. p_3 – вірогідність розбіжностей з групою порівняння № 2.

При зараженні культурою *S. aureus* ATCC 25923 дозою 10^9 КУО/тварину з 2-ої до 3-ої доби в дослідній групі та групі порівняння № 1 рівні обсіменіння поверхні рани зберігалися на одному рівні.

В контрольній групі та групі порівняння № 2 до 3-ї доби після інфікування рівні обсіменіння ран тварин дещо збільшувалися за рахунок поразки прилеглих до гнійних ран ділянок. Надалі, з 3-ї до 7-ї доби, в групі контролю рівні обсіменіння ран тварин поступово знижувалися, проте на два порядки перевищували показники тварин дослідної групи та групи порівняння № 1. В групі порівняння № 2 рівні обсіменіння на 7-му добу перевищували показники тварин дослідної групи та групи порівняння № 1 на порядок. З 3-ї до 7-ї доби лікування у тварин дослідної групи та групи порівняння № 1 вміст *S. aureus* в рані знизився на три порядки та складав відповідно $(5,1 \pm 0,6) \times 10^3$ КУО/мл та $(7,2 \pm 0,4) \times 10^3$ КУО/мл ($p_1 < 0,05$ відносно контрольної групи і групи порівняння № 2). З 7-ої до 14-ї доби відбувалося зниження концентрації *S. aureus* на поверхні ран в усіх піддослідних групах на два порядки. Колонізація поверхні рани в контрольній групі та групі порівняння № 2 зберігалася до 21-ої доби. В групі порівняння № 1 к 21-й добі висівалися одиничні колонії. Відсутність висіву *S. aureus* та повне загоєння ран в дослідній групі відбулось на 21-у добу лікування.

Висновки

1. Комбінація екстракту евкаліпту прутовидного з модифікованим аргініном проявила високу протимікробну ефективність при експериментальному лікуванні ран стафілококової етіології.

2. Комбінування екстракту евкаліпту прутовидного з модифікованим аргініном сприяло більш виразній протимікробній дії, ніж при використанні речовин в ізольованому вигляді та в порівнянні тваринами, що не лікувалися.

3. Отримані результати свідчать про протимікробну взаємодію рослинного екстракту з модифікованою амінокислотою і перспективність комбінованого застосування компонентів природного походження з метою створення на їх основі нових протимікробних засобів.

Література

1. Гординская Н. А. Особенности возбудителей раневой инфекции у пациентов с термической травмой / Н.А. Гординская, Е.В. Сабирова, Н.В. Абрамова, Е.В. Дударева, Е.С. Некаева. *Медицинский альманах*. 2012. № 5 (24). С. 181-183 URL : <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-vozbuditeley-ranevoy-infektsii-u-patsientov-s-termicheskoy-travmoj> (дата звернення: 21.02.2020).
2. Дроздова О.М., Брусина Е.Б., Захарова Ю.В. Эпидемиологический мониторинг внутрибольничных инфекций у медицинского персонала: Метод. рекомендации – Кемерово, 2007. – 56 с.
3. Омарова С. М. Мониторинг антибиотикорезистентных стафилококков, возбудителей внутрибольничного инфицирования пациентов отделения челюстно-лицевой хирургии / С.

- М. Омарова, С. Ф. Алиева, А. С. Османов. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2017. № 02(56). Ч. 2. С. 30–33. DOI:10.23670/IRJ.2017.56.022 (дата звернення: 17.02.2020).
4. Осолодченко Т. П., Андреева І. Д., Завада Н. П., Рябова І. С., Волянский А. Ю. Спектр та рівні протимікробної активності модифікованих амінокислот. *Аннали Мечниковського інституту*. 2019. № 4. С. 62-65. DOI: 10.5281/zenodo.3572576.
5. Осолодченко Т. П. Спектр та рівні протимікробної активності природних металопорфіринів / Т. П. Осолодченко, І. Д. Андреева, Н. П. Завада *Медицинский форум*. 2019. № 17 (17). С. 33–35.
6. Посібник з експериментально-клінічних досліджень з біології та медицини / За ред. І. П. Кайдашева, В. М. Соколенко, О. В. Катрушова. Полтава: УМСА, 1996. 230 с.
7. Про захист тварин від жорстокого поводження : закон України від 21.02.2006 № 3447-IV з змінами, внесеними згідно із Законом № 1759-VI (1759-17) від 15.12.2009. *Відомості Верховної Ради України*. 2010. №9. ст.76. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=3447-15>. (дата звернення: 20.02.2020).
8. Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) : утв. главным государственным санитарным врачом СССР от 06.04.73 № 1045-73. URL: <http://bestpravo.ru/fed1991/data04/tex16130.htm>. (дата звернення: 17.02.2020).
9. Создание модели стрептококковой раневой инфекции у лабораторных мышей линии BALB/c и крыс Wistar путем внутрикожной инъекции / Т. И. Комбарова, Т. И. Рудницкая, Н. С. Грищенко, Е. А. Ганина и др. *Биомедицина*. 2016. № 3. С. 24 – 34.
10. Фролова А. В. Раневая инфекция. Состояние проблемы / А. В. Фролова, А. Н. Косинец, В. К. Окулич *Вестник ВГМУ*. 2014. Т. 13, № 2. С. 62–69.
11. Этическая экспертиза биомедицинских исследований : Практические рекомендации / Под общ. ред. член-корр. РАМН, проф. Ю.Б. Белоусова. М., 2005. С. 148–153.
12. Яковлева Л. В. Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран: Методичні рекомендації / Л. В. Яковлева, О. В. Ткачова, Я. О. Бутко, Ю. Б. Лар'яновська. Харків: Вид-во НФаУ, 2013. 52 с.
13. EEC. Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. *Official Journal of the European Communities*. 1986. L. 358. P. 1–29.
14. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg, 18.III.1986. *European Treaty Series*. № 123. URL: <http://conventions.coe.int/treaty/Commun/QueVoulezVous.asp?CL=RUS&CM=0&NT=123>. (дата звернення: 21.02.2020).
15. World Health Organization (2014). Antimicrobial resistance: Global report on surveillance, vol. 2014. Geneva. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf. (дата звернення: 21.02.2020).
16. World Health Organization. (2019). World health statistics overview 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311696> (дата звернення: 21.02.2020).

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ ЗА КОМОРБІДНОСТІ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

Антонів А.А.

ВДНЗ Україна «Буковинський державний медичний університет», м Чернівці,
Україна

Актуальність проблеми. Проблема діагностики та прогнозування перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) є однією із важливих проблем внутрішньої медицини, має загальномедичне та соціальне значення. Важливою проблемою внутрішньої медицини є хронічна хвороба нирок (ХХН), яка при прогресуванні супроводжується наростаючим ступенем ендотоксикозу, зростанням в системному кровообігу продуктів азотистого обміну на тлі гіпоальбумінемії, гіпер- та дисліпідемії, активацією оксидативного та нітрозитивного стресу на тлі істотного пригнічення системи антиоксидантного захисту та природної системи детоксикації, гальмуванням еритроцитопоезу (анемія хронічного захворювання), дисфункцією ендотелію, суттєвими розладами периферичного та органного (печінка, нирки, міокард) кровообігу, активацією системи сполучної тканини (Дудар І.О., 2014, Пиріг Л.А., 2015, Нікула Т.Д., 2014). Усі ці ланки патогенезу ХХН, водночас, в більшій чи меншій мірі, можуть бути патогенетичними ланками і НАЖХП. Особливо якщо вони зумовлені ЦД типу 2 із розвитком діабетичної нефропатії та хронічного пієлонефриту, впливом метаболічного синдрому із розвитком гіперурикемії та подагричної нефропатії.

Метою дослідження було з'ясування ймовірного впливу S-аденозилметіоніну (Агепта) та мельдонію (Вазонат) на особливості клінічного перебіг неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), ожиріння І ступеня та хронічної хвороби нирок (ХХН) І-ІІ ст.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 75 хворих на НАСГ із коморбідними ожирінням І ступеня та ХХН І-ІІ ст. Для визначення ефективності лікування було сформовано 3 групи пацієнтів, які були рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння, активністю цитолітичного синдрому НАСГ та стадією ХХН (хронічний неускладнений пієлонефрит із латентним перебігом у фазі стихаючого загострення). Контрольна група (1) (24 особи) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін по 500 мг 2 рази на день, есенціале Н у якості гепатопротекторного препарату (по 1 капсулі 3 рази в день), канефрон (по 50 мг 3 рази на день) упродовж 90 днів. Друга група (2) (26 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін по 500 мг 2 рази на день, канефрон (по 50 мг 3 рази на день), аденозилметіонін (Агепта) (SAM) в якості гепатопротекторного препарату (по 200 мг 3 рази на день сублінгвально) упродовж 90 днів. Третя група (3) (25 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін по 500 мг 2 рази на день, канефрон (по 50 мг 3 рази на день), SAM (по 200 мг 3 рази на день сублінгвально) та мельдоній (вазонат) (В) (по 250 мг 2 рази в день) у якості стабілізатора енергетичного, ліпідного, вуглеводного обміну та Біле Вугілля (Б) (по 3 таблетки 3 рази на добу) в якості ентеросорбента упродовж 90 днів. Середній вік пацієнтів склав $(45,8 \pm 3,81)$ років. Протягом дослідження випадків побічної дії ліків не було встановлено.

Результати дослідження. Аналіз впливу SAM та SAM із В та (Б) при курсовому призначенні хворим на НАСГ із ХХН (групи 2 та 3) на перебіг захворювання у порівнянні із контрольною групою (група 1) виявив наступні результати. Покращення самопочуття, зменшення ознак астено-вегетативного, інтоксикаційного синдрому, диспепсичних проявів у пацієнтів 2 та 3 груп відмічали на 3-4 день від початку лікування, тоді, як у хворих 1 групи лише з 10 дня. Через 4 тижні від початку терапії прояви астено-вегетативного синдрому у хворих 2 та 3 груп були значно меншої інтенсивності, ніж у 1 групі: відповідно у 1,3 та 1,8 рази ($p < 0,05$). Через місяць лікування пацієнти 2 та 3 груп відмітили істотне підвищення фізичної та розумової працездатності, яка перевищила показник у хворих 1 групи відповідно у 1,6 та 1,9 рази ($p < 0,05$). Наявні прояви депресії у хворих 2 та 3 груп істотно зменшились і у більшості пацієнтів зникли, що перевищило ефективність впливу традиційної терапії хворих 1 групи – відповідно у 3,6 та 4,3 рази ($p < 0,05$). Порівняльна динаміка інтенсивності основних клінічних синдромів на 30-й день лікування виглядала наступним чином: загальні прояви диспепсичного синдрому зменшились у порівнянні з показником після лікування у хворих 1 групи відповідно у 2 групі – у 2,4-2,9 рази ($p < 0,05$), 3 групі – у 2,8 – 3,2 рази, клінічні прояви холестазу – відповідно у 2,9 та 3,1 рази ($p < 0,05$), абомінального дискомфорту (важкість, біль) – у 1,8 та 2,0 рази ($p < 0,05$), гепатомегалії – 1,3 та 1,5 рази відповідно ($p < 0,05$).

Показники біохімічних маркерів функціонального стану печінки та нирок у динаміці лікування висвітлені у табл. 2. Через 30 днів від початку лікування було зареєстровано вірогідне зниження вмісту загального білірубіну в крові лише у хворих 2 та 3 груп: відповідно у 1,4 та 1,8 рази ($p < 0,05$) із досягненням нормативних меж ($p > 0,05$), у той час, як у хворих 1 групи спостерігалася лише тенденція до його зниження ($p > 0,05$). Через 90 днів лікування зниження було істотнішим: відповідно у 1,8 та 2,1 рази ($p < 0,05$) із невірогідними змінами в 1 групі. Лише через 3 міс. після лікування у 1-й групі вміст загального білірубіну знизився вірогідно, однак нормативних показників так і не досяг ($p > 0,05$), у той час, як у 2 та 3 групах показники залишалися в межах нормативних ($p > 0,05$) упродовж усього терміну спостереження.

Комплексна терапія за участі SAM та SAM із В та Б також вірогідно активізувала процеси кон'югації вільної фракції білірубіну зі зниженням його вмісту в крові на 30 день лікування – відповідно у 1,3 та 1,6 рази ($p < 0,05$), на 90 день лікування – у 1,6 та 1,9 рази ($p < 0,05$) і продовжував знижуватись упродовж 3 міс. після лікування ($p < 0,05$), на відміну від традиційної терапії, де зменшення некон'югованого білірубіну через місяць лікування склало 1,2 рази, через 3 місяці лікування – показник знизився у 1,3 рази, однак нормативних значень так і не досяг ($p < 0,05$). У хворих 2 та 3 груп нормалізація показників пігментного обміну була стала і стабільна як до закінчення курсу лікування, так і у віддалений термін (3 міс.).

Ще одним підтвердженням можливості усувати прояви цитолітичного синдрому у хворих на НАСГ впродовж одного місяця лікування є вірогідне зниження активності АсАТ у крові: відповідно на 11,2 %, 48,4 % та 60,0 % ($p < 0,05$), причому, з істотно вищою ефективністю комплексної терапії SAM із В та Б ($p < 0,05$). При спостереженні через 90 днів лікування зниження активності АсАТ було більш суттєве, ніж у перший термін спостереження: відповідно у 1,6 рази, 3,1 та 4,2 рази

($p < 0,05$) із стабільною нормалізацією показника лише у хворих 2 та 3 групи ($p > 0,05$). Нами було встановлено також зниження активності АЛАТ на 30 день лікування у хворих 2 та 3 груп: відповідно у 2,3 та 2,8 рази ($p < 0,05$) проти лише тенденції до зниження ($p > 0,05$) у 1 групі, з вірогідною міжгруповою різницею ($p < 0,05$). Слід зауважити, що активність АсАТ та АЛАТ у хворих на НАСГ 1 групи в динаміці лікування залишалася вірогідно підвищеною впродовж усього терміну спостереження, що вимагало призначення додаткового курсу лікування. Слід також підкреслити той факт, що застосування SAM та SAM із В та Б, на відміну від традиційної терапії, призвело до зниження інтенсивності холестатичного синдрому: зниження вмісту в крові жовчних кислот в динаміці лікування спостерігалось лише у хворих 2 та 3 групи: через 1 міс - у 1,3 та 1,4 рази ($p < 0,05$), через 3 місяці лікування: у 1,8 та 2,1 рази ($p < 0,05$) із стабільною нормалізацією показника; зниження активності γ -ГТ відповідно на 8,9 % та 17,6 % ($p < 0,05$) – на 30 день лікування із фактичною нормалізацією показників ($p > 0,05$), на 16,7% та 23,4 % - через 90 днів лікування. На усунення SAM холестази вказують суб'єктивні симптоми: зниження інтенсивності шкірного свербіжжю та гіркоти в роті у хворих 2 та 3 груп. Підвищена до лікування активність маркерів холестази: γ -ГТ та ЛФ після лікування не була усунута за допомогою есенціале Н у хворих 1 групи, а лише мала тенденцію до зниження ($p > 0,05$).

Аналізуючи показники функціонального стану нирок у обстежених хворих в динаміці лікування слід зазначити, що запропонована терапія SAM та SAM із В та Б сприяла корекції вірогідно зниженої ШКФ на 30 день лікування зі зростанням відповідно у 1,2 та 1,4 рази ($p < 0,05$). У віддалений термін спостерігали стабільну нормалізацію показників у хворих 2 та 3 груп зі зростанням відповідно у 1,3 та 1,5 рази ($p < 0,05$). Встановлені нефропротекторні властивості SAM, які вірогідно потенціюються мельдонієм, зумовлені, ймовірно, здатністю зазначених препаратів усунути ендотеліальну дисфункцію, покращити мікроциркуляцію, попередити прогресування фіброзування нирок.

Висновок

1. S-аденозилметіонін (Агепта) сублінгвально у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння та хронічної хвороби нирок I-II ст. справляє потужні мембраностабілізуючі ефекти щодо уражених гепатоцитів, стабільно усуває клінічні прояви захворювання, інтенсивність цитолізу, холестази, мезенхімально-запального синдрому, гальмує прогресування печінковоклітинної та ниркової дисфункції (підвищує альбумінсинтезувальну функцію печінки, швидкість клубочкової фільтрації) шляхом оптимізації контролю за фіброзуванням печінки та нирок.

2. Комплексна терапія S-аденозилметіоніном (Агепта), мельдонієм (Вазонат) та Білого Вугілля є вищою за ефективністю у відношенні корекції зазначених синдромів НАСГ та ХХН, оскільки вазонат вірогідно потенціює дію S-аденозилметіоніну у гострому та віддаленому періодах спостереження, а біле вугілля опосередковано сприяє зменшенню проявів токсико-алергічних реакцій, зниженню метаболічної навантаження на органи детоксикації (в першу чергу – печінку і нирки), корекції обмінних процесів та імунного статусу, усуненню дисбалансу біологічно активних

речовин в організмі.

ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СОЦИАЛЬНО- КОГНИТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПРИ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ

Ашуров З. Ш.¹, Шин З.В.¹

Ташкентская медицинская академия, г.Ташкент, Узбекистан¹

Шизофрения является достаточно распространённым психическим заболеванием, которое вызывает временную или постоянную нетрудоспособность, становятся причиной социальной дезадаптации больных. Нарастающая тенденция интеграции психотерапии в общую медицину и превращения ее в общемедицинскую специальность заостряет вопрос об эффективности психотерапии — предпосылках, критериях и методах ее оценки. Требование разработки критериев и методов оценки эффективности психотерапии становится все более актуальным в связи с опережающим развитием методов, организационных форм психотерапии, увеличением числа специалистов-психотерапевтов, медицинских психологов в системе здравоохранения. Оценка эффективности психотерапии является актуальной задачей, стоящей перед современной мировой и отечественной психиатрией. В качестве показателей эффективности психотерапии предлагают использовать клинические параметры, особенности социального функционирования, самооценку различных областей функционирования пациентом. Как результат психотерапевтических вмешательств исследователи отмечают снижение частоты и длительности госпитализаций, снижение показателей шкалы оценки позитивных и негативных синдромов, улучшения социального функционирования, достижение ремиссии, изменение социальной сети (плотности, частотой контактов и т.п.), снижение нагрузки на семью, изменение уровня инвалидизации, динамику трудовой занятости.

Необходимость оценки эффективности психотерапевтических программ при шизофрении возрастает в связи с растущим вниманием к качеству специализированной медицинской помощи и удовлетворенности ею пациентов. В задачи исследования входили оценка эффективности психотерапии больных параноидной шизофренией в стационарных условиях и выявление критериев, значимых для динамической оценки психотерапевтической работы.

Реабилитация психически больных не ограничивается устранением психопатологической симптоматики и должна быть нацелена на создание для них оптимальных условий социального функционирования, повышения качества жизни, способности к самостоятельной активной деятельности. В современных условиях эта проблема приобретает особую важность, поскольку в последнее время реабилитационная работа в стране оказалась разрушенной и, по сути, сведена к поддерживающей фармакотерапии. Социальная адаптация больных в обществе затруднена, свидетельством чему являются возрастающие уровни разводов, инвалидности, безработицы. В связи с этим остро ощущается

необходимость разработки комплексных реабилитационных программ и их внедрения в практику работы психиатрических учреждений. Известно, что важную роль в реабилитационном процессе играет психотерапия. Судя по зарубежным источникам, большим потенциалом обладает арт-терапия - метод лечения, основанный на применении художественного творчества. Однако российским психиатрам об этом направлении лечебно-коррекционной, профилактической и реабилитационной работы известно явно недостаточно.

Таким образом, среди многообразия психотерапевтических методов роль арт-терапии в процессе реабилитации оказалась наименее изученной, что определило актуальность исследования этого метода в работе с психиатрическими пациентами. Цель исследования: оценка эффективности арт-терапии в комплексной реабилитации психически больных и разработка оптимальных методов ее применения.

Материалы и методы. Результаты комплексного исследования 102-х больных (49 больных основной и 53 больных контрольной групп), прошедших курс лечебно-реабилитационных мероприятий в Городской клинической психиатрической больницы города Ташкента за период с 2017 по 2019 г. Все изученные больные были распределены по группам так, как это показано на схеме. I группу составили больные параноидной шизофренией с непрерывным (20,3%) и эпизодическим (50,0%) типами течения; кататонической шизофренией с эпизодическим течением (6,1%); шизоаффективным расстройством (10,1%) и шизотипическим расстройством (13,5%). II группу - больные с пограничными психическими расстройствами (ППР): тревожно-фобическими (30,2%); обсессивно-компульсивными (8,6%); соматоформными (26,7%); реакциями на тяжёлый стресс и нарушениями адаптации (19,0%), а также неврастенией (15,5%).

Основные и контрольные группы, как среди больных шизофренией, так и ППР, были сопоставимы по диагностическим и социально-демографическим характеристикам. В основных группах арт-терапия была включена в традиционный комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий (фармакотерапия, трудотерапия, социокультурная терапия и др.). Контрольные группы отличались лишь тем, что арт-терапия в них не проводилась.

Методы исследования.

1. Клинико-психопатологический и клинико-катамнестический методы. При этом использовались:

а) Специально разработанная исследовательская карта, включающая: социально-демографический и клинический разделы.

б) Шкала Общего Клинического Впечатления (Global Clinical Impression-GCI), позволяющая оценивать тяжесть и динамику психических расстройств до, во время проводимого лечения и в катамнезе.

2. Клинико-психотерапевтический метод, который заключается в постоянном клиническом наблюдении и оценке изменений состояния пациента непосредственно в ходе психотерапевтических занятий в сочетании с динамической оценкой коммуникативных процессов и отношений в арт-терапевтической группе и основных факторов психотерапевтического

воздействия (Бурно М.Е., 1989; Копытин А. И., 2002); Изучались, в частности, уровни, направленность и способы коммуникаций.

3. Метод математической статистики с расчётами относительных и средних величин, 1-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждения. Группу больных шизофренией составили 45% мужчин и 55% женщин; средний возраст - 35+-6,8 лет, средняя давность заболевания - 9,7+- 4,8 лет. Высшее образование имели 22% больных, среднее специальное - 41% и среднее - 17%. Трудовой статус пациентов характеризовался выраженным снижением: 90% больных имели 2 группу инвалидности по психическому заболеванию, 25% из них работали временно, выполняя неквалифицированные виды труда. В браке состояло 24% больных. Большинство пациентов не имеющих собственной семьи, проживало с родственниками. Досуг больных характеризовался бедностью, пассивностью, однообразием. Более активное его проведение обуславливалось, как правило, инициативой окружающих, но также отличалось стереотипностью и формальностью. Несмотря на разнообразие клинических форм, типов течения и степени прогрессивности процесса, к моменту направления пациентов на реабилитацию и их включения в исследование не выявлялось признаков острого психотического состояния или грубых негативных расстройств, свидетельствующих о глубоком дефекте. Психопатологическая симптоматика (как продуктивная, так и негативная) в 75% случаев была слабо или умеренно выраженной и лишь у 25% больных достигала «значительного» уровня, не переходя однако границ «тяжёлого» состояния, препятствовавшего психотерапевтической групповой работе.

Сравнительная оценка тяжести психического состояния больных шизофренией в группе исследования по шкале ОС1 (диагр. №1) до проведения арт-терапии, после её проведения и в катamnезе выявила положительную динамику, которая проявлялась в увеличении числа больных со слабо выраженными психическими нарушениями (до лечения - 41%, после лечения - 46%, в катamnезе - 54%) и снижении количества больных со значительными психическими нарушениями (до лечения - 26%, после лечения - 21%, в катamnезе у 11% больных). Количество больных с умеренно выраженными психическими нарушениями в процессе арт-терапии существенно не изменялось. В контрольной группе больных шизофренией показатели степени тяжести психических нарушений до арт-терапии и после неё существенно не отличались от группы исследования.

Незначительное улучшение состояния наблюдалось у 33% больных во время и у 35% больных после лечения. Катamnестические данные свидетельствуют об увеличении этого показателя до 48%. Во время лечения существенного улучшения состояния достигли 2% больных, после лечения - 13% ($p<0,05$), а в катamnезе их число увеличилось до 28% ($p<0,001$). Без перемен психическое состояние оставалось у 57% во время лечения, у 41% после лечения и у 24% катamnестически. Необходимо отметить, что у 7% больных в группе исследования во время и после лечения наступило незначительное ухудшение, а у 4% (3 чел.) - существенное ухудшение, которое

потребовало госпитализации в стационар. Анализ этих случаев привёл к выводу, о нечётком соблюдении критериев включения в группу, в частности, о недоучёте начальных признаков обострения заболевания.

В целом, степени редукции психопатологической симптоматики в основной и контрольной группах существенно не различались, хотя улучшение, достигнутое с применением арт-терапии, оказалось более стабильным. Показатели социального функционирования и качества жизни больных шизофренией отличались повышением уровня субъективной удовлетворённости в следующих разделах: общее благополучие, здоровье, работоспособность, семья и социальные контакты (по опроснику СФ и КЖ). Полученные данные в группе исследования статистически достоверно отличались от подобных в контрольной группе. Наиболее существенные различия наблюдались в сферах: «удовлетворённость жизнью в «целом», «удовлетворённость физической работоспособностью», «удовлетворённость психическим состоянием» ($p < 0,001$). В других сферах также имелись статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой, но в меньшей степени: «ощущение благополучия» и «удовлетворённость отношениями с окружающими» ($p < 0,01$), «удовлетворённость дневной активностью» ($p < 0,02$), «удовлетворённость физическим состоянием» и «удовлетворённость интеллектуальной продуктивностью» ($p < 0,05$).

В группе больных с ППР было 28% мужчин и 72% женщин; средний возраст 30,6+-7,5 лет; средняя длительность расстройств - 9,7+-4,8 лет. Лица с высшим образованием составили - 41%, со средним специальным - 52%, со средним - 7%. Вторую группу инвалидности имели 6% больных. Среди трудоспособных больных 78% работали, а 22% не имели работы. Работающие пациенты в 50% случаев были трудоустроены по специальности, такое же количество больных сменило профессию, причём у половины из них снизилась квалификация. 77% больных состояли в браке. Более чем в 40% случаев семейные отношения имели конфликтный характер; зачастую родственники и близкие не понимали и не принимали жалоб пациентов на здоровье. Досуг пациентов отличался большим разнообразием, чем у больных шизофренией.

До проведения арт-терапии слабо выраженные психические нарушения имели 68% больных, после - 14% ($p < 0,001$), в катамнезе - 20% ($p < 0,001$). Умеренно выраженные нарушения до арт-терапии отмечались у 32% больных, после - у 10% ($p < 0,001$). В целом, по завершении курса арт-терапии около 70% пациентов можно было считать практически здоровыми; такое же количество пациентов без психических нарушений оставалось и в катамнезе. В контрольной группе до и после лечения степень выраженности нарушений была сопоставима с группой исследования, однако катамнестически сохранялась группа больных с умеренно выраженными нарушениями, что статистически достоверно отличало ее от группы исследования ($p < 0,05$).

Вместе с этим, доля больных, психическое состояние которых оставалось без перемен, снизилась до 0. Катамнестические данные свидетельствуют об уменьшении количества пациентов с существенным и незначительным улучшением состояния и увеличении за счет этого числа больных со

значительным улучшением. В контрольной группе число больных со значительным, существенным и незначительным улучшением после лечения и в катамнезе было сопоставимо с группой исследования, статистически достоверно не различалось. Однако, количество пациентов, психическое состояние которых оставалось без перемен во время лечения и в катамнезе, в группе исследования было достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,02$ и $p < 0,01$). Кроме того, качественный клинический анализ показал, что улучшение состояния больных основной группы более выражено при пролонгированных депрессивных реакциях расстройства адаптации, агорафобии, социальных фобиях и соматоформных расстройствах, хотя эти наблюдения нуждаются в верификации на более представительном материале.

Работа с больными проводилась в специально оборудованном арт-терапевтическом кабинете с полным набором необходимых изобразительных материалов и инструментов. Сессии проводились от 3 до 5 раз в неделю, продолжительностью 2-3 часа. Лечение длилось 6-8 недель. Количество участников группы варьировало от 7 до 10 человек. Из широкого многообразия арт-терапевтических подходов в настоящем исследовании использовался смешанный тематически-аналитический подход. Тематический подход характеризуется относительно высокой структурированностью и директивностью работы, что отвечает ожиданиям большинства больных, доступностью для пациентов, в том числе, ранее не участвовавших в психотерапии и не имеющих опыта художественного творчества, использованием широкого набора различных факторов лечебно-коррекционного воздействия, а также возможностью проведения курсов небольшой и средней продолжительности. Аналитический компонент предусматривал «мягкий», опосредованный аналитический разбор созданных произведений на основе интерпретаций скрытого смысла создаваемых образов, символов, значений употребляемого цвета или формы в сочетании с анализом процессов, происходящих в группе, взаимоотношений отдельных участников друг с другом и ведущим.

В группе больных шизофренией характер и способы художественной экспрессии на протяжении арт-терапии имели сравнительно невысокую динамику. На протяжении всего процесса большинство больных использовало ограниченный набор цветов и материалов. С самого начала больные стремились жестко контролировать изобразительный процесс, что проявлялось в выборе преимущественно плотных материалов. По ходу арт-терапии больные осваивали более пластичные материалы. Создаваемые образы на начальных этапах характеризовались аморфностью, расплывчатостью границ, "стеканием форм", орнаментарностью, смешением различных стилей, фантастичностью. На более поздних стадиях образы могли носить символический, архетипический характер, приобретали большую структурность и завершённость.

Имеющиеся у некоторых больных шизофренией нарушения мышления и коммуникативных возможностей в определённой мере ограничивали продуктивное использование различных техник интерпретации и вербальной обратной связи. Тем не менее, в процессе арт-терапии отмечалась тенденция к

повышению уровня вербального общения участников группы друг с другом и с ведущим вплоть до активного участия в дискуссиях. В группе больных с пограничными психическими расстройствами особенности проявления фактора художественной экспрессии выражались в более спонтанном взаимодействии пациентов с предлагаемыми художественными материалами, использовании ими различных материалов в одной работе, заинтересованности в творческом процессе, стремлении создать произведение, соответствующее эстетическим стандартам. Динамика внутригрупповых процессов и отношений отличалась нарастанием спонтанности в поведении больных, расширением способов коммуникации (за счет более частого использования сенсомоторного и драматически-ролевого способов), уменьшением зависимости от ведущего при сохранении заинтересованности в прямой эмоциональной поддержке.

Выводы

Включение арт-терапии - психотерапевтического метода, основанного на изобразительном творчестве, в комплекс мер, направленных на реабилитацию психически больных, повышает их эффективность, за счёт достоверного улучшения качества жизни и социального функционирования, а также более устойчивой редукции психопатологической симптоматики. Результаты сравнительного клинического анализа степени и темпа редукции психических расстройств у больных шизофренией в основных и контрольных группах (всего 102 чел.) оказались равноценными, однако улучшение, достигнутое с применением арт-терапии в течении катамнестического периода (10 - 12 месяцев) было более стабильным и продолжительным ($p < 0,01$). Анализ динамики оценок социального функционирования и качества жизни больных шизофренией и ППР до и после арт-терапии показал, что их повышение в основных группах достоверно более значительное и устойчивое, чем в группе контроля, особенно в таких сферах, как общее благополучие, здоровье, работоспособность, семейные отношения и социальные контакты ($p < 0,001$). При шизофрении к таким состояниям относятся: а) неполные ремиссии с резидуальной продуктивной симптоматикой (при эпизодическом течении), а также периоды её существенного послабления (при непрерывном течении процесса); б) дефицитарные состояния без психотической продукции с умеренными изменениями личности астенического, дефензивного, психопатоподобного типов; в) стойкие аффективные "сдвиги" гипотимного или гипертимного полюса (в ремиссиях при шизоаффективных вариантах болезни); г) шизотипические расстройства с неврозоподобной симптоматикой. В условиях реабилитационного отделения психиатрического учреждения наиболее оправдана групповая форма арт-терапии с использованием тематического подхода. Модификации арт-терапии касаются постановки ближайших и отдалённых задач, выбора тем и технических приёмов, структурированности и продолжительности занятий, акцента на тех или иных факторах психотерапевтического воздействия. Больным шизофренией свойственны жёсткий контроль изобразительного процесса, ограничения в выборе тем, использовании художественных материалов и набора цветов;

аморфность орнаментарность, фантастичность образов; трудности интерпретации; зависимость от терапевта; ограничение способов коммуникации (вербальным и проективно-знаковым способами). В процессе арт-терапии указанные характеристики подвергаются положительным изменениям, что отображается как в изобразительной продукции, так и в сфере внутригрупповых отношений.

Клинико-психотерапевтический анализ изученных случаев даёт основания полагать, что повышение уровня психосоциальной адаптации в процессе арт-терапии происходит за счёт совершенствования навыков саморегуляции, развития способностей самопонимания и самовыражения, укрепления автономии личности, формирования устойчивой системы социально значимых отношений и интересов. Место и роль арт-терапии в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий зависят от этапов психосоциальной реабилитации (этапа активных психосоциальных воздействий, этапа освоения ролевых функций и социальных позиций, этапа закрепления и поддержки социального восстановления). Конкретное содержание каждого из них носит индивидуально-типовой характер. Интеграция арт-терапии в комплекс лечебно-реабилитационных мер при надлежащей методологии и технологии арт-терапевтического процесса содействует развитию и совершенствованию реабилитационного направления в психиатрии.

Литература

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства: Учебное пособие. М.: Медицина, 2000 - 496 с.
2. Гурович И.Я., Голланд В.Б., Зайченко Н.М. Динамика показателей деятельности психиатрической службы России. М, 2000. 506 с.
3. Дмитриева Т. Б., Тихоенко В. А. Концепция реабилитации в пограничной психиатрии. Психосоциальная реабилитация и качество жизни. СПб, 2001, с. 174.
4. Карвасарский Б. Д. Психотерапевтическая энциклопедия. — СПб.: Питер, 2000, с.8.
5. Копытин А. И. Теория и практика арт-терапии — СПб.: Питер, 2002.
6. Штейнхардт Л. Юнгианская песочная терапия. СПб.: Питер, 2001.
7. Bustillo J.R., Lauriello J., Horan W.P., Keith S.J. The psychosocial treatment of schizophrenia: An update // Am. J. Psychiatry. 2001. - Vol. 158, N 2. P. 163-175.
8. Gilroy A. In Search of an Australian Art Therapy. International Networking Group of Art Therapists, Newsletter, vol. 13, 2000.
9. Merinder L.B. Patient education in schizophrenia: a review // Acta Psychiatr. Scand. 2000. - Vol. 102. - P. 98-106. Paluba M. Therapeutic, Human and Social Role of the Art-Therapy// Ж. «Архив психиатрии» 2001. - №3 (26). С. 119 - 122.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛИМЕНТАРНОЙ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА И НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Бабиенко В.В., Шаныгин А.В., Бабич М.С., Левковская В.Ю.

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

За последние десятилетие распространенность дефицита (ДВД) и недостаточности витамина D (НВД) во всем мире приобрела характер пандемии. На основании данных исследований установлено, что дефицит витамина D диагностируется не менее, чем у 50% взрослого населения Европы и США, а также в странах Азии, Японии, Южной Кореи, Ближнем Востоке [1,2,3]. Поэтому изучение причин и механизмов развития дефицита витамина D представляет живой интерес для современной науки. В последние годы благодаря многочисленным исследованиям метаболизма витамина D в организме, механизмов оказываемых им эффектов, открытие и идентификация роли специфических рецепторов витамина D (VDR) доказано плеiotропность действия витамина D. Это позволяет говорить о влиянии витамина D на развитие острых и хронических заболеваний - инфекционных, аутоиммунных, сердечно-сосудистых, онкологических, сахарного диабета первого и второго типа, нейрокогнитивных расстройств [4]. Особенно актуально исследование взаимоотношений ожирения и ассоциированных с ним метаболических нарушений с содержанием витамина D.

Ожирение является глобальной медико-социальной проблемой для всего общества, так как значительно сокращает продолжительность жизни и ведет к ранней инвалидизации, что связано с развитием таких заболеваний, как сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, атеросклероз, артериальная гипертензия, остеохондроз, остеоартроз, дисфункции репродуктивной системы, нарушения со стороны иммунной системы. Поэтому поиск новых механизмов развития ожирения, факторов, способствующих его развитию, методов лечения и профилактики, улучшения качества жизни пациентов с ожирением является стратегической задачей современной медицины [5,6].

Существует ряд механизмов влияния избыточного количества жировой ткани на уровень 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови. Малоактивный образ жизни, часто наблюдается среди пациентов с ожирением и ведет к сокращению времени инсоляции и вследствие этого снижению образования холекальциферола в коже по сравнению с людьми имеющими нормальную массу тела [7]. В условиях избыточной массы тела снижается биодоступность витамина D на фоне его депонирования в жировой ткани. Концентрация циркулирующего в сыворотке крови 25(OH)D уменьшается за счет увеличения катаболизма 25(OH)D в жировой ткани с образованием его неактивной формы-24,25-дигидроксивитамина D [8,9]. При ожирении развивается неалкогольный стеатоз печени, при котором страдает функция гепатоцитов, в которых снижается скорость синтеза 25(OH)D [10,11]. Лептин, синтезируемый жировой тканью, может оказывать отрицательное влияние на

ферменты конечного этапа синтеза витамина D в почках и периферических тканях, в том числе и жировой. Лептин ослабляет экспрессию гена 1-альфа-гидроксилазы в почках и опосредованно влияет на проксимальные каналы почек, которые регулируют экспрессию 1-альфа-гидроксилазы [12,13].

В изучении данного вопроса важно понимание влияния недостаточности и дефицита витамина D на развитие ожирения. При снижении концентрации 25(OH)D в крови возможно развитие вторичного гиперпаратиреоза, который может стимулировать липопротеиновую липазу и активировать рост адипоцитов, а также усиливать инсулинорезистентность [14]. Исследования, проведенные *in vitro* показали, что 25(OH)D влияет на процессы дифференцировки преадипоцитов в зрелые адипоциты. 1,25-дигидроксивитамин D подавляет синтез белка необходимого для процессов липолиза и транспорта жирных кислот, подавляет экспрессию гена синтазы свободных жирных кислот, блокирует дифференцировку адипоцитов [15,16]. Таким образом, при дефиците витамина D происходит активация липогенеза и торможение липолиза, что ведет к увеличению жировой массы.

Целью данного исследования была оценка распространенности витамин D дефицитных состояний среди пациентов с ожирением, разработка рекомендаций для алиментарной коррекции уровня 25(OH)D в крови и оценка эффективности назначенной терапии.

Материалы и методы. Материалы исследования базируются на комплексном динамическом изучении 330 пациентов в возрасте от 26 до 69 лет (186 женщин и 144 мужчин). Для достижения цели исследования, решения поставленных задач и изучения коррекции D-дефицитных состояний путем коррекции рациона питания исследование выполнено как открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование.

Всем пациентам, которые принимали участие в исследовании были выполнены: антропометрическое обследование (оценка индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле), анкетирование, лабораторные методы (ИФА-определение уровня 25-гидроксивитамина D-25(OH)D в сыворотке крови). Для исследования были отобраны пациенты без хронических заболеваний пищеварительной системы и других патологий, которые могли привести к развитию витамин D дефицитных состояний. На основании показателей роста и массы тела пациентов был рассчитан ИМТ по формуле А. Кетле. Оценка показателей ИМТ проводилась согласно критериям Международной группы по ожирению (IOTF) (Таблица 1).

Таблица 1.

Критерии Международной группы по ожирению (IOTF)

| Классификация | ИМТ, кг/ м ² |
|-----------------------|-------------------------|
| Дефицит массы тела | <18,5 |
| Нормальная масса тела | 18,5-24,9 |
| Избыточная масса тела | 25,0-29,0 |
| Ожирение I степени | 30,0-34,9 |
| Ожирение II степени | 35,0-39,9 |
| Ожирение III степени | >40,0 |

Для коррекции недостаточности и дефицита витамина D был составлен рацион питания индивидуально для каждого пациента, который включал продукты с высоким содержанием витамина D и способствовал нормализации ИМТ пациентов, путем снижения калорийности питания. Терапия также включала назначение всем пациентам диетических добавок, содержащих холекальциферол. Дозы витамина D рассчитывались исходя из начального уровня 25(ОН)D в крови и массы тела пациентов индивидуально. Оценка уровня 25(ОН)D в крови проводилась согласно клиническим рекомендациям Международного эндокринологического общества 2011года (Таблица 2) [17].

Таблица 2.

Классификация дефицита, недостаточности и оптимального уровня витамина D согласно клиническим рекомендациям Международного эндокринологического общества 2011 года

| | |
|-------------------------------|-----------------------------|
| Дефицит витамина D | <20 нг/мл (<50 нмоль/л) |
| Недостаточность витамина D | 21-29 нг/мл (51-74 нмоль/л) |
| Нормальный уровень витамина D | ≥30 нг/мл (≥75 нмоль/л) |

Продолжительность коррекции витамин D дефицитных состояний составила 6 месяцев (с марта по октябрь месяц). Формула для расчёта продолжительности терапии [4]:

$$n=(100-УВД) \times МТ / 100,$$

где УВД - уровень витамина D;

МТ - масса тела.

В исследовании участвовали пациенты с дефицитом массы тела (n=30) - группа №1; нормальными показателями ИМТ (n=60) - группа №2; избыточным весом (n=60) - группа №3; ожирением I степени (n=60) - группа №4; ожирением II степени (n=60) - группа №5; и III степени ожирения (n=60) - группа №6.

В ходе исследования были получены следующие результаты: в группе пациентов №1 средний показатель ИМТ составил $17,18 \pm 0,08$ кг/ м², уровень 25(ОН)D - $56,79 \pm 1,58$ нмоль/л; у пациентов группы №2 средний ИМТ - $21,47 \pm 0,11$ кг/ м², уровень витамина D - $81,28 \pm 1,35$ нмоль/л; в группе пациентов №3 средний ИМТ составил $27,38 \pm 0,08$ кг/ м², уровень 25(ОН)D - $65,37 \pm 0,97$ нмоль/л; у пациентов группы №4 средний ИМТ - $32,93 \pm 0,08$ кг/ м², уровень 25(ОН)D - $64,38 \pm 0,93$ нмоль/л; в группе пациентов №5 показатель среднего ИМТ составил $37,27 \pm 0,08$ кг/ м², 25(ОН)D - $59,59 \pm 0,67$ нмоль/л; группа пациентов №6 имела средний ИМТ $42,39 \pm 0,08$ кг/м², уровень 25(ОН)D - $57,68 \pm 0,49$ нмоль/л (Таблица 3).

Таблица 3.

Показатели индекса массы тела и уровня витамина D в исследуемых группах пациентов

| Группа пациентов | Среднее значение ИМТ, кг/ м ² | Средний уровень витамина D, нмоль/л |
|-----------------------|--|-------------------------------------|
| Дефицит массы тела | 17,18±0,08 | 56,79±1,58 |
| Нормальная масса тела | 21,47±0,11 | 81,28±1,35 |
| Избыточная масса тела | 27,48±0,08 | 65,37±0,97 |
| Ожирение I степени | 32,93±0,08 | 64,38±0,93 |
| Ожирение II степени | 37,27±0,08 | 59,59±0,67 |
| Ожирение III степени | 42,39±0,08 | 57,68±0,49 |

В группе пациентов №1 НВД наблюдалась у 73,33%, ДВД - у 26,67% пациентов. Среди пациентов группы №2 нормальный уровень витамина D был у 75% пациентов, НВД - 16,67%, ДВД - 8,33% пациентов. В группе №3 нормальный уровень 25(ОН)D имели 28,33% пациентов, НВД - 46,67%, ДВД - 25%. У пациентов группы №4 нормальный уровень витамина D наблюдался у 13,33% пациентов, НВД - 53,33%, ДВД - 33,34% пациентов. В группе №5 нормальный уровень витамина D был у 5% пациентов, НВД - 50%, ДВД - 45%. У пациентов группы №6 нормальный уровень 25(ОН)D определялся у 1,67% обследуемых, НВД - 46,67%, ДВД - 51,66% (Диаграмма 1).

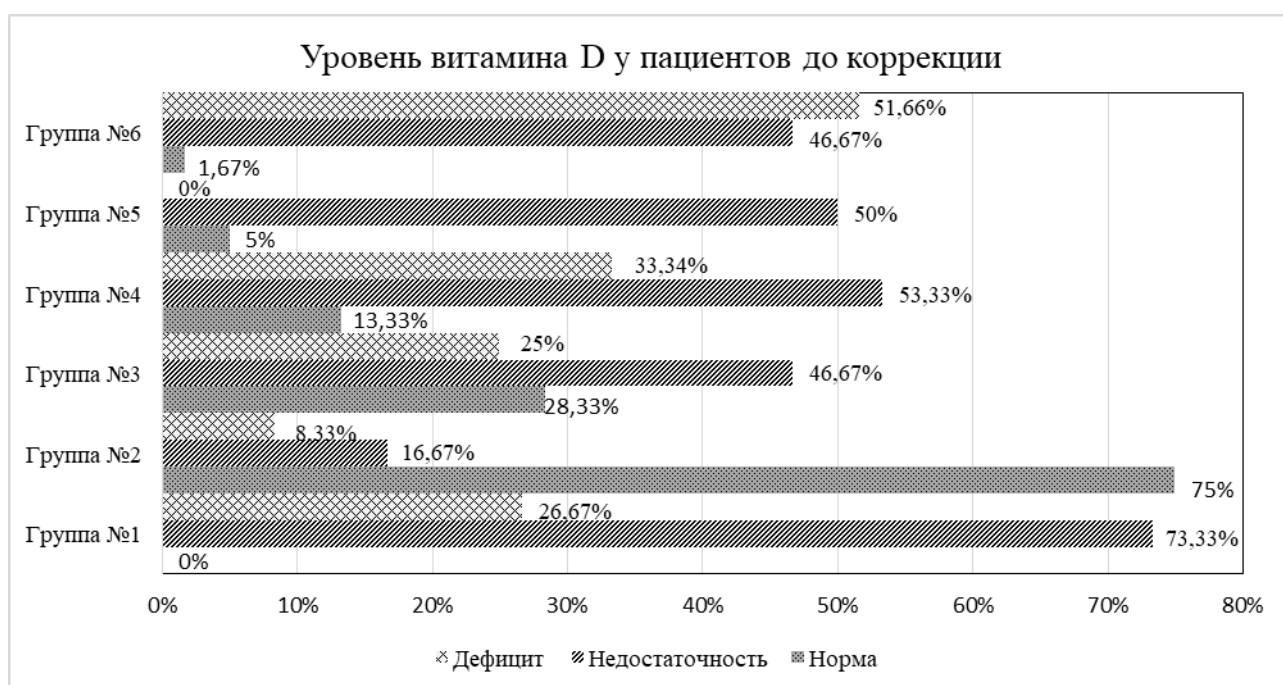


Диаграмма 1. Уровень витамина D у пациентов до коррекции

Полученные результаты корреляционного анализа подтвердили наличие высокой положительной связи между уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови и

ИМТ ($r=0,848$; $p=0,05$) в группе пациентов №1, что может свидетельствовать о недостаточном поступлении витамина D с продуктами питания, фоновых нарушениях метаболизма. В группе пациентов №2 определяется слабая отрицательная связь уровня витамина D в крови и массой тела ($r=-0,119$; $p=0,05$) - по мере приближения показателя ИМТ к верхней границе нормы, число пациентов с дефицитом витамина D растет. В случае с избыточной массой тела определяется высокая отрицательная связь между уровнем витамина D и ИМТ пациентов ($r=-0,803$; $p=0,05$). Корреляционный анализ также подтвердил наличие заметной отрицательной связи ($r=-0,527$; $p=0,05$) уровня 25(OH)D и ИМТ в группе №4, высокой отрицательной связи ($r=-0,856$; $p=0,05$) в группе №5, весьма высокой отрицательной связи ($r=-0,920$; $p=0,05$) в группе пациентов №6.

Через 3 месяца проводимой коррекции уровня витамина D в организме исследуемых пациентов были получены следующие результаты: в группе №1 определены показатели ИМТ и уровня витамина D у каждого из пациентов - средний ИМТ составил $17,62 \pm 0,09$ кг/м², уровень 25(OH)D - $70,36 \pm 1,48$ нмоль/л; у пациентов группы №2 средний ИМТ - $21,48 \pm 0,11$ кг/м², уровень витамина D - $90,88 \pm 1,15$ нмоль/л; в группе пациентов №3 средний ИМТ составил $26,69 \pm 0,09$ кг/м², уровень 25(OH)D - $69,69 \pm 0,69$ нмоль/л; у пациентов группы №4 средний ИМТ - $31,72 \pm 0,10$ кг/м², уровень 25(OH)D - $64,79 \pm 0,69$ нмоль/л; в группе пациентов №5 показатель среднего ИМТ составил $37,12 \pm 0,09$ кг/м², витамина D - $63,49 \pm 0,69$ нмоль/л; группа пациентов №6 имела средний ИМТ $42,01 \pm 0,09$ кг/м², уровень 25(OH)D - $60,09 \pm 0,75$ нмоль/л (Таблица 4).

Таблица 4.

Показатели индекса массы тела и уровня витамина D в исследуемых группах пациентов через 3 месяца

| Группа пациентов | Среднее значение ИМТ, кг/ м ² | Средний уровень витамина D, нмоль/л |
|-----------------------|--|-------------------------------------|
| Дефицит массы тела | $17,62 \pm 0,09$ | $70,36 \pm 1,48$ |
| Нормальная масса тела | $21,48 \pm 0,11$ | $90,88 \pm 1,15$ |
| Избыточная масса тела | $26,69 \pm 0,09$ | $69,69 \pm 0,69$ |
| Ожирение I степени | $31,72 \pm 0,10$ | $64,79 \pm 0,69$ |
| Ожирение II степени | $37,12 \pm 0,09$ | $63,49 \pm 0,69$ |
| Ожирение III степени | $42,01 \pm 0,09$ | $60,09 \pm 0,75$ |

В группе пациентов №1 нормальный уровень витамина D определялся у 20% пациентов, НВД наблюдалась у 70%, ДВД - у 10% пациентов. Среди пациентов группы №2 нормальный уровень витамина D был у 88,34% пациентов, НВД - 8,33%, ДВД - 3,33% пациентов. В группе №3 нормальный уровень 25(ОН)D имели 36,66% пациентов, НВД - 46,67%, ДВД - 16,67%. У пациентов группы №4 нормальный уровень витамина D наблюдался у 23,33% пациентов, НВД - 51,67%, ДВД-25% пациентов. В группе №5 нормальный уровень витамина D был у 20% пациентов, НВД - 48,33%, ДВД - 31,67%. У пациентов группы №6 нормальный уровень 25(ОН)D определялся у 10% обследуемых, НВД - 46,67%, ДВД - 43,33% (Диаграмма 2).

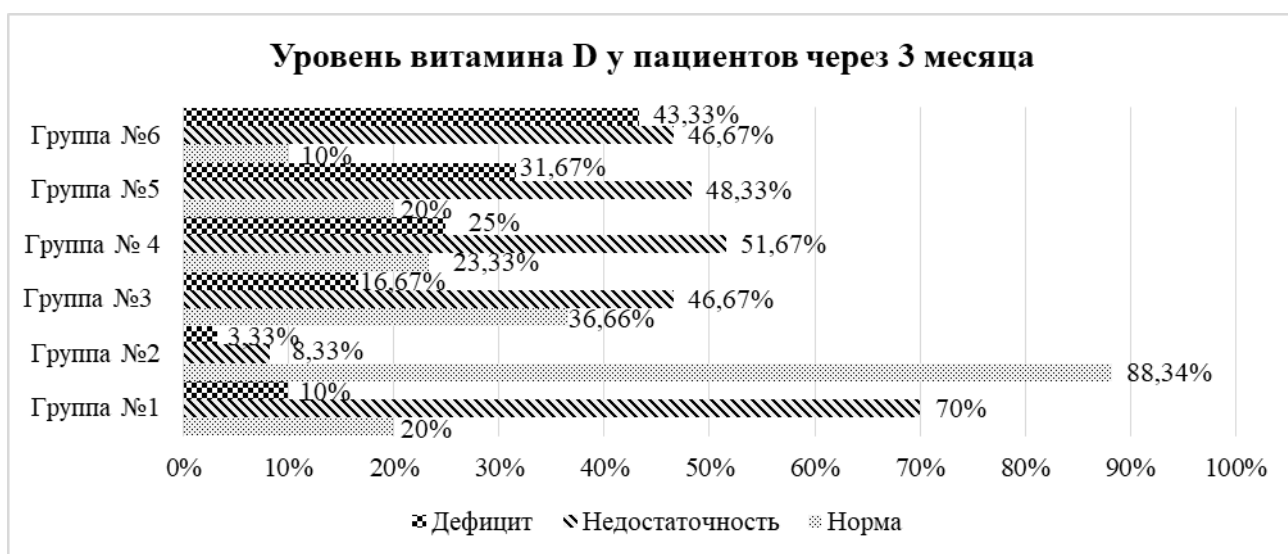


Диаграмма 2. Уровень витамина D у пациентов через 3 месяца

Полученные результаты корреляционного анализа подтвердили наличие высокой положительной связи между уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови и ИМТ ($r=0,857$; $p=0,05$) в группе пациентов №1, что говорит об увеличении уровня 25(ОН)D в крови по мере нормализации ИМТ. В группе пациентов №2 определяется слабая отрицательная связь уровня витамина D в крови и массой тела ($r=-0,195$; $p=0,05$) - по мере приближения показателя ИМТ к верхней границе нормы, число пациентов с дефицитом витамина D растет. В случае с избыточной массой тела определяется высокая отрицательная связь между уровнем витамина D и ИМТ пациентов ($r=-0,721$; $p=0,05$). Корреляционный анализ также подтвердил наличие заметной отрицательной связи ($r=-0,895$; $p=0,05$) уровня 25(ОН)D и ИМТ в группе №4, весьма высокой отрицательной связи ($r=-0,937$; $p=0,05$) в группе №5, весьма высокой отрицательной связи ($r=-0,953$; $p=0,05$) в группе пациентов №6.

В последующие 3 месяца продолжалась коррекция уровня витамина D у пациентов исследуемых групп по установленному плану, и получены следующие результаты исследования: в группе пациентов №1 - средний показатель ИМТ составил $17,89 \pm 0,09$ кг/м², уровень 25(ОН)D - $86,65 \pm 0,70$ нмоль/л; у пациентов группы №2 средний ИМТ - $21,48 \pm 0,11$ кг/ м², уровень

25(ОН)D - $91,49 \pm 1,05$ нмоль/л; в группе пациентов №3 средний ИМТ составил $26,45 \pm 0,09$ кг/м², уровень 25(ОН)D - $73,10 \pm 0,76$ нмоль/л; у пациентов группы №4 средний ИМТ - $31,27 \pm 0,12$ кг/ м², уровень 25(ОН)D - $68,45 \pm 0,76$ нмоль/л; в группе пациентов №5 показатель среднего ИМТ составил $36,74 \pm 0,11$ кг/ м², 25(ОН)D - $66,24 \pm 0,86$ нмоль/л; группа пациентов №6 имела средний ИМТ $41,21 \pm 0,11$ кг/м², уровень 25(ОН)D - $62,07 \pm 0,82$ нмоль/л (Таблица 5).

Таблица 5.

Показатели индекса массы тела и уровня витамина D в исследуемых группах пациентов через 6 месяцев

| Группа пациентов | Среднее значение ИМТ, кг/ м ² | Средний уровень витамина D, нмоль/л |
|-----------------------|--|-------------------------------------|
| Дефицит массы тела | $17,89 \pm 0,09$ | $86,65 \pm 0,70$ |
| Нормальная масса тела | $21,48 \pm 0,11$ | $91,49 \pm 1,05$ |
| Избыточная масса тела | $26,45 \pm 0,09$ | $73,10 \pm 0,76$ |
| Ожирение I степени | $31,27 \pm 0,12$ | $68,45 \pm 0,76$ |
| Ожирение II степени | $36,74 \pm 0,11$ | $66,24 \pm 0,86$ |
| Ожирение III степени | $41,21 \pm 0,11$ | $62,07 \pm 0,82$ |

В группе пациентов №1 нормальный уровень витамина D определялся у 26,67% пациентов, НВД наблюдалась у 63,33%, дефицит витамина D - у 10% пациентов. Среди пациентов группы №2 нормальный уровень витамина D был у 96,67%, НВД - 3,33% пациентов. В группе №3 нормальный уровень 25(ОН)D имели 50% пациентов, НВД-45%, ДВД-5%. У пациентов группы №4 нормальный уровень витамина D наблюдался у 33,33% пациентов, НВД - 50%, ДВД - 16,67% пациентов. В группе №5 нормальный уровень витамина D был у 31,66% пациентов, НВД-46,67%, ДВД-21,67%. У пациентов группы №6 норма 25(ОН)D отмечалась у 20 % обследуемых, НВД-45%, ДВД - 35% (Диаграмма 3).

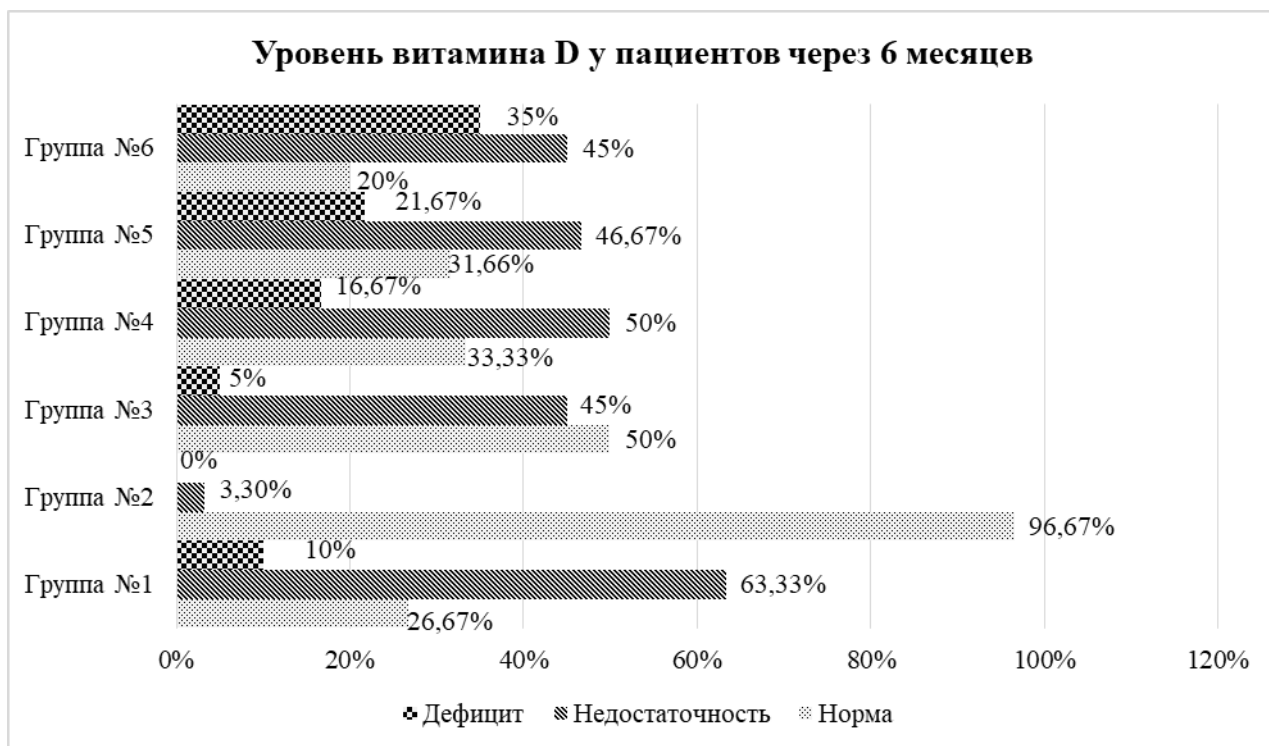


Диаграмма 3. Уровень витамина D у пациентов через 6 месяцев

Полученные результаты корреляционного анализа подтвердили наличие высокой положительной связи между уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови и ИМТ ($r=0,772$; $p=0,05$) в группе пациентов №1, что говорит об увеличении уровня 25(ОН)D в крови по мере нормализации ИМТ. В группе пациентов №2 определяется слабая отрицательная связь уровня витамина D в крови и массой тела ($r=-0,211$; $p=0,05$) - по мере приближения показателя ИМТ к верхней границе нормы, число пациентов с дефицитом витамина D растет. В случае с избыточной массой тела определяется высокая отрицательная связь между уровнем витамина D и ИМТ пациентов ($r=-0,921$; $p=0,05$). Корреляционный анализ также подтвердил наличие заметной отрицательной связи ($r=-0,838$; $p=0,05$) уровня 25(ОН)D и ИМТ в группе №4, высокой отрицательной связи ($r=-0,890$; $p=0,05$) в группе №5, весьма высокой отрицательной связи ($r=-0,945$; $p=0,05$) в группе пациентов №6.

Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую распространенность витамин D дефицитных состояний среди пациентов как с недостатком так и избытком ИМТ. Стоит отметить, что дефицит витамина D может быть, как следствием, так и причиной ожирения и избыточного веса пациентов. Диетотерапия в комбинации с диетическими добавками холекальциферола подтверждают собственную эффективность. За время исследования в группах пациентов средние показатели ИМТ снизились, а уровень витамина D повысился. Положительная динамика ИМТ и уровня 25(ОН)D в крови позволяет рекомендовать данный метод коррекции витамин D дефицитных состояний у пациентов.

Литература

1. Holick, M.F. Vitamin D Deficiency / M.F. Holick // *New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 357, № 3. – P. 266-281
2. Mithal, A. Treatment of Vitamin D Deficiency / A. Mithal // 2014 Meet-TheProfessor: Endocrine Case Management. The Endocrine Society. – 2014. – P. 37-39.
3. Vitamin D supplementation guidelines. / P. Pludowski [et al.] // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2018. – Vol. 175. – P. 125-135.
4. Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение: Монография / В.В. Поворознюк, П. Плудовски, Н.И. Балацкая и др. — Донецк, 2015. — 262 с.
5. Лескова И.В., Ермаков Д.Н., Матушевская Е.Г., Нишнианидзе О.О. Социально-медицинские аспекты нормализации массы тела // *Ожирение и метаболизм*. — 2016. — Т.13. — № . 4 — С.49-52. doi: 10.14341/ОМЕТ2016449-52
6. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-типа. Практическое руководство для врачей. / – М.: Дипак; 2010. [Dedov II, Shestakova MV. Inkretiny: novaya vekha v lechenii sakharnogo diabeta 2-tipa. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachev. Moscow: Dipak; 2010. (In Russ)]
7. Kull M., Kallikorm R., Lember M. Body mass index determinessunbathing habits: implications on vitamin D levels. *Int Med J* 2009; 39(4):256-8.
8. Wortsman J., Matsuoka LY, Chen TC et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:690-3.
9. Li J, Byrne ME, Chang E et al. 1 Alpha,25-Dihydroxyvitamin D hydroxylase in adipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 112:122-6.
10. Targher G., Bertolini L., Scala L. et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17:517-24.
11. Fisher, L. Vitamin D and Parathyroid Hormone in Outpatients With Noncholestatic Chronic Liver Disease / L. Fisher, A. Fisher // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2007. – Vol. 5, № 4. – P. 513-520.
12. Matsunuma A., Horiuchi N. Leptin attenuates gene expression for renal 25-hydroxyvitamin D(3) - 1 alpha-hydroxylase in mice via the long form of the leptin receptor. *Arch Biochem Biophys* 2007; 463(1): 118-27
13. Retinoic acid and vitamin D(3) powerfully inhibit in vitro leptin secretion by human adipose tissue. / C. Menendez [et al.] // *The Journal of endocrinology*. – 2001. – Vol. 170, № 2. – P. 425-431.
14. Antagonistic effects of vitamin D and parathyroid hormone on lipoprotein lipase in cultured adipocytes. / U. Querfeld [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. – 1999. – Vol. 10, № 10. – P. 2158-2164.
15. Kong J., Li YC. Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: 916-24.
16. Gonzales AM, Orlando RA. Role of adipocyte-derived lipoprotein lipase in adipocyte hypertrophy. *Nutr Metab (London)* 2007; 4 (1):22.
17. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6.

ВЛИЯНИЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЯДРОСОДЕРЖАЩИХ КЛЕТОК КОРДОВОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

¹Бабийчук Л.В., ²Коваль С.Н., ¹Бабийчук Г.А., ¹Мамонтов В.В.

¹) Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины,
г. Харьков, Украина

²) ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины»,
г. Харьков, Украина

Клеточная терапия как источник стволовых клеток для лечения патологии сердечно-сосудистой системы очень актуальна в современном мире. Лечение данной патологии включает в себя три подхода: проведение локальной терапии цитокинами; введение колониестимулирующего фактора для мобилизации выхода резидентных клеток костного мозга; трансплантация стволовых клеток. [10, 5].

Главная цель этой терапии состоит в улучшении сократительной функции поврежденного миокарда и усилении кровоснабжения миокарда, что может быть достигнутым за счет: увеличения и /или сохранения количества здоровых кардиомиоцитов, а также улучшения кровоснабжения мышцы за счет ангиогенеза и / или неоваскуляризации [5].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) представляет собой нарушение взаимоотношения между факторами поддерживающими гомеостаз сосудистой стенки и регулируемыми многочисленными функциями эндотелия [4]. При поражении сердечно-сосудистой системы ЭД характеризуется не только нарушенной вазодилатацией, но также повышением синтеза эндотелиальных вазоконстрикторных факторов, сосудистым ремоделированием, увеличением адгезивных свойств и активированием процесса апоптоза [4]. Дисфункция эндотелия выявляется уже на ранних стадиях болезни.

Влияние кордовой крови на эндотелиальную дисфункцию пораженных сосудов обусловлено воздействием ядросодержащих клеток кордовой крови в сочетании с биологически активными веществами находящимися в их микроокружении [3].

Целью нашей работы было изучение влияния криоконсервированной кордовой крови человека на эндотелий пораженных сосудов при стресс-индуцированной артериальной гипертензии.

Материалы и методы. Сердечно-сосудистую патологию (ССС) - стресс-индуцированную артериальную гипертензию (АГ) моделировали по методу который нами был запатентован, до получения стойких повышенных цифр артериального давления (АД) у молодых животных ($161,98 \pm 5,47$ мм рт.ст., а у старых - $179,25 \pm 2,29$ мм рт.ст. (при норме – $99, 72 \pm 3,57$) и ($103,92 \pm 2,96$) мм рт.ст. соответственно.

Исследования проводили на белых молодых (6-месячных) и старых (28–30-месячных) нелинейных крысах-самцах.

Каждая возрастная группа животных была разделена на 3 подгруппы:
первая подгруппа – 6 и 28–30 месячные интактные крысы;
вторая подгруппа – 6 и 28–30 месячные крысы со стресс – индуцированной АГ;

третья подгруппа – 6 и 28–30 месячные животные с АГ после введения криоконсервированных ядросодержащих клеток кордовой крови (к ЯСК КК).

Животным со стресс-индуцированной АГ вводили кЯСК КК, полученные в ИПКиК НАН Украины. Выделение фракции ЯСК из КК проводили методом седиментации в растворе декстрана Д-60. В качестве криопротектора использовали (диметилсульфоксид) ДМСО в конечной концентрации 5%. Фенотип клеток $CD45^+$, $CD45^+CD34^+$, а также их жизнеспособность ($CD45^+7AAD^-$, $CD34^+7AAD^-$) определяли методом проточной цитофлуориметрии (FACS Calibur «Becton Dickinson» (США)) с использованием реагентов BD по ISHAGE протоколу фирмы «Becton Dickinson» [2].

Препарат представляет собой взвесь кЯСК КК в аутоплазме с концентрацией стволовых $CD34^+$ клеток $2 - 4 \times 10^5$ в 1мл.

Размороженные ЯСК КК вводили внутрибрюшинно, однократно в дозе 1×10^5 $CD34^+$ клеток на килограмм массы на 7-е сутки после развития стойкой АГ. Животных всех групп выводили из эксперимента путем декапитации на 3, 7 и 30-е сутки после введения клеток КК.

Для определения суммарных метаболитов NO был использован спектрофотометрический метод определения нитрит-иона [9], основанный на реакции нитритов с реактивом Грисса. Данная методика основана на способности первичных аминов в присутствии азотистой кислоты, образовывать интенсивно окрашенные диазосоединения.

Измеряли оптическую плотность на спектрофотометре марки «СФ-80» в кюветах с расстоянием между светопропускающими гранями 0,5 см, при длине волны 540 нм. По полученным оптическим плотностям и известным концентрациям строили калибровочный график.

Данные представлены как среднее арифметическое (\bar{X}) и стандартная ошибка среднего арифметического ($S_{\bar{X}}$) (среднее квадратическое отклонение) ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$). При статистической обработке результатов проверяли характер распределения цифрового материала в выборках с помощью критерия В.Шапиро-Уилка. В основном данные соответствовали закону нормального распределения. Равенство дисперсий в группах проверяли с помощью критерия Ф.Фишера. Сравнение средних арифметических значений проводили с помощью критерия Стьюдента t для независимых выборок. Различия считали статистически значимым при $p < 0,05$ [1].

Результаты и обсуждения. Суммарный эффект благоприятного влияния клеточной терапии на функциональное состояние миокарда при его ишемическом повреждении, достигается за счет паракринных влияний транспортированных клеток и стимуляции собственной эндогенной репарации

миокарда [11]. Эндотелиальная дисфункция – ключевое звено в патогенезе многих заболеваний и осложнений. [8].

Основные причины развития эндотелиальной дисфункции при (АГ) связанные в основном с длительно существующим гемодинамическим напряжением резистивных артерий, гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РАСС), симпатoadреналовой системы и ряду других нейрогуморальных систем. Они проявляются нарушением дилатационной реакцией эндотелия на обычные стимулы, нарушением образования или блокадой действия систем брадикинину и эндотелиального фактора релаксации – оксида азота (NO) [6].

Нами установлено, что у молодых крыс на 3 сутки после развития стойкой АГ в сыворотке крови отмечалось повышение содержания суммарных метаболитов NO (СМ NO) (табл.1). Можно предположить, что первоначальное повышение СМ NO являлось компенсаторной реакцией организма животных на стресс.

Через семь дней и месяц после развития АГ имело место достоверное снижение уровня СМ NO.

Уже через 3 суток после введения молодым животным со стресс-индуцированной АГ кЯСК КК (табл.1) значительно повышалось содержание СМ NO в сыворотке крови.

Таблица 1.

Концентрация суммарных метаболитов NO в сыворотке крови молодых и старых крыс с АГ до и после введения кЯСК КК (мкМ/л).

| Группа | старые | молодые |
|-------------------------------|-------------|-------------|
| Контроль | 14,13±0,69 | 17,12±1,23 |
| 3 дня модель АГ | 33,9±4,24* | 19,90±0,75* |
| 7 дней модель АГ | 13,00±0,86* | 14,40±1,65* |
| 1 месяц модель АГ | 12,80±0,88 | 13,70±0,97 |
| 3 дня после введения кЯСК КК | 18,77±2,60* | 20,29±1,23* |
| 7 дней после введения кЯСК КК | 19,83±3,39 | 17,87±0,86 |
| Месяц после введения кЯСК КК | 17,94±1,74* | 17,51±1,90 |

Примечание. *– статистически значимые отличия от контрольной группы ($p \leq 0,05$); АГ – артериальная гипертензия; кЯСК КК – криоконсервированные ядродержащие клетки кордовой крови.

На 7 сутки и через месяц после введения кЯСК КК уровень NO соответствовал контрольным показателям.

При исследовании уровня СМ NO в сыворотке крови было обнаружено, что у старых животных через 3 дня после развития АГ происходило более

существенное, по сравнению с молодыми крысами, достоверное повышение этого показателя (практически в два раза) (табл.1).

На 7 сутки после развития АГ уровень СМ NO резко снижался, что может свидетельствовать об ингибировании NO-синтазы вследствие прогрессирования патологического состояния и массивного образования NO в ранние сроки возникновения заболевания.

Спустя месяц концентрация СМ NO в сыворотке крови старых животных со стресс-индуцированной АГ была достоверно ниже значений контрольных животных (табл.1). Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о наличии устойчивого патологического процесса и невозможности организма реагировать посредством образования NO на вазодилатацию сосудов.

Через 3 дня после введения старым гипертензивным животным кЯСК КК содержание СМ NO в сыворотке крови были достоверно выше контрольных показателей (табл.1).

На 7 сутки и через месяц после введения кЯСК КК, уровень СМ NO в сыворотке крови старых крыс был достоверно выше по отношению к контролю (табл.1). На основании полученных экспериментальных данных можно предположить, что введение старым животным с АГ кЯСК КК способно стимулировать выработку NO-синтазы, в ответ на стрессорное воздействие, вследствие чего образование NO происходит постепенно, не истощая резервы сосудистого эндотелия.

Таким образом, активность оксида азота, который является патогенетическим регуляторным фактором, существенно снижается у молодых и старых крыс на фоне стресс – индуцированной АГ. В связи с развивающимися дистрофическими процессами эндотелия сосудов у животных с АГ способность клеток к синтезу NO снижена.

В состав кордовой крови входят гемопоэтические стволовые клетки ГСК обладающие маркерами CD34⁺ и CD133⁺ которые являются наиболее доступными клетками для проведения кардиомиопластики. Улучшение функции сердца после трансплантации КК содержащей ГСК можно объяснить улучшением неоваскуляризации (дифференцировка клеток в эндотелиальные предшественники), выделением цитокинов и хемокинов, снижением воспаления в поврежденной области, восстановлением внеклеточного матрикса [10,11].

Важным условием восстановления функции миокарда является образование полноценных электромеханических контактов как между вновь образующимися клетками, так и с окружающими их кардиомиоцитами. Используя клеточную терапию, за счет стимуляции неоангиогенеза можно добиться реваскуляризации ишемического очага [7].

Выводы

Установлено, что введение экспериментальным животным с АГ кЯСК КК сопровождается повышением содержания нитритов в сыворотке крови, что является положительным фактором, поскольку направлено на коррекцию дисбаланса системы локальной регуляции гомеостаза и сосудистого тонуса.

Выявленные изменения являются физиологически значимыми, поскольку необходимы для улучшения функций и трофики сосудов миокарда.

Применение кЯСК КК содержащих ГСК для лечения ССЗ является одной из наиболее многообещающих и динамично развивающихся областей клеточной терапии.

Учитывая высокую пластичность и дифференцировочный потенциал различных популяций стволовых и прогениторных клеток КК человека, актуальным представляется дальнейшее исследование некоторых механизмов действия ЯСК КК на организм экспериментальных животных на фоне патологии ССС.

Литература

1. Атраментова Л.А. О.М. Утевская. О.М. Статистические методы в биологии. Горловка: ЧП. Видавництво ліхтар, 2008. 248 с.
2. Бабийчук Л.А, В.В.Рязанцев, О.Л.Зубова [и др.] Гемопоэтические стволовые клетки кордовой крови: новые методы выделения и криоконсервирования. Трансплантологія. 2007. 9(1). 13–15.
3. Грищенко В.И., Гольцев А.Н. Трансплантация продуктов эмбрио-фетоплацентарного комплекса. От понимания механизма действия к повышению эффективности применения. Проблемы криобиологии. 2002. 1. 54–58.
4. Корж А.Н. Значение эндотелиальной дисфункции в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы Международный медицинский журнал 2003. 3.С. 10–14.
5. Кочегура Т.Н., Ефименко А.Ю., Акопян Ж.А. [и др.] Клеточная терапия сердечной недостаточности: клинический опыт, проблемы и перспективы Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2010. 5(2). 11–18.
6. Кузьміна Н.В., Серкова В.К. Вплив антигіпертензивних препаратів на ендотеліальну дисфункцію у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Укр. Мед. Часопис. 2008. 62 (3-4). 66–74.
7. Куртова А.В., Зуева Е.Е., Немков А.С. Постинфарктная клеточная регенерационная терапия сердечной мышцы Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2006. 2(4). 35–43.
8. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. Казанский медицинский журнал. 2015. 96(4). 659–664.
9. Метельская В. А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке. Клиническая лабораторная диагностика. 2005. № 6. 15–18.
10. Новик А.А. Клеточная терапия. Москва: Медицинское информационное агентство, 2008. 239 с.
11. Ballen K.K., Gluckman E., H. E. Broxmeyer Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. Blood. 2013. 122(4). 491–498.

ЦИТОЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА СЕРУСОДЕРЖАЩЕГО СОЕДИНЕНИЯ ГРУППЫ ЭКРАНИРОВАННЫХ ПИРОКАТЕХИНОВ

Бизунок Н.А., Дубовик Б.В., Медведский И.Н.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск,
Беларусь

Антрациклиновые антибиотики – доксорубин и даунорубин – химиотерапевтические средства с широким спектром противоопухолевой активности, не лишены, однако, недостатков. Более чем 40-летний опыт их клинического применения свидетельствует о развитии у пациентов, получавших курсы антрациклиновой фармакотерапии, не только выраженной иммуносупрессии, но и прогрессирующей кардиомиопатии с неблагоприятным прогнозом, механизмы развития которой до сих пор не раскрыты. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что, по крайней мере, одним из механизмов может быть окислительный стресс, индуцированный метаболитами исходных соединений – доксорубинолом и даунорубинолом, способными длительно персистировать в кардиомиоцитах, нарушая обмен железа, кальциевый транспорт, активность ферментов цикла Кребса и работу системы антиоксидантной защиты клетки: антрациклины способны подавлять активность анаболических протеинкиназ кардиомиоцитов (фосфатидилинозитол-3-киназа и Akt), а также индуцировать мутации в митохондриальной ДНК, приводя к образованию дефектных белков дыхательной цепи и генерации активных форм кислорода, индуцирующих повреждения ДНК и апоптоз кардиомиоцитов [7]. В этой связи поиск средств борьбы с побочными эффектами антрациклинов среди цитопротекторов и антиоксидантов является обоснованным как теоретически, так и экспериментально. К используемым в настоящее время средствам относятся дексразоксан, отдельные бета-адреноблокаторы (карведилол, метопролол), гормоны и регуляторные белки (соматотропин, эритропоэтин), статины (аторвастатин), тиольные соединения (N-ацетилцистеин, месна, глутатион), ряд антиоксидантов (тиоктовая кислота, коэнзим Q10, L-карнитин, альфа-токоферол) [2, 10, 11]. Наиболее эффективным кардиопротектором в этом ряду является дексразоксан, однако его применение сопряжено со снижением эффективности антрациклиновой химиотерапии, развитием вторичных новообразований у пациентов после совместного применения с антрациклинами, выраженное иммуносупрессивное и миелосупрессивное действие, исключительно парентеральный путь введения и высокая стоимость [10]. К основным недостаткам других цитопротекторов относятся: низкая эффективность (слабое защитное действие коэнзима Q10, L-карнитина и альфа-токоферола в отношении острых поражений миокарда), способность вызывать вторичные новообразования (соматотропин), низкая биодоступность (тиольные соединения), нарушения обмена углеводов и липидов (статины, бета-адреноблокаторы), тромботические осложнения (эритропоэтины) [2, 11].

Антиоксидантные соединения дифенольной природы способны индуцировать экспрессию белков, участвующих в обмене железа, а также хелатировать свободные ионы трехвалентного железа с образованием стабильных комплексов, что нормализует функционирование железосодержащих ферментов и приводит к снижению пероксидного окисления липидов, индуцированного антрациклиновыми цитостатиками [8, 9]. Среди серусодержащих соединений группы экранированных пирокатехинов одним из наиболее активных антиоксидантов является 3-(2-гидроксиэтилтио)-4,6-ди-трет-бутилпирокатехин (далее соединение ТЭП-17) [1], обладающее противовирусным и нейрозащитным действием [3, 4]. Комплексный анализ свойств ТЭП-17 позволил предположить его цитозащитное действие в условиях антрациклиновой нагрузки, результаты изучения которого представлены в настоящей работе.

Материалы и методы. Изучение защитного действия соединения ТЭП-17 проводили на белых рандомбредных мышах-самках массой 18-23 г в два этапа. На первом этапе (в подостром эксперименте) животных рандомно распределяли в 5 групп (по 9 мышей в каждой). Экспериментальные группы животных получали соединение ТЭП-17 внутрижелудочно в дозах 10, 100 и 250 мг/кг за 45 мин до внутрибрюшинного введения даунорубицина в предварительно подобранной токсической дозе (15 мг/кг), а затем ежедневно в течение 4 последующих дней. Группа биологического контроля получала внутрижелудочно эквивалентный объем растворителя (1 %-ный крахмальный гель с эмульгатором Твин 80) и внутрибрюшинно стерильный изотонический раствор NaCl. Контрольной группе вводили внутрижелудочно растворитель и даунорубицин в дозе 15 мг/кг внутрибрюшинно. На 5-е сутки животных взвешивали и наркотизировали диэтиловым эфиром. Сердце и селезенку извлекали, отмывали в 0,9 %-ном растворе NaCl на льду, осушали фильтровальной бумагой и взвешивали с точностью до 0,001 г на аналитических весах «Sartorius CPA225», после чего рассчитывали относительные массы внутренних органов в процентах к массе тела животного. О защитном действии соединения ТЭП-17 судили по изменению индекса массы сердца и селезенки у животных, получавших его, в сравнении с аналогичными показателями контрольной группы.

На втором этапе изучение защитных свойств соединения ТЭП-17 проводили на белых рандомбредных мышах-самках массой 18-20 г в двухдневном остром эксперименте. Животных рандомно распределяли в 3 группы. Экспериментальная группа (n = 12) получала однократно внутрижелудочно соединение ТЭП-17 в дозе 250 мг/кг за 45 мин до внутрибрюшинного введения даунорубицина в дозе 20 мг/кг. Контрольная группа (n = 12) также получала даунорубицин, но внутрижелудочно вместо соединения ТЭП-17 – растворитель (1 %-ный крахмальный гель и эмульгатор Твин 80), группа биоконтроля (n = 7) – эквивалентные объемы растворителя (внутрижелудочно) и воды для инъекций (внутрибрюшинно). Через 48 ч животных наркотизировали диэтиловым эфиром, вскрывали грудную клетку, забирали кровь из правого желудочка сердца в инсулиновый шприц с ЭДТА (1

мг/мл крови), затем извлекали сердце и селезенку. Кровь центрифугировали при комнатной температуре (7 мин, 1000×g). В плазме крови определяли активность креатинфосфокиназы (КФК) фотометрическим методом при помощи коммерческих диагностических наборов (НТПК «АнализХ»). Сердце и селезенку отмывали, осушали и взвешивали, рассчитывали их относительные массы, как описано выше. Сердце гомогенизировали в ледяном 0,1 М фосфатном буфере рН=7,4; гомогенат центрифугировали (10 мин, 10000×g), в надосадочной жидкости определяли концентрации свободных тиолов по методу Элмана [6] и активность глутатионредуктазы по Юсуповой Л.Б. [5]. Исследования проводили на фотометре Solar PM 2111.

Статистическая обработка данных проводилась параметрическими методами анализа, различия между опытными и контрольными группами устанавливали при помощи критериев Тьюки (Tukey's HSD test), Даннетта (Dunnett's test), Стьюдента (Student's t-test) и наименьшей значимой разницы Фишера (LSD test) в ППП «SPSS 17.0». Результаты считали статистически значимыми при вероятности ошибки <5% (p≤0,05).

Результаты и их обсуждение.

Как видно из таблицы 1, соединение ТЭП-17 при 4-дневном внутрижелудочном введении в дозе 250 мг/кг (за 45 мин до внутрибрюшинного введения даунорубицина в дозе 15 мг/кг) оказывает кардиозащитное действие, что проявляется сохранением массы сердца мышей, а также предотвращает инволюцию селезенки. Наличие кардиозащитного действия у соединения ТЭП-17, сочетающегося с иммунопротекторным действием, является его существенным преимуществом в сравнении с дексразоксаном, клиническое применение которого ассоциировано с усилением иммуносупрессии, вызванной антрациклиновыми антибиотиками [10].

Таблица 1

Защитное действие соединения ТЭП-17 при 4-дневном внутрижелудочном введении в дозах 10-250 мг/кг

| Параметр | Биоконтроль | Контроль | ТЭП-17, мг/кг | | |
|---------------|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| | | | 10 | 100 | 250 |
| Сердце, мг | 115,0 (105,5/124,5) | 80,7* (77,6/83,7) | 82,6* (79,6/85,5) | 82,2* (79,7/84,7) | 90,0** (89,0/94,3) |
| Сердце, % | 0,52 (0,47/0,58) | 0,44* (0,42/0,46) | 0,45* (0,43/0,47) | 0,45* (0,43/0,47) | 0,50** (0,47/0,54) |
| Селезенка, мг | 133,9 (122,6/145,1) | 46,0* (42,1/49,9) | 54,8* (47,6/61,9) | 53,7* (47,7/59,7) | 60,0** (53,9/66,1) |
| Селезенка, % | 0,61 (0,54/0,68) | 0,25* (0,23/0,27) | 0,30* (0,26/0,34) | 0,29* (0,26/0,33) | 0,33** (0,30/0,35) |

Примечание: * – статистически значимые отличия по сравнению с группой биоконтроля (p≤0.05); ** – статистически значимые отличия по сравнению с группой контроля (p≤0.05). В таблице представлены средние значения и границы 95 % доверительного интервала.

Однократное введение даунорубицина в дозе до 20 мг/кг приводило к быстрому развитию тяжелой интоксикации животных, которая включала

тонические сокращения мышц живота, диарею, снижение массы тела, общее угнетение. При этом профилактическое введение ТЭП-17 в дозе 250 мг/кг не приводило к значимому снижению интоксикации животных в сравнении с контролем, получавшим даунорубин и плацебо, массовые коэффициенты печени, почек и сердца не отличались от контрольных значений, тогда как массовый коэффициент селезенки отличался достоверно, демонстрируя менее выраженную инволюцию органа в опытной группе (таблица 2).

Таблица 2

Защитное действие соединения ТЭП-17 при однократном
внутрижелудочном введении в дозе 250 мг/кг

| Параметр | Биоконтроль (n = 7) | Контроль (n = 12) | ТЭП-17 (n = 12) |
|--|------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Сердце, мг | 105,1 (98,8/111,5) | 83,0* (77,9/88,1) | 89,7**d (85,6/93,7) |
| Сердце, % | 0,54 (0,52/0,56) | 0,49*b (0,47/0,52) | 0,53 (0,50/0,55) |
| КФК, ЕД/л | 113,8 (67,8/160) | 447,1* (326,9/567,3) | 269,1**a (162,9/375,3) |
| Тиолы сердца, нмоль/мг белка | 3,59 (3,31/3,87) | 3,05 (2,68/3,42) | 3,84**a (3,38/4,30) |
| Глутатионредуктаза сердца, нмоль/мин× мг белка) | 34,7 (31,9/37,6) | 46,5*a (37,9/55,0) | 37,5 (32,1/42,9) |
| Селезенка, мг | 117,4 (105,1/129,8) | 36,0 (31,0/41,0) | 47,8**c (38,2/57,5) |
| Селезенка, % | 0,60 (0,56/0,65) | 0,21 (0,18/0,24) | 0,28**c (0,22/0,34) |

Примечание: * – статистически значимые отличия по сравнению с группой биоконтроля ($p \leq 0,05$); ** – статистически значимые отличия по сравнению с группой контроля ($p \leq 0,05$); a - критерий Тьюки; b - критерий Даннетта; c - критерий Стьюдента; d – критерий наименьшей значимой разницы Фишера. В таблице представлены средние значения и границы 95 % доверительного интервала.

В контрольной группе животных введение даунорубина приводило к снижению концентрации тиолов в сердце на 15% по сравнению с группой биоконтроля. В гомогенатах сердца контрольной группы происходило повышение активности глутатионредуктазы по сравнению с экспериментальной группой и группой биоконтроля. Возрастание активности фермента может быть связано со снижением концентрации глутатиона, поддерживающего фермент в неактивном димерном состоянии. В контрольной и экспериментальной группах отмечалось снижение активности глутатион S-трансферазы сердца, однако изменения не были статистически значимыми. Между активностью КФК плазмы крови и активностью глутатионредуктазы эритроцитов (ГРэ) выявлена сильная корреляционная связь ($r=0,75$). Активность глутатионредуктазы >10 Ед/г Нб была ассоциирована с выраженной кардиотоксичностью (КФК > 400 Ед/л), что косвенно свидетельствует

о связи кардиотоксического действия даунорубицина с интенсивным окислением глутатиона.

Внутрижелудочное введение соединения ТЭП-17 в дозе 250 мг/кг оказывало кардиозащитное действие, вызывая снижение активности КФК плазмы в 1,7 раз по сравнению с контрольной группой (таблица 2). Медианное значение активности глутатионредуктазы контрольной группы, выраженное в баллах (от одного до трех) оказалось 1,3 раза выше значений в экспериментальной группе. Между активностью глутатионредуктазы и массовыми коэффициентами селезенки выявлена статистически значимая обратная связь умеренной силы ($r=-0,54$).

Как видно из таблицы 2, соединение ТЭП-17 предотвращает развитие острой антрациклиновой кардиомиопатии при однократном профилактическом введении в дозе 250 мг/кг, о чем свидетельствует сохранение массы сердца и предотвращение роста активности в плазме КФК. В миокарде животных, получавших соединение ТЭП-17, концентрация тиольных антиоксидантов в 1,3 раза выше по сравнению с контрольной группой, а активность глутатионредуктазы в 1,2 раза ниже, что свидетельствует о реализации *in vivo* антиоксидантного действия ТЭП-17. Иммунопротекторное действие соединения ТЭП-17, выявленное в подостром эксперименте, проявляется и при однократном профилактическом введении – масса селезенки в экспериментальной группе в 1,3 раза выше, чем в группе контроля.

Полученные результаты могут свидетельствовать о защитном действии соединения ТЭП-17 на кардиомиоциты и селезенку в условиях системного оксидантного стресса, индуцированного антрациклиновыми антибиотиками. Потенциальные механизмы, посредством которых реализуется защитное действие испытанного соединения, могут включать хелатирование в сердце токсичных ионов железа, активацию антиапоптотических протеинкиназ (Akt, PI3K), антирадикальное действие соединения ТЭП-17 в отношении углеродцентрированных радикалов, образующихся вследствие пероксидного окисления липидов, индуцированного антрациклинами в биологических мембранах, нарушение транспорта антрациклинов через саркоплазматическую мембрану кардиомиоцитов, ингибирование НАДФН-оксидазы, продуцирующей цитотоксичные активные формы кислорода [1, 11].

Выводы

Соединение ТЭП-17 при внутрижелудочном введении рандомбредным мышам-самкам в дозе 250 мг/кг оказывает защитное действие в отношении редокс-зависимой кардиомиопатии, индуцированной острой и подострой интоксикацией даунорубицином. Соединение ТЭП-17 представляется перспективным для дальнейшего изучения с целью поиска эффективных средств профилактики побочных эффектов и осложнений антрациклиновой химиотерапии.

Литература

- 1 Бизунок, Н.А. Управление респираторным взрывом фагоцитов стерически затрудненными производными фенола / Н.А. Бизунок, Б.В. Дубовик, Г.И. Полозов, О. И. Шадыро // Медицинский журнал. 2011. Т. 36, № 2. С. 12 – 16.
- 2 Медведский, И.Н. Антрациклиновая кардиомиопатия: анализ современных стратегий кардиозащиты / И.Н. Медведский, Н.А. Бизунок. Лечебное дело. 2017. Т. 57, №5. С. 20-25.
- 3 Михасько, Т.А. Пространственно-затрудненные фенолы – перспективный класс новых ноотропных средств / Т. А. Михасько, Б. В. Дубовик, О. И. Шадыро, Г. И. Полозов. Медицинские новости. 2002. Т. 82, №4. С. 81 – 84.
- 4 Петрекевич Д.К., Тимошук В.А., Шадыро О.И. и др. Синтез и противовирусная активность некоторых производных 3,5 ди-трет-бутилпирокатехина // Химико-фармацевтический журнал. - 1995. - Т. 29. - № 12. - С. 3234.
- 5 Юсупова Л.Б. О повышении точности определения активности глутатионредуктазы эритроцитов // Лабораторное дело. - 1989. - № 4. - С. 19-21.
- 6 Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups // Archives of Biochemistry and Biophysics. - 1959. - Vol. 82. - P. 70 - 77.
- 7 Menna P., Salvatorelli E., Minotti G. Cardiotoxicity of antitumor drugs // Chemical Research in Toxicology. - 2008. - Vol. 21. - P. 978-989.
- 8 Nakano, M. Novel and potent biological antioxidants on membrane phospholipid peroxidation: 2-hydroxy estrone and 2-hydroxy estradiol / Nakano M. [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 1987. – Vol. 142, №3. – P. 919–924.
- 9 Suzuki, T. Toward clinical application of the Keap1–Nrf2 pathway / T. Suzuki, H. Motohashi, M. Yamamoto // Trends in Pharmacological Sciences. – 2013. – Vol. 34, № 6. – P. 340–346.
- 10 Tebbi C.K., London W.B., Friedman D. et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease // J Clin Oncol. - 2007. - Vol. 25. - P. 493-500.
- 11 Wouters K.A., Leontien C.M., Kremer L.C. et al. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies // British Journal of Haematology. - 2005. - Vol. 131. - P. 561-578.

ДОСЛІДЖЕННЯ НАСТОЙКИ З КУНИЧНИКА ЗВИЧАЙНОГО ТА ЩУЧНИКА ДЕРНИСТОГО ТРАВИ

Бурлака І.С., Кисличенко В.С., Омельченко З.І., Чегринець А.А.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Пошук нових джерел біологічно активних сполук, які можуть значно розширити номенклатуру лікарської рослинної сировини і лікарських засобів на її основі пояснює інтерес до вивчення дикорослих рослин флори України.

Куничник звичайний (*Calamagrostis epigeios* (L.) Roth.) і щучник дернистий (*Deschampsia caespitosa* (L.) P. Beauv.) – дикорослі рослини флори України родини злакові (Poaceae). У хімічному складі цих трав полісахариди, аміно- та карбонові кислоти, фенольні сполуки, вітаміни, макро- та мікроелементи, речовини ліпофільної природи, пігменти тощо. Ці рослини мають достатню сировинну базу в Україні і можуть застосовуватися при імпортозаміщенні сировини і фітопрепаратів на її основі [1].

В Україні і куничник звичайний, і щучник дернистий є рослинами неофіційними. Тому з метою розробки монографій ДФУ, а також з метою забезпечення якісного контролю сировини і фітозасобів, є актуальним і доцільним стандартизація сировини, розробка складу, одержання і стандартизація настойки на її основі та визначення фармакологічної активності досліджуваної настойки.

Аналіз літературних даних показав, що види куничника і щучника здавна застосовувалися народною медициною як діуретичний, антисептичний засіб – при асциті, дизурії, гонорейі, захворюваннях органів дихання. Лікарська рослинна сировина (ЛРС) проявляє також фунгістатичну активність.

Вітчизняною промисловістю випускається противірусний препарат «Протефлазид» до складу якого входять екстракти куничника звичайного трави (500г/1000 мл) і щучника дернистого трави (500г/1000 мл). Препарат застосовується як противірусний засіб для лікування вірусних інфекцій, викликаних вірусом простого герпесу першого та другого типів, оперізуючого герпесу, у комплексному лікуванні гепатитів В і С, СНІДУ. Імунофармакологічні дослідження препарату «Протефлазид», які були проведені на культурі клітин людини, показали, що препарат є активатором продукції гама-інтерферону, виступає інгібітором протизапального цитокіну і знижує апоптозозалежність лімфоцитів. Також вітчизняною промисловістю випускаються сиропи «Флавозид» і «Імунофлазид» для застосування у педіатричній практиці. На базі Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького проводилися дослідження по опрацюванню складу, технології та дослідження вагінальних супозиторіїв противірусної дії з «Протефлазидом». Препарати, представлені на фармацевтичному ринку України, до складу яких входять досліджувані види ЛРС, застосовуються як противірусні засоби. Проте наявність різних класів БАР можуть обумовлювати й інші види фармакологічної дії рослинної сировини та засобів, розроблених на її основі.

З огляду на зростаючу потребу в лікарських засобах природного походження для фармацевтичної промисловості, інтерес представляють види рослин, які широко і дикоросло зростають на території країни-виробника. Тому перспективним в даному аспекті є розробка нового фітозасобу, а саме настойки на основі куничника звичайного і щучника дернистого трави з різним спрямуванням фармакологічної дії, а саме діуретичної і протизапальної.

Нереальним є призначення одного препарату всім без винятку хворим навіть за умов наявності даних про його ефективність у конкретній клінічній ситуації. Арсенал сучасної медицини налічує значну кількість діуретичних засобів. Проте їх застосування нерідко супроводжується проявом побічних ефектів (метаболічний алкалоз, гіпокаліємія, гіполіпідемія та ін.). Тому важливою проблемою сучасної експериментальної фармакології є створення нових, більш ефективних та менш токсичних лікарських препаратів, що мають діуретичну дію. Цим вимогам відповідають діуретики на рослинній основі.

Діуретики - одні з найважливіших препаратів нашого лікарського забезпечення і, незважаючи на свій багаторічний досвід застосування, до сих пір широко використовуються в світовій клінічній практиці і залишаються незамінними в лікуванні ряду захворювань. Їх застосовують у пацієнтів з хронічною хворобою нирок. Вони зменшують обсяг позаклітинної рідини, знижують рівень артеріального тиску, потенціюють інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, а також інших антигіпертензивних препаратів. Раціональне застосування діуретиків у цієї категорії хворих знижує ризик розвитку серцевосудинних захворювань і уповільнює прогресування хронічної хвороби нирок.

Антигіпертензивний ефект діуретиків заснований на переважному зменшенні каналцевої реабсорбції натрію і відповідно збільшенні його екскреції. Вищевказані механізми обумовлюють зменшення обсягу позаклітинної рідини і зниження артеріального тиску. Ефективність діуретичної терапії залежить від дотримання немедикаментозних заходів (обмеження вживання натрію), тому резистентність артеріальної гіпертонії до терапії діуретиками може бути обумовлена як неадекватною терапією, так і надмірним споживанням натрію.

Матеріали і методи. Об'єктами дослідження стали куничника звичайного трава, щучника дернистого трава, які були заготовлені у Харківській області. Сировина піддавалася повітряно-тіньовому сушінню і зберігалася в сухому, провітрюваному приміщенні в паперових пакетах. Настойка на основі цих видів ЛРС була одержана в лабораторних умовах кафедри хімії природних сполук і нутриціології. Попередніми дослідженнями було визначено наявність основних груп біологічно активних речовин і обрані основні параметри стандартизації сировини. Ідентифікація лікарської рослинної сировини проводилася за макро-, мікроскопічними ознаками, наявністю полісахаридів і речовин фенольної природи, стандартизація за вмістом полісахаридів і флавоноїдів. На наступному етапі досліджень було визначено технологічні параметри сировини, які були враховані при одержанні настойки[2,3,4,5].

Загальноприйнятими реакціями ідентифікації, органолептичними, гравіметричними, спектрофотометричними, потенціометричними методами було встановлено параметри стандартизації настойки, які гарантують її якість.

Результати та їх обговорення. Результати визначення числових та технологічних параметрів сировини, що досліджувалась, наведено в таблиці.

Таблиця

Технологічні та числові параметри сировини, що досліджувалась

| Технологічні та числові параметри | Сировина | | |
|--|----------------------------|--------------------------|-------------|
| | Трава куничника звичайного | Трава щучника дернистого | Суміш з ЛРС |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Втрата у масі при висушуванні, % | 8,01±0,15 | 9,67±0,17 | 8,98±0,17 |
| Зола загальна, % | 4,72±0,13 | 3,52±0,12 | 4,21±0,11 |
| Зола, нерозчинна в 10 % розчині кислоти хлоридної, % | 1,73±0,10 | 1,15±0,09 | 1,50±0,10 |
| Об'ємна густина, г/см ³ | 0,65±0,06 | 0,75±0,07 | 0,69±0,06 |
| Насипна густина, г/см ³ | 0,23±0,04 | 0,25±0,05 | 0,24±0,04 |
| Питома маса, г/см ³ | 1,46±0,12 | 1,37±0,10 | 1,43±0,12 |
| Пористість сировини | 0,55±0,09 | 0,45±0,07 | 0,52±0,08 |
| Нарізність шару | 0,65±0,12 | 0,67±0,13 | 0,65±0,13 |
| Вільний об'єм шару | 0,84±0,11 | 0,82±0,12 | 0,83±0,14 |
| Коефіцієнт поглинання екстрагенту, мл/г: | | | |
| - вода | 5,3±0,18 | 4,8±0,19 | 4,25±0,20 |
| - 40 % етанол | 5,0±0,19 | 4,6±0,16 | |
| - 70 % етанол | 4,7±0,14 | 4,3±0,16 | |
| 96 % етанол | 4,2±0,18 | 3,8±0,19 | |

При виробництві настойки загальноприйнятим співвідношенням сировина-екстрагент є 1:5 або 1:10, але іноді бувають і виключення. Нами було експериментально доведено, що для одержання настойки оптимальним співвідношенням сировина-екстрагент було 1:10 та тривалість настоювання протягом 3 діб.

Одержання настойки. Зважували по 125,00 г. куничника звичайного трави та щучника дернистого трави, подрібненої до розміру часток, які проходили крізь сито з діаметром отворів 3-5 мм. У екстрактор додавали таку кількість 40 % етанолу (з урахуванням коефіцієнту поглинання екстрагенту сировиною 4,25), щоб об'єм витяжки при першому зливанні був 1250 мл. Через добу витяжку повністю зливали, а сировину заливали свіжим екстрагентом і після настоювання протягом доби отримували другий злив (625 мл). Аналогічно отримували третій злив (625 мл). Усі зливи об'єднували, відстоювали при

температурі 2-8 °С та фільтрували. Настойку розливали у флакони з темного скла по 100 мл.

Стандартизація настойки. Стандартизацію готової настойки проводили за наступними параметрами: опис, ідентифікація, вміст важких металів, відносна густина, сухий залишок, вміст етанолу, кількісне визначення. З метою стандартизації настойки з куничника звичайного трави та щучника дернистого трави і розробки методів контролю якості (МКЯ) визначали ряд числових показників на 5 серіях настойки згідно до вимог ДФУ [6].

Опис. Готова настойка з куничника звичайного трави та щучника дернистого трави є прозорою рідиною без сторонніх включень коричневого кольору, з характерним ароматним трав'янистим запахом і гіркуватим смаком. При зберіганні допускається утворення осаду.

Ідентифікація. Фенольні сполуки. До 3 мл настойки додавали декілька крапель 1 % розчину феруму (III) хлориду – утворювалося темно-зелене забарвлення.

Полісахариди. 5 мл настойки упарювали до 2 мл і додавали трикратну кількість 96 % етанолу. Утворювався аморфний осад.

Важкі метали. Визначення проводили за методикою, наведеною у ДФУ. Вміст важких металів не більше 0,001 %.

Відносна густина. Визначення проводили за методикою, наведеною у ДФУ. Відносна густина повинна бути в межах від 0,85 до 0,92 г/см³.

Сухий залишок. Визначали за методикою, наведеною у ДФУ. Сухий залишок повинен бути в межах 0,5-0,7 %.

Вміст етанолу. Визначали за методикою, наведеною у ДФУ. Встановлено, що вміст етанолу повинен бути в межах 35-38 %.

Кількісний вміст. Встановлення кількісного вмісту флавоноїдів проводили спектрофотометричним методом, у перерахунку на лютеолін-7-О-глюкозид: не менше 0,05±0,002 %.

Визначення вмісту суми гідроксикоричних кислот проводили спектрофотометричним методом, у перерахунку на хлорогенову кислоту: не менше 0,06±0,002 %.

pH. pH настойки повинно бути в межах 5,6-5,9.

Дослідження фармакологічної активності настойки куничника звичайного трави та щучника дернистого трави проводилися на базі Проблемної лабораторії морфофункціональних досліджень кафедри біології, фізіології та анатомії людини Національного фармацевтичного університету (атестат акредитації № 2Н502).

Однією з найголовніших характеристик субстанцій, які пропонуються як перспективні для створення лікарських препаратів, є, поряд з високою фармакологічною активністю, їх безпечність. Тому, в першу чергу, була вивчена гостра токсичність настойки з куничника звичайного та щучника дернистого трави експрес-методом визначення середньолетальних доз хімічних речовин за методом Т. В. Пастушенко, що дозволило віднести цю субстанцію до практично нетоксичних сполук. Дослідження діуретичної і протизапальної активності настойки перевищувала дію референс-препарату нефрофіт.

Таким чином, експериментально доведено перспективність застосування настойки з куничника звичайного і щучника дернистого трави в якості діуретичного, протизапального засобу, що підтверджено патентом України на корисну модель № 75786 від 10.12.2012 «Лікарський засіб діуретичної та протизапальної дії».

Висновки

Аналіз літературних джерел свідчить, що куничника звичайного трава і щучника дернистого трава використовуються народною та науковою медициною для лікування різних захворювань. На фармацевтичному ринку України представлені вітчизняні препарати «Протефлазид», «Флавозид» і «Імунофлазид», які застосовуються як противірусні засоби.

Розроблено склад і спосіб одержання настойки з куничника звичайного та щучника дернистого трави.

У відповідності до вимог ДФУ для здійснення контролю якості настойки рекомендуються такі показники якості: ідентифікація за наявністю фенольних сполук і полісахаридів; вміст етанолу (від 35,0% до 38,0%); відносна густина (від 0,85 до 0,92 г/см³); сухий залишок (0,5-0,7%); вміст суми флавоноїду перерахунку на лютеолін-7-О-глюкозид (не менше 0,05±0,002%); вміст суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту (не менше 0,06±0,002 %).

Для розробленої настойки експериментально було визначено гостру токсичність, діуретичну та протизапальну активність, що підтверджено патентом України на корисну модель № 75786 від 10.12.2012 «Лікарський засіб діуретичної та протизапальної дії».

Література

1. Беффа М. Т. Лекарственные растения : справ. / М. Т. Беффа. – М. : АСТ Астрель, 2015. – 255 с.
2. Бурлака І. С. Амінокислотний та мінеральний склад трави *Calamagrostis epigeios* (L.) Roth. та трави *Deschampsia caespitosa* (L.) P. Beauv. / І. С. Бурлака, В. С. Кисличенко, В. В. Вельма // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – К., 2011. – Вип. 20, кн. 2. – С. 476–481.
3. Бурлака І. С. Деякі параметри стандартизації трави куничника звичайного / І. С. Бурлака, В. С. Кисличенко // Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали II наук.-практ. конф. з між нар. участю, 17–18 листоп., 2011 р. – Х., 2011. – С. 29–30.
4. Бурлака І. С. Дослідження полісахаридів та органічних кислот трави куничника звичайного та щучника дернистого / І. С. Бурлака, В. С. Кисличенко, В. В. Поздняков // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 3. – С. 50–52.
5. Бурлака І. С. Пігменти трави щучника дернистого і трави куничника звичайного / І. С. Бурлака, В. С. Кисличенко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 14–16.
6. Державна Фармакопея України: в 3 т. /Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.

АСПЕКТИ ВИКЛАДАННЯ ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ НА КЛІНІЧНИХ КАФЕДРАХ ВИЩОГО МЕДИЧНОГО ЗАКЛАДУ ОСВІТИ

Бутов Д.О.¹, Бутова Т.С.²

¹ - Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

² - Харківській національний університет імені В.Н. Каразіна,
м. Харків, Україна

У вищому медичному закладі освіти основним об'єктом вивчення є пацієнт. У підготовці лікарів-фахівців з медицини беруть участь викладачі вищого медичного закладу освіти і лікарі практичної ланки охорони здоров'я. Навчання студентів-медиків на практичних заняттях клінічних кафедр можливе в умовах закладів охорони здоров'я та університетських клініках, де студенти-медики під час заняття знайомляться з організацією роботи у галузі їх майбутньої професії, набувають навиків роботи у медичному колективі та отримують досвід практичної роботи, який дає змогу самостійно вирішувати складні клінічні задачі. Практичні заняття є нерозривною часткою учбового процесу і важливою ланкою в підготовці висококваліфікованих лікарів-фахівців. Мета їх проведення на базах закладів охорони здоров'я та університетських клініках полягає у досягненні основних кінцевих цілей, визначених у освітньо-професійних програмах підготовки фахівців за спеціальністю «Лікувальна справа»:

- проводити клінічне обстеження пацієнтів та аналізувати їх результати;
- планувати послідовність обстеження кожного пацієнта залежно від особливостей клінічного перебігу захворювання;
- аналізувати результати основних лабораторних і інструментальних методів дослідження;
- визначати провідні патологічні симптоми і синдроми при найбільш поширених захворюваннях;
- проводити диференціальну діагностику та ставити попередній діагноз найбільш поширених захворювань;
- визначати і трактувати загальні принципи лікування, реабілітації і профілактики найбільш поширених захворювань;
- удосконалити методи діагностики та надання невідкладної медичної допомоги, навчитися застосовувати їх на практиці;
- формулювати клінічний діагноз;
- удосконалити лікарські медичні маніпуляції;
- ознайомитись із особливостями ведення медичної документації,;
- аналізувати зміни, які спостерігаються підчас аутопсії померлих від різних патологічних станів;
- оволодіти і застосовувати морально-деонтологічні та етичні принципи лікаря.

Завданням практичних занять є закріплення знань і умінь, одержаних

при вивченні теоретичних і клінічних дисциплін (обстеження хворого, проведення диференціальної діагностики та встановлення клінічного діагнозу, призначення лікування, профілактика, диспансеризація), подальше вдосконалення практичних навичок, ознайомлення з організацією лікувальної справи та умовами роботи лікаря, закріплення навичок профілактичної роботи та просування здорового способу життя.

Педагог повинен знати [10]:

- методологію проведення практичного заняття;
- види інтерактивних методів навчання;
- основні принципи реформи освіти вищої медичної школи;
- форми аудиторної роботи в вищому медичному закладі освіти;
- методологію проведення дистанційного навчання;

Педагог повинен уміти [10]:

- скласти план проведення практичного заняття;
- вкластися в хронометраж практичного заняття;
- досягти мети практичного заняття з рішенням всіх належних завдань;
- активізувати участь студентів у всіх видах аудиторної роботи;
- застосовувати нові сучасні інноваційні педагогічні технології;
- використовувати сучасні методи контролю рівня знань студентів;
- домогтися високого рівня засвоєння студентами навчальної теми практичного заняття.

Зміст практичного заняття визначається навчальним планом і робочою програмою дисципліни, але якість проведення залежить від досвіду і майстерності педагога [10], застосування викладачем інноваційних технологій під час заняття. Під інноваційними педагогічними технологіями ми розуміємо якісно нову сукупність форм, методів і засобів навчання, виховання та управління, що вносять суттєві зміни в результат педагогічного процесу [7].

Завдання педагога при проведенні інтерактивного заняття – створити умови для розкриття активності студента, спонукання до самостійності у мисленні та практичній роботі [8].

Сучасний період розвитку суспільства характеризується сильним впливом на нього нових комп'ютерних технологій, які проникають у всі сфери людського життя та забезпечують швидке поширення інформаційних потоків, утворюють глобальний інформаційний простір. Нині помітно зросла кількість впроваджень нових комп'ютерних технологій у навчальний процес. Використання сучасних інформаційних технологій дає можливість педагогу змінити форми й методи навчальної роботи, збагатити освітній процес, підвищити його практичну спрямованість [3]. Враховуючи сучасну комп'ютерну еру, вкрай необхідно застосовувати інтерактивні форми навчання при проведенні практичних занять: комп'ютерних симуляцій, тренінгів, дискусій з рішення клінічних задач з наглядними фото- та відеоілюстраціями підготовлених презентацій із застосуванням мультимедійного проектора, роботів, комп'ютерних програм для оцінювання навичку вирішування ситуаційних завдань з бази ліцензійного іспиту "Крок 2" [9].

Важливим етапом у розвитку медичного навчання є організація дистанційного навчання, а саме можливість для студента самостійно вивчати лекційний матеріал, обираючи для цього зручне місце і час. Постійний доступ до відеолекцій дає змогу переглядати їх декілька разів, оновлювати забуте. Доповнення традиційних методів викладання електронними технологіями робить освітній процес незвичним, посилюючи мотивацію студентів до вивчення предмета.

Сучасна реформа системи охорони здоров'я потребує послідовних змін у підготовці сучасного лікаря. Він мусить мати високий рівень компетентностей, повною мірою володіти теоретичними знаннями і практичними навичками, бути підготовленим до роботи в ринкових умовах. Однією з умов забезпечення якості вищої медичної освіти є впровадження в навчальний процес електронної освіти (e-learning) або «відкритого навчання» [1]. При викладанні курсу можна проводити навчання онлайн і «лицем до лиця» (таке об'єднання зазвичай зветься «змішане навчання»). Контент у середовищі електронного навчання може бути представленим у різних формах. До них належать: матеріали курсу (посібник до навчання лише у вигляді лекційних слайдів); бібліотека (сучасна е-бібліотека з доступом до електронних книг, журналів, бібліографічних та наукових баз даних; навчальний контент на комп'ютерній основі); інтернет в цілому як потенційне джерело е-контента [2]. До стандартних видів діяльності у е-навчанні належать участь студентів у онлайн обговорюваннях, чати та інші форми конференцій, тестування та його оцінювання, робота з короткими завданнями, заповнення веб форм тощо.

Практична реалізація стратегії електронної освіти у вищому медичному закладі освіти повинна забезпечувати можливість засвоєння здобувачами вищої освіти теоретичних знань навчання паралельно із опануванням техніки виконання маніпуляційних навичок, відпрацювання медичних діагностичних та лікувальних технологій на симуляційному обладнанні. Так, дедалі частіше у вищому медичному закладі освіти створюються симуляційні центри з фантомами-симуляторами, інтерактивними тренажерами. Робота у таких центрах дає змогу багатократно повторювати практичний навик або необхідну послідовність дій для надання медичної допомоги, доводити їх до автоматизму та моделювати різні клінічні ситуації, навіть дуже рідкі і складні без ризику для пацієнта та студента [5]. У навчальному процесі закладу вищої медичної освіти повинні широко впроваджуватися різноманітні фантоми, тренажери, муляжі, віртуальні симулятори та інші технічні засоби навчання. Це надасть можливість відпрацювання обов'язкових практичних навичок шляхом моделювання процесів та ситуацій у професійній діяльності здобувачів вищої освіти. Робота у стимуляційному центрі особливо актуальна в ситуаціях, коли неможливо забезпечити навчальний процес тематичними хворими, що пов'язане з тим, що права пацієнта вимагають його згоди на виконання тих чи інших дій [6].

Для виконання поставлених завдань і умінь здобувачі вищої освіти повинні навчитися застосовувати отримані теоретичні знання за вивчаємою дисципліною та практичні навички, здобуті у стимуляційному центрі, навчитися аналізувати отримані результати та опанувати клінічне мислення. При проведенні практичного заняття викладачу необхідно пропонувати студенту не переказувати прочитаний матеріал за темою заняття, а складати діагностичний, тактичний та лікувальний алгоритми за вивчаємою нозологією. Жодна робота у стимуляційному центрі не в змозі передати емоції живої людини. Здобувачі вищої освіти часто стискаються з проблемою спілкування з хворими. Тож, на практичному занятті у медичній клініці студент повинен працювати у ліжка хворого під спостереженням викладача, записувати результати власного огляду пацієнта, формулювати попередній діагноз, розробляти план обстеження і лікування [4]. Після чого мати можливість проаналізувати історію хвороби, вміти пояснити зміни у результатах обстеження і доцільність призначеного лікування хворого, якого оглядав.

У наш час найголовнішим стратегічним напрямком розвитку вищої медичної школи є впровадження в процес навчання інноваційних методів навчання, які залучають студентів-медиків у процес активного клінічного мислення [11]. Після роботи у ліжка хворого і вивчення його історії хвороби студент має можливість зробити власний «клінічний кейс» за допомогою комп'ютерних технологій і доповісти його перед іншими студентами як на практичному занятті, так і на студентській конференції. За допомогою презентації студент має можливість висвітлити не тільки дані історії хвороби, але й статистичні дані щодо розглядаємої нозології, діагностичні критерії, які він використовував при формулюванні діагнозу, діючі рекомендації з діагностики і лікування хвороби і, найголовніше, розробити власний діагностичний алгоритм. На наш погляд, розбір клінічних випадків за допомогою комп'ютерних технологій є більш цікавою і наглядною формою подачі традиційного матеріалу, що дозволяє більш ефективно залучати до процесу розбору матеріалу навіть тих студентів, які мають недостатній ступінь підготовки, збільшуючи тим самим вмотивованість і якість засвоєння ними матеріалу. Адже після доповіді самого клінічного випадку неодмінно буде дискусія з подальшим проведенням глибокого розбору і аналізу, у якій студент зможе висвітлити незрозумілі для нього питання. Використання методу «клінічний кейс» дозволяє максимально наблизити студентів до умов реальної клінічної практики, відчуті складності, що виникають у роботі лікаря, особливо в ургентних ситуаціях і виховує навички клінічного мислення.

Висновки

Умови ХХІ ст. вимагають переходу до нової стратегії розвитку педагогічного процесу. Сьогодення зобов'язує до високої професійної компетенції та мобільності викладачів і випускників вищого медичного закладу освіти. Тож, при підготовці фахівців необхідно враховувати те, що

ефективність навчального процесу залежить насамперед від майстерності викладача, але необхідно враховувати і активність здобувача вищої освіти. Студент повинен розуміти важливість постійного вдосконалення своїх знань під час та після завершення навчання у вищому медичному закладі освіти. Особливістю сучасної університетської освіти є підвищення ролі самостійної роботи студентів у процесі навчання, вмотивованості студента. Застосування нових інноваційних технологій при підготовці майбутніх лікарів дають можливість оптимізувати процес самостійного оволодіння матеріалом. Науково-педагогічним працівникам необхідно також постійно підвищувати свої фахові та педагогічні навички, застосовувати новітні методи проведення практичних занять.

Як висновок вважаємо за необхідне підкреслити, що сучасність вимагає повсякденного використання комп'ютерних інформаційних технологій, що набувають більшої значущості в розвитку провідних країн світу. Від масштабів і якості використання сучасних медичних комп'ютерних технологій у професійній діяльності майбутніх лікарів залежить якість діагностично-лікувального процесу, здоров'я громадян нашої країни, рівень економічного і соціального розвитку суспільства, його інтеграція у світову економічну систему. Використання комп'ютерних технологій у навчально-виховній роботі вищого медичного закладу освіти - це необхідність, обумовлена сьогоднішнім рівнем розвитку суспільства, обов'язковий складник підвищення якості системи вищої медичної освіти, можливість створення єдиного європейського освітнього і наукового простору.

Література

1. Багрій Заяць О. А. Обґрунтування ефективності використання e-learning у сучасній вищій медичній освіті / Медична інформатика та інженерія, 2015 №3 – С. 69–74.
2. Гуревич Р. Смарт освіта – нова парадигма сучасної системи освіти. / М. Кадемія / Теорія і практика управління соціальними системами № 4, 2016. – С. 71–78.
3. Дудар З. В. Якість дистанційної освіти: проблеми та рішення / З. В. Дудар, І. А. Ревенчук // Електронні засоби та дистанційні технології для навчання протягом життя : тези доп. VIII Міжнар. наук. метод. конф. 15–16 листоп. 2012 р., м. Суми / відп. за вип. В. В. Божкова. – Суми : СумДУ, 2012. – С. 68–69.
4. Запорожан В. М. Сучасні підходи до освітнього процесу з підготовки високопрофесійних фахівців / В. М. Запорожан, М. М. Кашталъян, О. В. Чернецька. // Медична освіта. – 2017. – №3. – С. 27–31.
5. Касьянова О. М. Симуляційне навчання в післядипломній медичній освіті: теоретичний і практичний аспекти / О. М. Касьянова, К. І. Бодня. // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. – 2017. – №1. – С. 10–15.
6. Корда М.М. Розвиток практично-орієнтованого та симуляційного навчання в Тернопільському державному медичному університеті ім. І. Я. Горбачевського / М.М. Корда, А.Г. Шульгай, А.А. Гудима, С.Й. Запорожан //Актуальні питання якості медичної освіти (з дистанційним під'єднанням ВМ(Ф)НЗ України за допомогою відеоконференц зв'язку): матеріали XIII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Тернопіль, 12–13 трав. 2016 р.): у 2 т./Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського. – Тернопіль : ТДМУ, 2016. – Т. 1. – 41–43 с.

7. Мамадалиев К. Р. Инновационные технологии в обучении / К. Р. Мамадалиев // Молодой ученый. – 2012. – №11. – 450–452 с.
8. Практические занятия в вузе: сущность, особенности подготовки [Электронный ресурс]. <http://www.profile-edu.ru/prakticheskie-zanyatiya-v-vuze-sushhnost-osobennosti-podgotovki.html>
9. Рекомендації щодо розв'язання тестових завдань ліцензійного іспиту Крок 2 студентами медичних факультетів : методичні вказівки для студентів 5–6-х курсів медичних факультетів / упорядники : О. С. Шевченко, С. Л. Матвеева, О. І. Чопорова, Д. О. Бутов, Г. Л. Степаненко, О. О. Погорелова. – Харків : ХНМУ, 2018. – 11 с.
10. Современная методология практического занятия в медицинских ВУЗах (методические рекомендации) [Электронный ресурс], <http://www.superinf.ru/view/helpstud.php?id=272>
11. Тучалаев С. Т. Новые педагогические технологии / С.Т. Тучалаев // Махачкала: "Алеф", 2015. – 172 с.

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА НА ГЕМОСТАТИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНЕКСАМОВОЙ И АМИНОКАПРОНОВОЙ КИСЛОТ И ОЦЕНКА СТОИМОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ЧРЕСПУЗЫРНОЙ АДЕНОМЭКТОМИИ

Волынец Б.А., Чечулин А.А.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск,
Республика Беларусь

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) относится к наиболее частым заболеваниям у пожилых мужчин и прогрессирует с повышением возраста [8]. В 4-м десятилетии жизни ДГПЖ проявляется у 30–40% мужчин, и ее распространенность возрастает почти линейно до 70–80% у лиц старше 80 лет [14]. В настоящее время не существует стандартного метода лечения при ДГПЖ, подходящего для любого больного. В зависимости от ряда признаков в урологии применяют различные современные способы оперативного лечения [6]. Несмотря на появление новых минимально инвазивных технологий, стандартным лечением для больших аденом все еще остается открытая простатэктомия. При выборе метода лечения следует подходить индивидуально к каждому пациенту с учетом всех сопутствующих факторов (медицинских и социальных) и при активном участии самого пациента [1]. Современные методы хирургического лечения несут риск серьезных осложнений, таких как тромбозы, кровотечения. Показано, что у лиц гериатрического возраста в первые десять суток после аденомэктомии в системе гемостаза развивается комплекс клинических и лабораторных синдромов патологического характера [5].

Радикальная простатэктомия подвержена высокому риску интраоперационного и послеоперационного кровотечения из-за хирургической травмы, высвобождения урокиназы и активатора плазминогена тканевого типа [10,12,15]. Уменьшение геморрагических и тромбоэмболических осложнений при операциях на предстательной железе остается одной из актуальных задач современной урологии [4]. Эффективность гемостаза в хирургии ДГПЖ

определяет исход операций и предотвращает возникновение многих послеоперационных осложнений [2]. Это вынуждает проводить хирургические вмешательства с применением препаратов, снижающих риск значительной кровопотери.

Синтетические аналоги лизина транексамовая кислота и аминокапроновая кислота были впервые описаны в 1957 году Окамото и в настоящее время являются наиболее широко используемыми антифибринолитическими препаратами. Оба действуют, обратимо блокируя сайты связывания лизина с плазминогеном, тем самым предотвращая его активацию в плазмин и, следовательно, останавливая лизис полимеризованного фибрина. Оба препарата используются внутривенно в периоперационном периоде [3,16]. Антифибринолитические препараты стали почти повсеместно применяться во время крупных хирургических операций, когда ожидается кровотечение. В Великобритании наиболее часто используется транексамовая кислота. В США обычно используется ϵ -аминокапроновая кислота, которая также ингибирует плазмин [16].

Однако, в отличие от транексамовой кислоты, аминокапроновая кислота в десять раз уступает ей по силе связывания с плазминогеном и, соответственно, обладает меньшим кровесберегающим эффектом [7].

Опыт работы с транексамовой кислотой, ингибитором фибринолиза, начался, как только она была выпущена в лаборатории Шосукэ Окамото в начале 1960-х годов [7]. В 1966 году было предложено использовать транексамовую кислоту в качестве инактиватора фибринолиза [13]. По механизму действия транексамовая кислота подобна ϵ -аминокапроновой кислоте, но превосходит ее по эффективности в 20–30 раз [11]. К преимуществам транексамовой кислоты относится ее способность уменьшать кровотечение любого вида, предупреждать лизис тромба в зоне повреждения сосуда, низкая цена, препарат удобен в применении, хорошо переносится, а также имеет низкий риск тромботических осложнений [9,17].

Вместе с тем, анализ доступных научных специализированных изданий, включая инструкции по медицинскому применению ингибиторов фибринолиза, а также интернет-источников не выявил информации по зависимости гемостатической эффективности ТК и АМК от возраста пациентов. В связи с этим, фармакоэкономический анализ медикаментозной терапии сопровождения аденомэктомии, проводимой в соответствии с протоколами Министерства здравоохранения Республики Беларусь, также представляет несомненную актуальность

Материалы и методы. Ретроспективному сравнительному анализу были подвергнуты истории болезни 59 пациентов урологического отделения Оршанской городской больницы №1 им. Семашко (Республика Беларусь), которым выполняли чреспузырную аденомэктомию (объем ПЖ свыше 100 см³). Для достижения поставленной цели пациенты в зависимости от используемого антифибринолитического средства, а также с учетом возраста и индекса массы тела (ИМТ), были распределены на две группы: получавшие ТК (n = 30) и получавшие АМК (n = 29). Пациенты каждой из групп, ТК и АМК, в

свою очередь были разделены на 3 возрастные группы: 1-я – пожилого возраста 51-65 лет, 2-я – пожилого возраста 66-74 года, 3-я – старческого возраста 75-79 лет.

Критериями невключения в исследование были тромбоцитопатии, коагулопатии, злокачественные новообразования. Пациенты получали антифибринолитик в разовой дозе: группы ТК (n = 30) – 1 г, группы АМК (n = 29) – 5 г. Препараты вводили внутривенно капельно 3 раза: перед началом аденомэктомии, после завершения аденомэктомии и через 6 часов после операции.

Критерием эффективности применения ТК и АМК являлся объем кровопотери рассчитанный по формуле Мура.

$$V=PQ\left(\frac{Ht1-Ht2}{Ht1}\right)$$

Примечание - 1- V – объем кровопотери, 2 - P – масса тела пациента, 3 - Q – количество крови 70 мл/кг, 4 - Ht1– исходный гематокрит, 5 - Ht2 – гематокрит через 12-24 часа.

Кроме того, критериями эффективности являлись: объем вводимой пациентам свежзамороженной плазмы (СЗП), объем растворов (мл/кг) для инфузионной терапии (ОИТ); соотношение эффективность/стоимость курсовой терапии одного пациента по схеме ингибитор фибринолиза + СЗП + ОИТ. Математический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA10.0. Нормальность распределения в выборках оценивалась с помощью критерия Шапиро - Уилка. Статистическая значимость различий двух средних и их стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении определялась по t-критерию Стьюдента. При анализе данных, распределение которых отличалось от нормального, сравнение трех независимых групп количественных данных проводилось с помощью критерия Н Краскела-Уоллиса (непараметрический ANOVA). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Ретроспективному анализу подвергнуты истории болезней 59 пациентов.

Между группами пациентов, получавших ТК (n = 30) и получавших АМК (n = 29), достоверных различий по возрасту ($68,36 \pm 8,09$ лет и $72,44 \pm 6,47$ года, соответственно) не выявлено (рисунок 1).

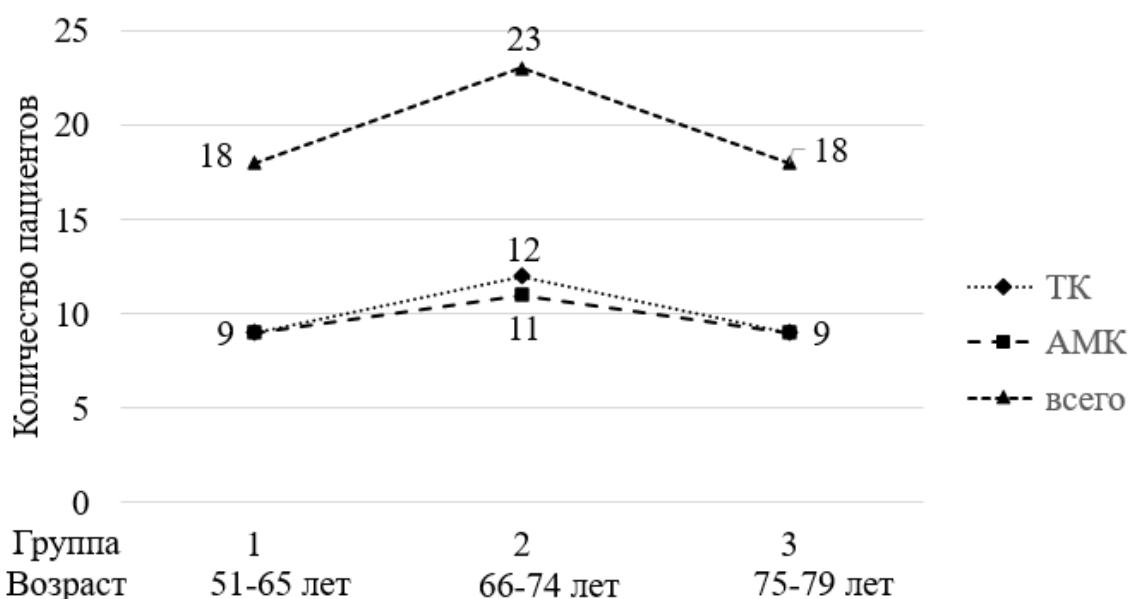


Рисунок 1. Возрастная структура выборки пациентов групп ТК и АМК ($p > 0,05$).

Различия по индексу массы тела между группами ТК и АМК ($29,61 \pm 5,50$ и $27,68 \pm 5,15$, соответственно) также не установлены ($p > 0,05$).

По результатам сравнительного анализа величины кровопотери за первые сутки при применении ингибиторов фибринолиза ТК и АМК установлена взаимосвязь их гемостатического эффекта и возраста пациентов (таблица 1).

Таблица 1.

Объем интра- и послеоперационной кровопотери в первые сутки
($M \pm SD$, мл)

| Возрастной период | Группа ТК | Группа АМК | Уровень значимости |
|----------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------|
| 51 – 79 лет | $531,93 \pm 91,99$ (n=30) | $801,03 \pm 67,58$ (n=29) | t=12,75 p<0,05 |
| 51 – 65 лет 1-я группа | $606,33 \pm 20,46$ (n=9) | $875,56 \pm 14,24$ (n=9) | t=30,57 p<0,05 |
| 66 – 74 года 2-я группа | $567,17 \pm 18,94$ (n=12) | $792,73 \pm 33,79$ (n=11) | t=18,61 p<0,05 |
| 75 – 79 лет 3-я группа | $399,44 \pm 16,85$ (n=9) | $736,67 \pm 33,79$ (n=9) | t=15,82 p<0,05 |

Из таблицы 1 следует, что средний объем интраоперационной и послеоперационной кровопотери за первые сутки у пациентов в группе транексамовой кислоты и группе ϵ -аминокапроновой кислоты (возрастной период 51-79 лет) составил $531,93 \pm 91,99$ мл и $801,03 \pm 67,58$ мл, соответственно ($p < 0,05$).

Объём кровопотери за первые сутки у пациентов получавших транексамовую кислоту представлен на рисунке 2.

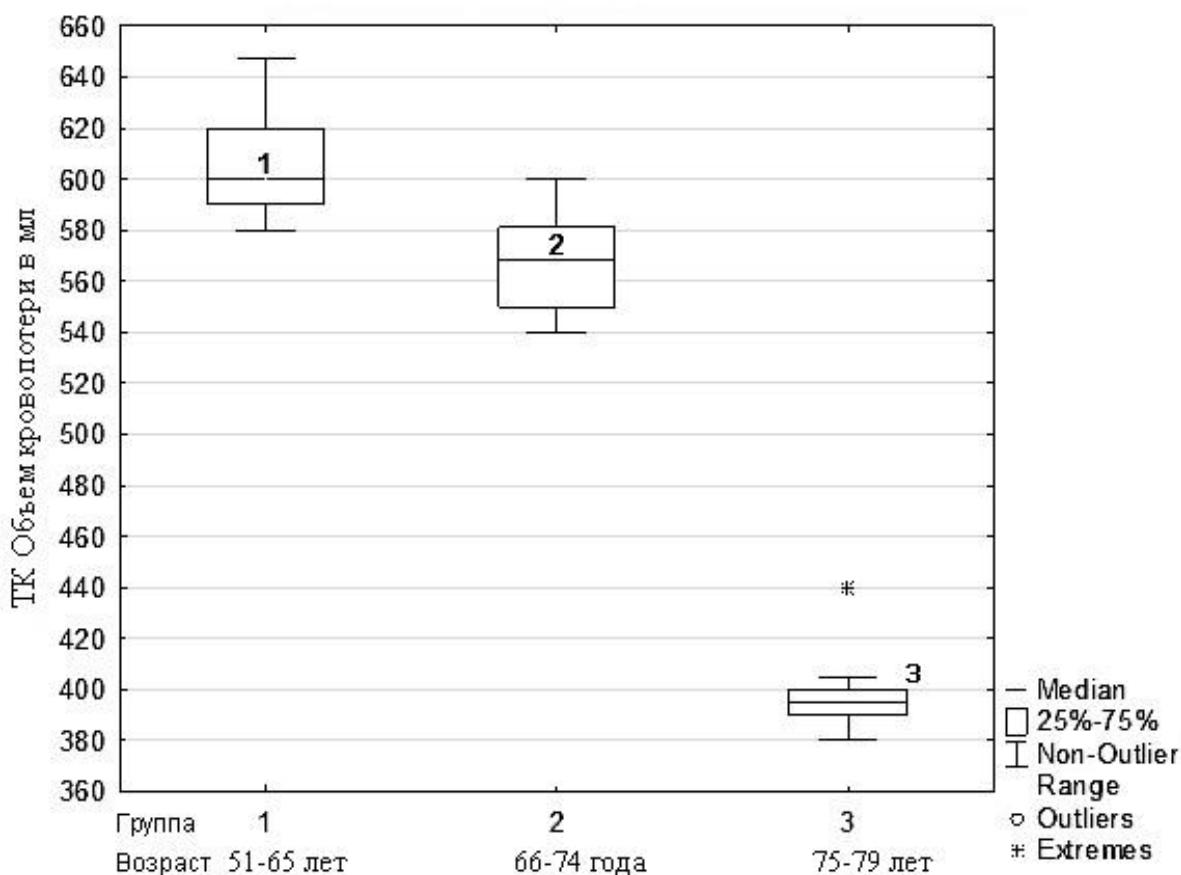


Рисунок 2. Зависимость гемостатического эффекта ТК от возраста пациентов

Необходимо отметить, что приведенные в таблице 1 данные согласуются с литературными данными других авторов о достоверно более высокой гемостатической эффективности транексамовой кислоты в сравнении с ϵ -аминокапроновой кислотой [11]. Вместе с этим, нами установлено, что объем кровопотери в каждой из трех возрастных групп при применении транексамовой кислоты также достоверно ниже, чем при использовании ϵ -аминокапроновой кислоты. Кроме того, нами впервые установлено, что кровесберегающий эффект как транексамовой кислоты, так и ϵ -аминокапроновой кислоты, увеличивается с повышением возраста, о чем свидетельствуют данные в таблице 1.

Графические данные объемов кровопотери в группе ТК, представленные на рисунке 2, свидетельствуют о зависимости их от возраста пациентов. Статистически значимые различия по критерию Краскела – Уоллиса установлены: между 1-ой группой и 2-ой группой ($N = 10,806$, $p < 0,001$), между 2-ой группой и 3-ей группой ($N = 14,785$, $p < 0,0001$) и между 1-ой группой и 3-ей группой ($N = 12,869$, $p < 0,0003$).

Объем кровопотери за первые сутки у пациентов получавших ϵ -аминокапроновую кислоту, который также, как и при применении транексамовой кислоты, достоверно снижается, представлен на рисунке 3.

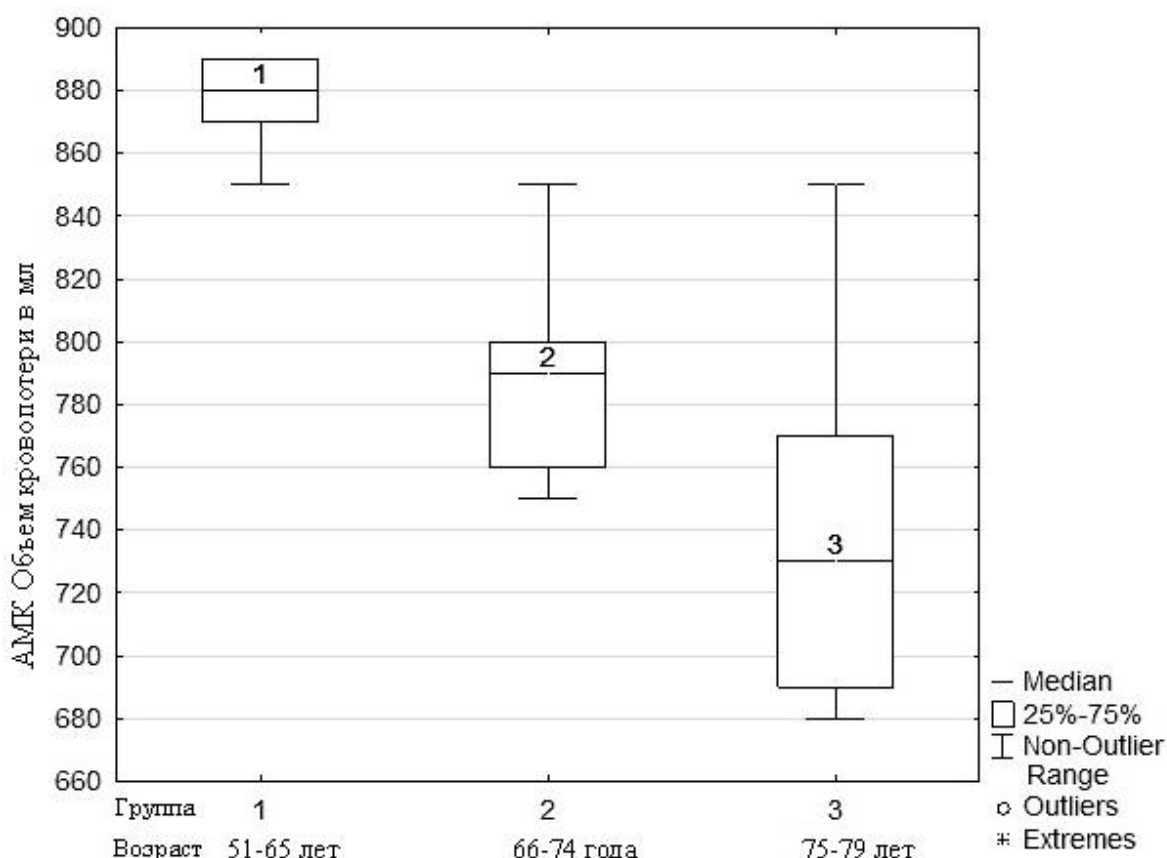


Рисунок 3. Зависимость гемостатического эффекта АМК от возраста пациентов

Статистически значимые различия по критерию Краскела – Уоллиса установлены: между 1-ой группой и 2-ой группой ($N = 13,806$, $p < 0,0002$), между 2-ой группой и 3-ей группой ($N = 5,846$, $p < 0,0156$) и между 1-ой группой и 3-ей группой ($N = 12,579$, $p < 0,0004$).

Итак, после статистического анализа полученных в исследовании данных достоверно установлено, что кровесберегающий эффект транексамовой кислоты с повышением возраста пациентов достоверно увеличивается до максимального в старческом возрасте и превосходит таковой аминокaproновой кислоты в 1,5 раза.

Мы полагаем, что снижение объема кровопотери с повышением возраста пациентов в определенной степени может быть опосредовано снижением объема регионального кровотока и, возможно, изменениями системы гемостаза.

Результаты исследования стоимости курсового лечения одного пациента по схеме антифибринолитик + СЗП + ОИТ отражены в таблице 2.

Таблица 2.

Стоимость курсового лечения одного пациента при применении ТК и АМК

| Периоперационная терапия, препараты | Стоимость (бел. руб.) | | |
|-------------------------------------|-----------------------|---------------------|----------------------|
| | Упаковка | Курс лечения, гр.ТК | Курс лечения, гр.АМК |
| | | | |

| | | | |
|---|--------------|-------|--------|
| ТК - 5% р-р, 50мл / АМК - 5% р-р, 100 мл | 7,9 / 1,5 | 9,48 | 4,5 |
| СЗП 1 л | 363,98 | 58.6 | 216,93 |
| ОИТ 1 л | 2.73 | 1.04 | 2,264 |
| Итого | | 69,12 | 223,69 |

Как видно из таблицы 2, стоимость курсового лечения одного пациента по схеме АМК + СЗП + ОИТ составила 223,69 руб., а по схеме ТК + СЗП + ОИТ только 69,12 руб., т.е. в 3,2 раза дешевле. Это обусловлено тем, что высокая стоимость транексамовой кислоты в сравнении с аминокaproновой кислотой компенсируется значительно меньшим объемом использованных и свежзамороженной плазмы и растворов для инфузионной терапии. Нами установлено, что объём свежзамороженной плазмы, введенной пациентам в группе ТК, составил $1,61 \pm 2,13$ мл/кг и объем растворов для инфузионной терапии $38,36 \pm 22,03$ мл/кг, тогда как в группе АМК – $7,04 \pm 2,59$ мл/кг и $82,95 \pm 37,46$ мл/кг, соответственно ($p < 0,05$). В то же время следует учесть, что независимо от применяемого ингибитора фибринолиза и объема кровопотери число койко-дней стационарного лечения пациентов групп ТК и АМК существенно не различалось и составило $28,56 \pm 5,62$ и $27,68 \pm 5,15$, соответственно ($p > 0,05$). Учитывая вышеизложенное, считаем оптимальным и более целесообразным при чреспузырной аденомэктомии применение транексамовой кислоты.

Выводы

Таким образом, вышеизложенные результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Впервые установлено, что кровесберегающий эффект транексамовой и ϵ -аминокaproновой кислот статистически достоверно увеличивается с повышением возраста и особенно значимо выражен у пациентов старше 75-и лет.

2. По гемостатической эффективности при чреспузырной аденомэктомии

предстательной железы транексамовая кислота достоверно превосходит ϵ -аминокaproновую кислоту у пациентов всех возрастных групп в среднем в 1,5 раза.

3. Стоимость курса лечения по схеме транексамовая кислота + свежзамороженная плазма + объёмы растворов для инфузионной терапии в 3,2 раза дешевле, чем по аналогичной схеме для ϵ -аминокaproновой кислоты.

Литература

1. Глыбочко, П. В. Методы лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы [Электронный ресурс] / П.В. Глыбочко, Ю. Г. Аляев // Medbe.ru. – Режим доступа: <https://medbe.ru/materials/rak-prostaty/metody-lecheniya-dobrokachestvennoy-giperplazii-predstatelnoy-zhelezy/>. – Дата доступа: 09.11.2019.

2. Голайко, В. Ю. Профилактика кровопотери при аденомэктомии у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы старческого возраста / В. Ю. Голайко, Д. Г. Кореньков, Е. Т. Голощапов // Нефрология. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 113–116.
3. Йовенко, И. А. Транексамовая кислота – современный золотой стандарт интенсивной терапии периоперационной и травматической кровопотери / И. А. Йовенко, И. И. Мечникова, И. В. Балака // Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря. – 2018. – № 1. – С. 14–17.
4. Константинова, Г. А. Коррекция нарушений гемостаза при оперативном лечении злокачественных новообразований предстательной железы и мочевого пузыря: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.20 / Г. А. Константинова; Ростов. гос. мед. ун-т. – Ростов н/Д., 2012. – 19 с.
5. Парахонский, А. П. Изменения системы гемостаза у геронтов при лечении аденомы предстательной железы / А. П. Парахонский, В. А. Тимофеев // Фундам. исслед. – 2005. – № 7. – С. 76–77.
6. Хирургическое лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы: прошлое и настоящее / А. Т. Мустафаев [и др.] // Урол. ведомости. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 47–56.
7. An active stereo-isomer (trans-form) of AMCHA and its antifibrinolytic (antiplasminic) action in vitro and in vivo / S. Okamoto [et al.] // Keio J. of Med. – 1964. – Vol. 1S, № 4. – P. 177–185.
8. The development of human benign prostatic hyperplasia with age / S. J. Berry [et al.] // J. of Urol. – 1984. – Vol. 132, № 3. – P. 474–479.
9. Effect of tranexamic acid administration on acute traumatic coagulopathy in rats with polytrauma and hemorrhage [Электронный ресурс] / Xiaowu Wu [et al.] // PLOS/ONE. – 2019. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223406>. – Дата доступа: 28.10.2019.
10. Fibrinolysis or hypercoagulation during radical prostatectomy? An evaluation of thrombelastographic parameters and standard laboratory tests / S. Ziegler [et al.] // Eur. J. of Anaesthesiol. – 2008. – Vol. 25, № 7. – P. 538–543.
11. Grottke, O. Coagulation management / O. Grottke // Curr. Opin. In Crit. Care. – 2012. – Vol. 18, № 6. – P. 641–646.
12. Guidelines on benign prostatic hyperplasia [Electronic resource] / J. de la Rosette [et al.] // European Association of Urology. – 64 p. – Mode of access: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Benign-Prostatic-Hyperplasia-2001.pdf>. – Date of access: 09.11.2019.
13. Kobayashi, T. The effect of a new potent antifibrinolytic agent, tranexamic acid / T. Kobayashi, J. Sugiura // J. of the Jpn. Obstet. Gynecol. Soc. – 1966. – Vol. 13, № 3. – P. 158–167.
14. Madersbacher, S. Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review / S. Madersbacher, N. Sampson, Z. Culig // Gerontology. – 2019. – Vol. 65, № 5. – P. 458–464.
15. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiol / S. A. Kozek-Langenecker [et al.] // Eur. J. of Anaesthesiol. – 2017. – Vol. 34, № 6. – P. 332–395.
16. Ortmann, E. Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice / E. Ortmann, M. W. Besser, A. A. Klein // Br. J. of Anaesth. – 2013. – Vol. 111, iss. 4. – P. 549–563.
17. Tengborn, L. Tranexamic acid – an old drug still going strong and making a revival. / L. Tengborn, M. Blombäck, E. Berntorp // Thromb. Res. – 2015. – Vol. 135, № 2. – P. 231–242.

ВЛИЯНИЕ N-АЦЕТИЛ-L-ПРОЛИНА НА КАРРАГЕНИНОВОЕ ВОСПАЛЕНИЕ У МЫШЕЙ

Волчек А.В., Дубовик Б.В.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск,
Беларусь

Противовоспалительные средства широко применяются в современной медицине для лечения воспалительного синдрома при многих патологических состояниях, включая системные заболевания соединительной ткани, болезни костно-суставной и мышечной систем, травмы и локальные повреждения тканей. Стратегия лечения воспаления включает подавление воспалительного отека, анальгезию, а также модификацию отдаленных последствий.

В качестве агентов, уменьшающих отек тканей и боль при воспалении, используют преимущественно две группы лекарств: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и глюкокортикостероиды (ГКС). Наибольшее распространение получили НПВС. Их противовоспалительное действие обусловлено ингибированием синтеза инфламмагенных простагландинов (ПГ). Однако изучение роли различных медиаторов при воспалении показало, что в зависимости от причины, вызвавшей патологический процесс, вклад ПГ в воспалительный отек острой фазы колеблется от 20 до 70% [7]. Соответственно, в зависимости от заболевания, при котором используются НПВС, их противоотечная эффективность различна, и полная ингибиция отека препаратом, влияющим на ПГ, практически не достижима. Поэтому определенный интерес представляет поиск средств, влияющих на другие медиаторы острой фазы воспаления и использование таких соединений как для монотерапии, так и в комбинации с НПВС.

Важной стратегической целью лечения воспалительных заболеваний является модификация исхода болезни. ГКС и НПВС, обладая противовоспалительной активностью, не останавливают деградацию соединительной ткани при воспалении, а многие из них, например, ГКС, индометацин, даже усугубляют ее деструкцию. В связи с этим, в целях управления дегенеративным процессом представляется перспективным использование индукторов репарации, таких как производные L-пролина. Имеются сведения об их значительном репаратном потенциале на многих экспериментальных моделях [1, 5, 6], о способности подавлять клеточную инфильтрацию и продукцию активных форм кислорода макрофагами при воспалении, ингибировать инфламмагенную деструкцию тканей [2, 3, 8]. При этом, производные L-пролина лишены характерных для НПВС – ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) жаропонижающих и гастротоксических свойств [9,11]. По нашим данным, в ряду гидрокси и аминопроизводных L-пролина наибольшим противовоспалительным потенциалом обладает N-ацетил-L-пролин [10]. Целью настоящего исследования было изучение противовоспалительных свойств N-ацетил-L-пролина на модели каррагенинового отека у мышей.

Материалы и методы. Противовоспалительная активность N-ацетил-L-пролина изучена в опытах на 50 мышах-самцах линии C57Bl/6 массой 30-36 г. на модели острого каррагенинового воспаления, воспроизводящего экссудативно-клеточную фазу воспалительной реакции [4]. Животные содержались в соответствии с нормативами группового или индивидуального размещения при естественном световом дне, получали стандартный корм и воду для питья в достаточном количестве. Подопытные и контрольные группы по 10 мышей формировали методом рандомизации по массе тела в качестве ведущего признака.

Острое воспаление вызывали путем введения 1% водного раствора лямбда-каррагенина по 0,03 мл под плантарный апоневроз задней правой лапы. Воспалительную реакцию оценивали по величине отека стопы через 1, 2, 3, 4, 5 и 24 ч после инъекции флогогена. Толщину стопы измеряли с помощью микрометрического устройства с точностью до 0,01 мм в условиях постоянного давления. Величину отека выражали в миллиметрах.

За 30 минут до индукции воспаления животным интрагастрально вводили мелоксикам в дозе 2,5 мг/кг и N-ацетил-L-пролин в дозах 100, 200 и 400 мг/кг на 1% крахмальном геле в объеме 0,1 мл / 10 г массы тела. Противовоспалительный эффект соединений оценивали по индексам ингибирования (ИИ) различных фаз воспалительной реакции в сравнении с плацебо и рассчитывали по формуле: $ИИ=100 \times (Sd - Sp)/Sp$, где Sd и Sp – средние значения площадей под кинетическими кривыми отека лапы соответственно для групп, получавших испытуемые препараты или плацебо. Значения Sd и Sp определяли методом суммирования площадей трапеций под кривыми в координатах «время-эффект».

Ирритант лямбда-каррагенин приобретен в Sigma Aldrich, США. Субстанция N-ацетил-L-пролина для исследований представлена ИФОХ НАН Беларуси. В качестве препарата сравнения использовали мелоксикам (Берингер Ингельхайм, Испания), который равноэффективен по степени подавления острой воспалительной реакции на каррагенин другим противовоспалительным средствам различных классов. Статистическую обработку результатов проводили с использованием статистических программ Statistica, аналитического пакета программ Excel. Определяли среднее значение выборок (M), стандартное отклонение (SD), стандартную ошибку (m), 95% доверительные интервалы. Достоверность различий выборок оценивали методами параметрического анализа по критериям Фишера, Ньюмена-Кеулса, Дункана, Стьюдента с поправкой Бонферрони. Уровень вероятности безошибочного прогноза принят равным 0,95 (p=0,05).

Результаты и их обсуждение. Лямбда-каррагенин – ионогенный полисахарид, модельный флогогенный агент, широко использующийся в экспериментальной медицине для скрининга и изучения противовоспалительных средств. Субплантарное введение каррагенина вызывает у мышей выраженную воспалительную реакцию, характеризующуюся 3-фазной динамикой течения. Первая фаза (нарастания отека) – занимает около 2 часов после инъекции флогогена, 2-я фаза (плато)

продолжается примерно 2 последующих часа и 3-я фаза (регрессии отека) занимает последующие от 4-го до 12 часов, завершаясь обычно восстановлением исходных параметров конечности. Молекулярный механизм воспаления после введения в ткани геля каррагинина включает: индукцию ИЛ-8; посредством толл-подобных рецепторов 4 и 6 и активных форм кислорода активацию NFκB; наработку ПГ E₂ [4]. Цитокины ИЛ-6 и ФНО-α не принимают участия в инициации каррагининового воспаления.

Результаты опытов показали, что мелоксикам и N-ацетил-L-пролин в использованных дозах на данной экспериментальной модели оказывают значительное противовоспалительное действие, ингибируя острую фазу каррагининового воспаления (таблицы 1-4, рисунок 1). В дозах 100 мг/кг этот эффект N-ацетил-L-пролина проявлялся слабее или отсутствовал.

Как свидетельствует фазная и интегральная оценка эффективности сравниваемых веществ, N-ацетил-L-пролин существенно не отличается от мелоксикама по торможению начальной фазы воспаления, и фактически не различается с последним по влиянию на фазу плато. В целом эффективность N-ацетил-L-пролина по интегральному индексу ингибирования острой воспалительной реакции равна эффективности мелоксикама (P>0,05).

Результаты проведенных испытаний, позволяют заключить, что на модели острого каррагининового отека лапы у мышей N-ацетил-L-пролин обладает существенным противовоспалительным эффектом, приближающимся к действию эквивалентной дозы мелоксикама.

Таблица 1

Влияние N-ацетил-L-пролина и мелоксикама на динамику острого каррагининового воспаления лапы у мышей.

| Субстанции | Доза мг/кг | Стат. показатель | Прирост толщины стопы (мм) | | | | | |
|-------------------|------------|------------------|----------------------------|-------|-------|-------|-------|------|
| | | | 1 ч | 2 ч | 3 ч | 4 ч | 5 ч | 24 ч |
| Плацебо | - | M | 1,21 | 1,22 | 1,39 | 1,30 | 0,93 | 0,60 |
| | | m | 0,08 | 0,06 | 0,05 | 0,05 | 0,06 | 0,07 |
| Мелоксикам | 2,5 | M | 0,61* | 0,93* | 0,92* | 0,93* | 0,81 | 0,55 |
| | | m | 0,06 | 0,10 | 0,08 | 0,09 | 0,10 | 0,07 |
| N-ацетил-L-пролин | 400 | M | 0,56* | 0,75* | 0,99* | 0,83* | 0,65* | 0,53 |
| | | m | 0,07 | 0,07 | 0,06 | 0,08 | 0,07 | 0,07 |
| | 200 | M | 0,66* | 0,89* | 0,97* | 0,92* | 0,92 | 0,29 |
| | | m | 0,09 | 0,10 | 0,10 | 0,09 | 0,09 | 0,07 |
| | 100 | M | 0,84 | 1,15 | 1,19 | 1,11 | 0,92 | 0,51 |
| | | m | 0,04 | 0,06 | 0,07 | 0,07 | 0,06 | 0,07 |

* - p<0,05 в сравнении с плацебо; n=10.

Как видно из представленных данных, мелоксикам – классический НПВС, в дозе 2,5 мг/кг угнетает отечную реакцию на флогоген на 40-50% в различные фазы острой воспалительной реакции. Учитывая, что 50% степень ингибирования воспалительной реакции является пределом эффективности НПВС, действующих преимущественно на простагландиновую компоненту воспалительного ответа, эффект мелоксикама в дозе 2,5 мг/кг на данной модели

может являться эталоном для сравнительных испытаний эффективности противовоспалительных агентов.

N-ацетил-L-пролин, испытанный на каррагениновой модели воспаления лапы у мышей в диапазоне доз от 100 до 400 мг/кг, оказывает дозозависимое противовоспалительное действие, которое при дозах 200 и 400 мг/кг приближается к эффекту мелоксикама в дозе 2,5 мг/кг (рисунок 1).

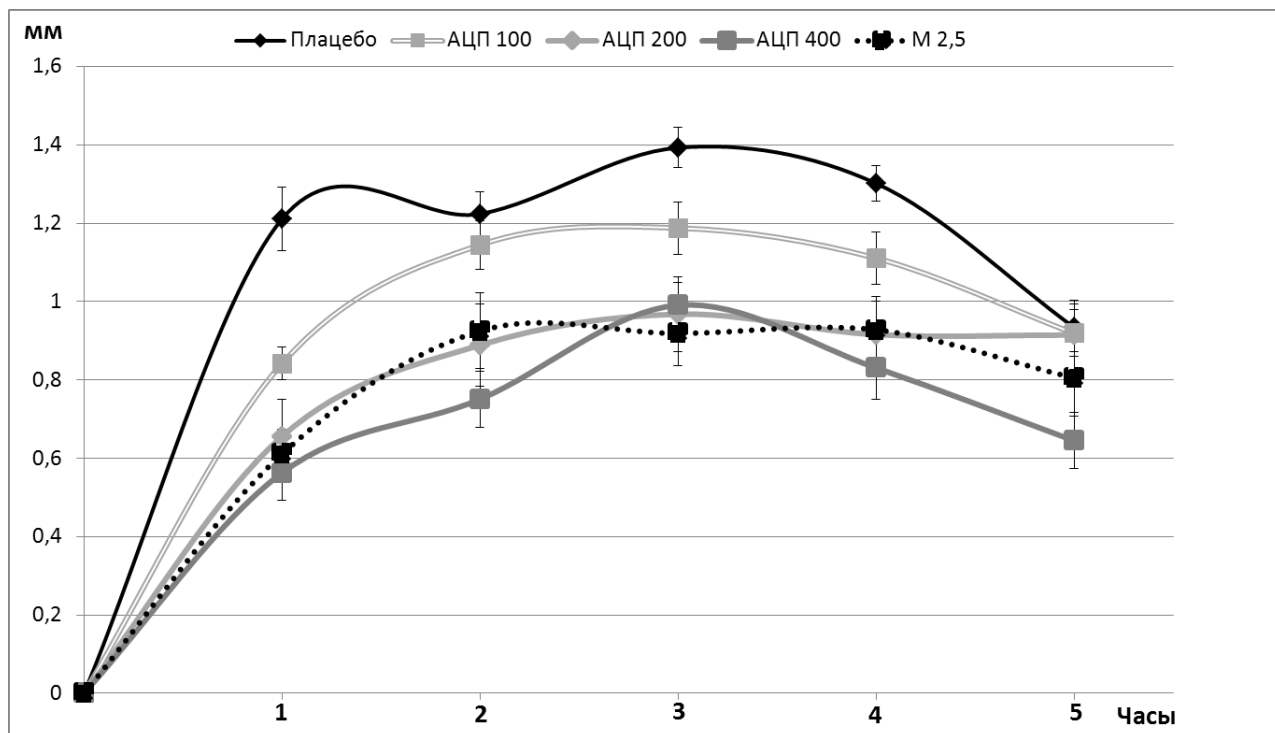


Рисунок 1. Влияние N-ацетил-L-пролина (АЦП) и мелоксикама (М) на динамику острого каррагенинового воспаления лапы у мышей (по данным таблицы 1)

Результаты статистического анализа эффективности АЦП и мелоксикама в динамике воспалительного ответа и по интегральным критериям эффекта представлены в таблице 2.

Таблица 2

Статистическая значимость различий (p) при множественном сравнении площадей под кривыми воспалительной реакции (AUC) у мышей на фоне плацебо, мелоксикама и N-ацетил-L-пролина по апостериорному критерию Ньюмена-Кеулса.

| № группы | Контроль плацебо | Мелоксикам 2,5 мг/кг | N-ацетил-L-пролин | | |
|------------------|------------------|----------------------|-------------------|-----------|-----------|
| | | | 400 мг/кг | 200 мг/кг | 100 мг/кг |
| | (1) | (2) | (3) | (4) | (5) |
| 0-5 часов | | | | | |
| 1 {1} | | 0,0001 | 0,0001 | 0,0001 | 0,0090 |
| 2 {2} | 0,0001 | | 0,3079 | 0,7523 | 0,0095 |
| 3 {3} | 0,0001 | 0,3079 | | 0,3757 | 0,0008 |
| 4 {4} | 0,0001 | 0,7523 | 0,3757 | | 0,0085 |
| 5 {5} | 0,0090 | 0,0095 | 0,0008 | 0,0085 | |

Примечание – различие сравниваемых групп статистически достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 3

Площади под кинетическими кривыми каррагенинового воспаления лапы у мышей, получивших N-ацетил-L-пролин, мелоксикам и плацебо (мм², n = 10).

| Субстанции | Доза, мг/кг | Стат. показатель | Фазы воспалительного отека | | |
|-------------------|-------------|------------------|----------------------------|-------|-------|
| | | | 0-2 ч | 2-5 ч | 0-5 ч |
| Плацебо | - | M | 1,82 | 3,77 | 5,60 |
| | | m | 0,09 | 0,09 | 0,15 |
| Мелоксикам | 2,5 | M | 1,07* | 2,71* | 3,79* |
| | | m | 0,11 | 0,25 | 0,34 |
| N-ацетил-L-пролин | 400 | M | 0,94* | 2,52* | 3,46* |
| | | m | 0,10 | 0,19 | 0,28 |
| | 200 | M | 1,10* | 2,79* | 3,89* |
| | | m | 0,09 | 0,25 | 0,32 |
| | 100 | M | 1,41* | 3,33 | 4,75 |
| | | m | 0,06 | 0,17 | 0,22 |

* - достоверное различие с плацебо по критерию Ньюмена-Кеулса (p<0,05).

Таблица 4

Индексы ингибирования различных фаз каррагенинового воспаления лапы (в %) у мышей при действии N-ацетил-L-пролина и мелоксикама (M±m, n = 10).

| Субстанции | Доза, мг/кг | Фазы воспалительного отека | | |
|--------------------------|-------------|----------------------------|-------|-------|
| | | 0-2 ч | 2-5 ч | 0-5 ч |
| Мелоксикам | 2,5 | 41,1* | 28,1* | 32,4* |
| | | 8,05 | 7,02 | 6,71 |
| N-ацетил-L-пролин | 400 | 48,5* | 33,2* | 38,2* |
| | | 7,79 | 5,64 | 5,73 |
| | 200 | 39,6* | 26,2* | 30,6* |
| | | 7,30 | 7,16 | 6,34 |
| | 100 | 22,4* | 11,7 | 15,2* |
| | | 6,04 | 4,97 | 4,71 |
| Относительная активность | 400/2,5 | 1,18 | 1,18 | 1,18 |

* - P<0,05 в сравнении с плацебо.

Максимальный противовоспалительный эффект N-ацетил-L-пролина отмечается через 2 часа от момента введения флоггена, достигая 18,4%, 36,6% и 46,0% при дозах 100, 200 и 400 мг/кг соответственно. Значения ED₅₀ (дозы полумаксимального эффекта) N-ацетил-L-пролина для различных фаз воспаления лежат в области от 200 до 400 мг/кг. Зависимости доза-эффект N-ацетил-L-пролина в различные сроки развития воспалительной реакции (от 1 до 5 часов) аппроксимируются в логнормальных координатах прямыми линиями, параллельность которых в пределах статистической сходимости указывает на идентичность механизмов действия вещества в различные фазы острого воспалительного ответа. Результаты сравнительной оценки эффективности N-ацетил-L-пролина и мелоксикама показали, что при однократном введении они обладают примерно равным влиянием на различные фазы острого

воспалительного отека что, вероятно, объясняется сохранением эффективных концентраций веществ на протяжении 5 часового периода.

Полученные данные, с одной стороны, имеют ценность в качестве экспериментального обоснования противовоспалительной эффективности N-ацетил-L-пролина. Другим важным результатом работы является анализ самого характера фармакологического действия атипичного НПВС N-ацетил-L-пролина на модели каррагенинового воспаления. «Нетипичность» N-ацетил-L-пролина как противовоспалительного средства заключается в уникальном спектре фармакологических свойств, в первую очередь, в отсутствии у препарата жаропонижающего и гастропатического эффектов [9, 11]. Это позволило показать, что при ИЛ-8 – NFκB – индуцированном воспалении эффект N-ацетил-L-пролина не связан с ингибированием ЦОГ.

Выводы

N-ацетил-L-пролин на экспериментальной модели каррагенинового отека лапы у мышей обладает при введении внутрь выраженным противовоспалительным действием. По эффективности на данной модели N-ацетил-L-пролин в качестве противовоспалительного агента сопоставим с мелоксикамом и может быть отнесен к потенциальным НПВС из группы производных пролина.

Литература

1. A proline-rich polypeptide complex (PRP) isolated from ovine colostrum. Modulation of H₂O₂ and cytokine induction in human leukocytes / A. Zabočka [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2007. – Vol. 7. – P. 981–988.
2. Effect of oxaceprol on the synthesis and degradation in vitro of proteoglycans and proteins by calf articular cartilage explants / H. Riera [et al.] // *Rev. Rheum. Mal. Osteoartic.* – 1990. – Vol. 57, № 7–8. – P. 579–583.
3. Harris, A. Effects of oxaceprol on the microcirculation in ischemia/reperfusion injury / A. Harris, A. Schropp, K. Messmer // *Eur. J. Med. Res.* – 1998. – Vol. 3, № 4. – P. 182–188.
4. Myers MJ. Molecular mechanism of action responsible for carrageenan-induced inflammatory response / M.J. Myers, C.M. Deaver, A.J. Lewandowski // *Mol Immunol.* – 2019. – № 109. – P. 38–42.
5. Oxaceprol, an atypical inhibitor of inflammation and joint damage / M. Ionac [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 1996. – Vol. 33, № 6. – P. 367–373.
6. Parnham, M.J. Antirheumatic agents and leukocyte recruitment. New light on the mechanism of action of oxaceprol / M.J. Parnham // *Biochem. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 58, № 2. – P. 209–215.
7. Rainsford K.D. *Aspirin and Related Drugs.* // Taylor & Francis, London, 2004. p. 242–245.
8. Бизунок, Н.А. Производные аминокислот – потенциальные модификаторы клеточной продукции оксидантов / Н.А. Бизунок // *Рецепт.* – 2006. – № 3. – С. 28–32.
9. Волчек, А.В. Влияние атипичного НПВС N-ацетил L-пролина на пирогеналовую лихорадку / А.В. Волчек, Б.В. Дубовик // *Рецепт (Recipe).* – 2008. – №2 (58). – С. 49–54.
10. Волчек, А.В. Изыскание противовоспалительных агентов среди производных пролина / А.В. Волчек, М.Б. Бокова, Н.А. Бизунок // *Труды молодых ученых. Юбилейное издание: Сб. науч. работ; под общ. ред. С.Л.Кабака.* – Минск: БГМУ, 2001. – С. 37 – 39.

11. Волчек, А.В. Оценка ulcerогенного потенциала Оцепрола – НПВС из класса производных пролина / А.В. Волчек, Б.А. Волынец, Д.И. Романовский, З.И. Куваева, Б.В. Дубовик // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: Материалы междунар. конф. / Отв. ред. Е.Н.Смирнова. – Минск: БГУ, 2003. С. 143–144.

РЕАЛЬНАЯ ПРАКТИКА НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ

Гавриленко Л.Н.¹, Соловей Н.В.¹, Горбич Ю.Л.², Сеткина С.Б.³,
Кожанова И.Н.¹, Романова И.С.¹, Садовская О.Г.⁴, Тишкевич А.А.⁵,
Кучко А.М.³

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск,
Республика Беларусь ¹

Белорусская медицинская академия последипломного образования,
г. Минск, Республика Беларусь ²

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», г. Минск,
Республика Беларусь ³

4-я городская клиническая больница им. Н.Е.Савченко, г. Минск,
Республика Беларусь ⁴

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и
гематологии, Минск, Республика Беларусь ⁵

Глобальное распространение антибиотикорезистентности среди возбудителей инфекционных болезней человека происходит на фоне сокращения разработок новых антибиотиков и представляет серьезную угрозу для здравоохранения большинства стран. В этих условиях приобретает первостепенное значение формирование стратегии рациональной антибактериальной терапии, управление антибиотикотерапией как в амбулаторных, так и стационарных условиях — создание и внедрение комплекса необходимых мероприятий по рационализации применения антимикробных препаратов с целью повышения их эффективности и сдерживания антибиотикорезистентности. Кроме того, нерациональное, подчас избыточное, применение антимикробных средств, зачастую с использованием неадекватных доз, неоправданное увеличение/сокращение курса лечения и кратности применения препаратов, без учета индивидуальных особенностей пациента - все это приводит к развитию нежелательных реакций, нередко носящих угрожающий жизни характер.

Материалы и методы. В рамках реализации стратегии Министерства здравоохранения Республики Беларусь по борьбе с антибиотикорезистентностью и для выполнения комплексной оценки факторов, способствующих повышению частоты и степени тяжести развития анафилактических реакций при применении инъекционных бета-лактамов антибиотиков группы цефалоспоринов, проведена комплексная оценка рациональности назначения и применения антибиотикотерапии, соблюдения клинических протоколов диагностики и лечения в нескольких медицинских учреждениях, оказывающих амбулаторную и стационарную помощь

пациентам в трех областях (I, II, III) Республики Беларусь. Выборочно, на основании медицинской документации дана оценка периоперационной профилактики в отделениях хирургии, обоснованность выбора, режима дозирования антибиотиков в пульмонологических (терапевтических), хирургических, акушерско-гинекологических, ЛОР-отделениях, педиатрических отделениях, в отделениях интенсивной терапии и реанимации; проведена оценка реального применения микробиологического мониторинга WHONET. В каждом из вышеуказанных отделений анализировали по 10 медицинских карт стационарного больного. Анализировалась регистрация нежелательных реакций/клинической неэффективности антибактериальных средств, врачебные назначения на амбулаторном этапе парентеральных форм антибактериальных лекарственных средств (ЛС). Оценка осведомленности среднего медицинского персонала об особенностях обеспечения безопасности при парентеральном введении цефалоспориновых антибиотиков с использованием опросника.

Результаты и их обсуждение. По результатам оценки сложившейся практики назначения и введения ЛС цефтриаксон и цефотаксим, выполненной по результатам выборочного анкетирования среднего медицинского персонала учреждений здравоохранения I, II, III областей, включенных в оценку, установлено, что медицинский персонал осведомлен о рекомендациях по особенностям парентерального введения ЛС цефтриаксон или цефотаксим, а также относительно предпочтительности внутривенного инфузионного пути введения. Вместе с тем сохраняется практика внутримышечного введения с использованием растворов местных анестетиков, а также в нескольких случаях выявлены затруднения в определении правильной длительности струйного введения цефалоспориновых антибиотиков третьего поколения. Медицинский персонал осведомлен о симптомах анафилактических реакций и мерах оказания медицинской помощи при развитии анафилактических шоков.

При проведении анализа динамики потребления за 2018 и 2019 годы ЛС цефтриаксон или цефотаксим на клиническом и амбулаторном этапах (таблица 1) установлена положительная тенденция сокращения использования цефтриаксона и цефотаксима на амбулаторном этапе применения во всех областях, включенных в мониторинг, что является важным положительным результатом принятых мер по снижению необоснованного применения и неблагоприятных последствий применения парентеральных антибиотиков цефалоспоринового ряда на амбулаторном этапе.

Таблица 1.

Динамика потребления лекарственных средств Цефтриаксон и Цефотаксим.

| МНН | Цефтриаксон, г | | Цефотаксим, г | |
|--------------------|----------------|---------|---------------|---------|
| | 2018 | 2019 | 2018 | 2019 |
| III область | | | | |
| стационары | 540 572 | 346 159 | 656 566 | 710 761 |
| аптеки | 50 555 | 48 015 | 51 884 | 50 649 |
| II область | | | | |
| стационары | 719 579 | 817 528 | 512 845 | 402 309 |

| | | | | |
|------------------|---------|---------|---------|---------|
| аптеки | 114 137 | 89 799 | 92 675 | 64 411 |
| I область | | | | |
| стационары | 499 916 | 510 245 | 487 754 | 337 563 |
| аптеки | 71 725 | 60 565 | 90 458 | 618 |

Однако, несмотря на тенденцию к снижению потребления цефалоспоринов третьего поколения для парентерального введения на амбулаторном этапе, объем назначений в поликлинических условиях остается высоким. При этом, результаты выборочной проверки свидетельствуют о фактах применения данных парентеральных антибактериальных препаратов вне учреждений здравоохранения и отделений дневных стационаров, т.е. сохраняется практика применения на дому.

По результатам оценки данных о выявленных анафилактических реакциях, связанных с применением ЛС цефтриаксон и цефотаксим, проведенных службой фармаконадзора в УП Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении установлено, что основную часть популяции (более 80%), у которой в результате применения ЛС цефтриаксон и цефотаксим развились анафилактические реакции, составляют пациенты старше 40 лет, при этом доля пациентов старше 60 лет достигает 35%. Среди сопутствующей патологии наибольшая распространенность в целевой популяции была характерна для сердечно-сосудистой патологии (ишемическая болезнь сердца, атеросклероз аорты и коронарных артерий, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия) – до 48%, и заболеваний органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких) – до 30%. Наличие данных заболеваний в анамнезе коррелировало с более высокой экспозицией цефалоспориновых антибиотиков на протяжении жизни, а также со степенью тяжести анафилактической реакции.

В 2019 году отмечается определенное снижение количества сообщений о развитии анафилактических шоков (25 случаев по сравнению с 32) и летальных исходов анафилактических шоков. За период 2018 – 2019 годов отмечается положительная тенденция по снижению числа случаев самолечения и введения ЛС цефтриаксон и цефотаксим в домашних условиях, однако сохраняется определенная часть практики, при которой введение происходит в домашних условиях. За период 2018 – 2019 годов отмечается положительная тенденция использования растворов местных анестетиков (новокаина, лидокаина) для приготовления растворов цефтриаксона и цефотаксима для внутримышечного введения, однако требуется дальнейшая работа с медицинскими и фармацевтическими работниками для полного исключения данной практики.

Отмечается положительная динамика снижения назначения цефалоспориновых антибиотиков III поколения цефтриаксона и цефотаксима на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи, что свидетельствует об определенной эффективности мероприятий Министерства здравоохранения Республики Беларусь, направленных на предотвращение необоснованного применения и неблагоприятных последствий применения парентеральных антибиотиков цефалоспоринового ряда на амбулаторном этапе.

Вместе с тем определено в ряде случаев недостаточное выполнение рекомендаций по проведению антибактериальной терапии на амбулаторном этапе преимущественно пероральными антибиотиками, а также обеспечение введения парентерально, при необходимости применения на амбулаторном этапе, в условиях дневного стационара с обеспечением возможности оказания неотложной помощи при развитии анафилактической реакции на введение антибиотика. Отмечается положительная тенденция снижения использования растворов местных анестетиков (новокаина, лидокаина) для приготовления растворов цефтриаксона и цефотаксима для внутримышечного введения, однако требуется дальнейшая работа с медицинскими и фармацевтическими работниками для полного исключения данной практики.

Имеют место отдельные случаи нерационального назначения антибактериальных лекарственных средств как в стационарных, так и амбулаторных учреждениях, в том числе при выборе стартовой антибактериальной терапии, при выборе индивидуального режима дозирования и продолжительности лечения, при назначении комбинированной антибиотикотерапии, при проведении антибиотикопрофилактики.

Например, на основании анализа представленных медицинских карт стационарных пациентов в клинической больнице I области выявлен ряд недостатков при проведении антибиотикотерапии: сочетание метронидазола и карбапенемов, что является нерациональной, избыточной комбинацией (данные средства имеют одинаковый спектр активности в отношении анаэробных микроорганизмов), не сопровождается расширением спектра антибактериального действия и приводит к возрастанию рисков побочных эффектов. У пациента с разлитым перитонитом и сепсисом, находящимся на почечно-заместительной терапии, не осуществлялась коррекция доз антибактериальных ЛС согласно общепринятым рекомендациям, что может приводить к возрастанию риска побочных эффектов системной антибактериальной терапии.

В поликлинике I области в единичных случаях пациентам с респираторными инфекциями верхних дыхательных путей назначался цефтриаксон амбулаторно, несмотря на наличие аналогичных по спектру действия пероральных антибактериальных лекарственных средств, обоснование в пользу выбора парентерального антибиотика в медицинской документации отсутствовало. В аптеке выявлены рецепты врача с выписанными лекарственными средствами цефтриаксон и лидокаин; цефтриаксон и новокаин, что повышает риски развития аллергических реакций.

В городской больнице I области при оценке рациональности применения антибиотиков выявлено следующее: назначение антибиотиков в субоптимальных режимах дозирования, что сопровождается рисками клинической неэффективности и формирования антибиотикорезистентности; отклонение от рекомендуемых клиническими протоколами схем антибактериальной терапии (острый холецистит – назначение в одном случае цефтриаксона в монотерапии, в другом случае – цефазолина в монотерапии -

должны сочетаться с метронидазолом); необоснованное продолжение системной антибактериальной терапии после проведения периоперационной антибиотикопрофилактики (неосложненное тонкокишечное кровотечение – цефазолин + метронидазол в послеоперационном периоде, ЖКБ, хронический калькулезный холецистит – нет указаний на периоперационную профилактику перед плановым лапароскопическим вмешательством, цефтриаксон в течение 3 дней в послеоперационном периоде, ущемленная паховая грыжа – периоперационная профилактика цефазолином и метронидазолом с последующей пролонгацией антибактериальной терапии, неосложненная грыжа – профилактика цефазолином и продолжение антибактериальной терапии цефазолином дополнительно 2 дня в послеоперационном периоде, косая паховая грыжа – профилактика цефазолином перед вмешательством, затем 3 дня терапии цефтриаксоном; киста яичника, плановое оперативное вмешательство – периоперационная профилактика цефазолином, затем продолжение терапии цефтриаксоном 5 дней); отсутствие проведения периоперационной профилактики (острый калькулезный холецистит, хронический калькулезный холецистит); нарушения при оформлении периоперационной профилактики в медицинской документации.

При оценке рациональности применения антибиотиков в детской клинической больнице I области выявлено следующее: необоснованное назначение антибиотиков в 7 случаях для лечения респираторных инфекций верхних дыхательных путей, практически всегда имеющих вирусный генез (*острый бронхит, острый ларингит, острый фарингит; неадекватный выбор антибиотиков для лечения респираторных инфекций, не активных в отношении бактериальных респираторных возбудителей (в трех случаях - острый бронхит, цефазолин, в 1 случае - острый ларингит - цефатоксим, затем амоксициллин, в 1 случае – острый ларингит – цефазолин, в 1 случае - острый обструктивный бронхит, вызванный M.pneumoniae – цефазолин – не обладает активностью в отношении атипичных возбудителей, в 1 случае - острый обструктивный бронхит – амикацин – аминогликозиды не обладают активностью в отношении ключевых бактериальных возбудителей инфекций дыхательных путей и не входят в рекомендации по лечению данных состояний и т.д.); применение антибактериальных ЛС в субоптимальных режимах дозирования (в 6 случаях - цефазолин 2 раза в день, в 1 случае - цефатоксим 2 раза в день); назначение антибиотиков, запрещенных инструкцией по применению в детском возрасте, при наличии других терапевтических альтернатив (в 1 случае - левофлоксацин внутривенно у ребенка до 3 лет с очаговой пневмонией, в 1 случае - ципрофлоксацин внутривенно для лечения острого тубуло-интерстициального нефрита у ребенка 7 лет в сочетании с ванкомицином); необоснованное использование нефротоксичных антибактериальных лекарственных средств (аминогликозидов) без контроля показателей функции почек в динамике (в 3 случаях); отсутствие указаний на микробиологические обследования пациентов с инфекциями дыхательных путей, мочевыводящих путей в диагнозе, в том числе находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии; случаи нарушения протокола*

периоперационной профилактики (гипоспадия, плановая хирургическая операция – периоперационная профилактика цефотаксимом, затем 7 дней – антибактериальная терапия цефотаксим + амикацин).

В хирургическом педиатрическом отделении детской клинической больницы II области: метронидазол используется для антибиотикопрофилактики (как дополнение к цефазолину), *Цефазолин применяется для антибиотикопрофилактики на фоне назначенной фармакотерапии цефтриаксоном*, неадекватная продолжительность назначения (цефазолин 4 дня у пациента с диагнозом «гангренозный аппендицит»); в отоларингологическом отделении (детское) выявлено назначение *цефазолина для антибиотикопрофилактики на фоне назначенной фармакотерапии цефтриаксоном*; отсутствует отражение антибиотикопрофилактики в протоколах операций, применение *цефепима при внебольничных инфекциях* (паратонзиллярный абсцесс); отоларингологическое (взрослое) отделение: выявлено назначение *цефазолина для антибиотикопрофилактики на фоне назначенной фармакотерапии цефтриаксоном*, стартовое назначение цефепима с метронидазолом у пациента с внебольничной инфекцией; в пульмонологическом отделении установлена несогласованность назначений врачей-дежурантов и лечащего врача.

В хирургическом отделении и отделении реанимации и интенсивной терапии районной больницы II области *цефазолин назначается для антибиотикопрофилактики на фоне назначенной фармакотерапии другим цефалоспорином*, избыточное назначение метронидазола совместно с антибактериальными ЛС, уже оказывающими антианаэробное действие, несогласованность назначений врачей-дежурантов и лечащего врача (смена антибактериального препарата без обоснования в дневнике), не указана кратность назначения меропенема, отсутствует коррекция доз по массе тела.

В гинекологическом отделении районной больницы II области *во всех проанализированных медицинских картах пациенткам назначался метронидазол в качестве периоперационной профилактики и терапии*; метронидазол также рекомендовался для 4 – 5-ти дневного курса применения после выписки из отделения; протоколы хирургического вмешательства не оформлялись, *антибиотикопрофилактика отдельно не фиксировалась*.

В отделении гнойной хирургии клинической больницы III области в достаточно большом количестве случаев *имеет место неадекватная стартовая терапия внебольничных инфекций кожи и мягких тканей*: диагноз «Воспалительный инфильтрат бедра» - стартовая антибактериальная терапия – ципрофлоксацин; диагноз «Трофическая язва стопы» - стартовая антибактериальная терапия – амикацин. В качестве ЛС для эмпирической антимикробной терапии используются цефалоспорины IV поколения (2 случая). *Отмечается назначение абсолютно неадекватной этиотропной антимикробной терапии, базирующейся на простом перенесении результатов определения чувствительности микроорганизма к антибиотикам (антибиотикограммы) в листы назначений ЛС без учета фармакокинетических особенностей ЛС, разницы его действия in vitro/in vivo*,

инструкции по применению ЛС – принцип «в антибиотикограмме к данному антибиотику установлена чувствительность – значит им можно лечить» (в качестве этиотропного антибактериального лечения инфекции мягких тканей, вызванной метициллин-чувствительным *S.aureus* назначен амикацин). Не проводится деэскалация терапии при получении результатов микробиологических исследований и положительной клинико-лабораторной динамике (1 случай). *Отмечается избыточное, в том числе неадекватное, назначение офлоксацина в качестве лечения инфекций кожи и мягких тканей* (3 случая). *Отмечено назначение резервных (консилиумных) антибактериальных ЛС, включенных в приложение 4 приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29.12.2015 № 1301 (Перечень антибактериальных лекарственных средств группы резерва) без проведения врачебного консилиума, согласования с врачом клиническим фармакологом, врачом-инфекционистом* (1 случай).

Заключение

Анализ медицинских карт стационарных пациентов, получающих системную антибактериальную терапию показал, что в большинстве случаев назначения периоперационной профилактики, тактика применения антибиотиков и режимы дозирования лекарственных средств соответствовали приложению 3 приказа МЗ РБ № 1301 от 29.12.15 и соответствующим образом фиксировались в медицинской документации. В некоторых учреждениях республики функционирует собственная бактериологическая лаборатория, выполняющая микробиологические исследования. Забор материала для микробиологического исследования осуществляется своевременно, у большинства пациентов до введения первой дозы антибактериального ЛС, далее – согласно существующим протоколам диагностики и лечения соответствующих состояний. Проводятся обучающие мероприятия по правильному забору и транспортировке материала для микробиологического исследования. Бактериологическая лаборатория отвечает за введение данных в базу WHONET, обработка получаемых результатов осуществляется совместно с эпидемиологом и клиническим фармакологом учреждения здравоохранения, в результате формируется ежеквартальный и годовой отчет мониторинга антибиотикорезистентности с рекомендациями о практическом использовании результатов.

В то же время на основании анализа медицинских карт пациентов выявлены ряд недостатков проведения антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, отдельные случаи нерационального назначения антибактериальных лекарственных средств в том числе при выборе стартовой антибактериальной терапии, при выборе индивидуального режима дозирования и продолжительности лечения, при назначении комбинированной антибиотикотерапии.

В связи с потенциальным риском развития жизнеугрожающих нежелательных реакций при применении парентеральных форм

цефалоспоринов III поколения и необходимостью оказания экстренной помощи необходимо разрабатывать и внедрять дальнейшие меры по обеспечению применения парентеральных форм антибактериальных препаратов исключительно в стационарных условиях. Необходимо исключить применение амбулаторно и стационарно местных анестетиков как потенциально аллергических в качестве растворителя для антибактериальных препаратов и определить только внутривенный путь введения, исключив внутримышечный, со строгим соблюдением техники введения и только в стационарных условиях.

Установлено повышение риска развития тяжелых анафилактических реакций у пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания, заболеваниями сердечно-сосудистой системы и отягченным аллергологическим анамнезом.

В связи с наличием пероральных форм антибактериальных препаратов, обладающих высокой биодоступностью, эффективностью и меньшим риском развития жизнеугрожающих анафилактических реакций по сравнению с парентеральными антибактериальными препаратами, следует рассмотреть дальнейшие меры по обеспечению системной антибактериальной терапии на амбулаторном этапе с назначением только пероральных форм антибактериальных препаратов. При назначении парентеральных цефалоспориновых антибиотиков врачам следует принимать во внимание факторы риска развития анафилактических реакций с исходами высокой степени тяжести.

Литература

1. Приказ №1301 от 29.12.2015 «О мерах по снижению антибиотикорезистентности»
https://belmapo.by/assets/templates/files/terapevticheskij/klinich_farmacolog/Rezistentnost'1301.pdf
2. Клинический протокол «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2018 №17
<http://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21833049p&p1=1>
3. Клинический протокол диагностики и лечения пневмоний, утвержденный Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.07.2012 № 768.
http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/000674_918419_768.pdf

ФАРМАКО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ РИНКУ УКРАЇНИ ЩОДО ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ ПРОБІОТИКИ

Гудим-Левкович О.М., Поводзинська Н.В., Лисенко Т.І.
Підприємство «Фармасайнс Україна Інк», м. Київ, Україна

Актуальність. Розвиток світового науково-дослідного прогресу дозволив створити чисельну кількість лікарських засобів та біологічно-активних добавок, що містять пробіотики. Так, в Україні також існує широкий вибір медикаментів, які належать до представленої групи, в тому числі таких, що індексуються за кодом анатомо-терапевтично-хімічної класифікації як А А07F «Антидіарейні мікробні лікарські засоби». Зважаючи на інтенсивну завантаженість фармацевтичного ринку різними торговими назвами, що відрізняються за своїми терапевтичними властивостями, складом, переліком ризиків/побічних реакцій, особливостями застосування та ін., лікар та провізор мають ретельно аналізувати співвідношення користь-ризик у кожному конкретному випадку. З метою полегшення правильного вибору фармацевтичного продукту, що базується на об'єктивній користі та безпеці медикаментів, а також на формуванні позитивного комплаєнсу хворих до фармакотерапії (дотримання схеми лікування внаслідок довіри до терапії), в даній статті представлені провідні, неупереджені та науково-обґрунтовані критерії, на які варто звернути увагу медичному/фармацевтичному працівнику під час здійснення фармакологічного призначення/реалізації лікарського засобу. Перш за все, варто зважити, чи належить обраний продукт до категорії «лікарських засобів», оскільки саме ця група фармацевтичних товарів має більш досконалу науково-дослідну базу. Особливо важливе значення в підтвердженні ефективності пробіотиків мають дослідження саме з залученням людей, оскільки кишківник різних піддослідних тварин являє собою складну екосистему бактерій, вірусів та особливостей метаболізму доступних поживних речовин, де можливі суттєві відмінності щодо показника умовної норми з показниками, властивими для людського організму [14]. Під час аналізу наукових публікацій нами не було виявлено сучасних робіт з комплексним аналізом пробіотичного ринку України, де враховуються групова належність, показники ефективності, рівень безпеки та цінова політика. Саме тому авторами цієї статті було підготовано ґрунтовний огляд, що стосується фармако-економічного аналізу ринку України щодо лікарських засобів, що містять пробіотики.

Матеріали і методи. Під час роботи над оглядом було використано методи порівняння, аналізу, узагальнення та інтерпретації наукових фактів. Відомості, що виявлені в результаті проведеної роботи над сучасними публікаціями, були одержані за допомогою баз даних високого ступеню наукової доказовості (наприклад, Cochrane; the Web of Science Core Collection, ScienceDirect та PubMed тощо) та інформації, розміщеної на офіційних сайтах суворо-регуляторних органів світу (CMDh, EMA, FIMEA, Health Canada, FDA тощо).

Історія відкриття. Одним із перших повідомлень про використання кисломолочної їжі є згадка про продукт під назвою «хем'а», що, вірогідно, нагадував сучасний кефір, кисле молоко або айран, про який зазначається в Старому Заповіті Біблії [4]. Повідомлення про використання продукту під назвою, власне, «айран», який входив до раціону жителів Центральної Росії, датується XII століттям [17].

Близько 115 років тому, а саме – у 1905 році, видатний вчений Стамен Григоров ізолював збудник заквашування болгарського молока, відомий сьогодні під назвою *Lactobacillus bulgaricus* Grigoroff, за що дослідник отримав стрічку-відзнаку та чек з грошовою винагородою Женевського Університету. Вчений шукав спосіб ефективної боротьби з туберкульозом. Увагу дослідника привернула основна їжа болгар – кисле молоко, оскільки на той час було встановлено, що більше всього довгожителів живе саме в Болгарії. Пізніше професор Масоль надіслав листа професору І. Мечникову, внаслідок чого Стамен Григоров отримав запрошення відвідати інститут імені Л. Пастера. У 1908 році була опублікована стаття І. Мечникова під назвою «Кілька слів про кисле молоко» [2].

Бактерії роду *Bifidobacterium* вперше були відкриті та ізольовані в 1900 році педіатром Анрі Тіссє від випорожнень здорового новонародженого, який перебував на грудному вигодовуванні, з метою наступного призначення дітям, що страждали від діареї [1].

Вперше слово «пробіотик» було запропоновано Фердинандом Вергіном в 1954 році, де новий термін опублікували в статті під назвою «Anti- und Probiotika» [14].

При цьому в 1965 році автори Lilly та Stillwell підкреслили, що пробіотиками є мікроорганізми, які стимулюють ріст інших мікроорганізмів. У 1989 році Fuller наголосив, що пробіотики обов'язково повинні бути життєздатними та мати сприятливий вплив на хазяїна. Пізніше, в 1998 році, автори Guarner і Schaafsma запропонували більш сучасне визначення цього поняття та вказали на необхідність використання відповідної дози для отримання терапевтичного ефекту [17].

Критерій №1. Лікарський засіб чи біологічно активна добавка (БАД)?

На офіційному сайті Міністерства охорони здоров'я України міститься важлива інформація про термінологію БАД. Отже, в публікації від 2018 року зазначається, що БАД – це «їжа, її компонент, нутрієнт чи сполука, яку потрібно споживати з їжею заради певної користі для здоров'я». Варто зазначити, що ці продукти мають обмежену кількість або взагалі можуть не мати науково-обґрунтованих доказів їх ефективності. Це вказує на потенційно негативне співвідношення користь/ризик у випадку призначення з метою лікування, тому унеможливорює застосування БАД за умови виникнення патологічного процесу. Такі продукти слід розглядати тільки як компонент здорового харчування. Як правило, застосування БАД доцільне лише під час корекції легких розладів або для потенціювання фармакотерапевтичного ефекту на фоні застосування інших медикаментів, наприклад, у випадку, якщо з певних

причин пацієнт тимчасово не може повноцінно використовувати звичайні продукти харчування у зв'язку з певними труднощами засвоєння [12].

Згідно Закону України «Про лікарські засоби», власне, лікарським засобом є «будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), що має властивості та призначена для лікування або профілактики захворювань у людей, чи будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), яка може бути призначена для запобігання вагітності, відновлення, корекції чи зміни фізіологічних функцій у людини шляхом здійснення фармакологічної, імунологічної або метаболічної дії або для встановлення медичного діагнозу». Ефективність діючої речовини (або комбінації) кожного медикаменту підтверджується результатами клінічних досліджень та відповідними науково-достовірними публікаціями. Ці дії проводять з метою чіткого підтвердження позитивного співвідношення користь/ризик лікарського засобу при кожному з затверджених показань [5].

Кожен лікар, провізор чи пацієнт на офіційному сайті Державного реєстру лікарських засобів (див. <http://www.drlez.com.ua/>) може вільно пересвідчитися, чи належить конкретна торгова назва до категорії лікарських засобів, офіційно затверджених до використання в Україні [3].

Таблиця 1

Пробіотики, представлені на ринку України [3]:

| Торгові назви, що представлені на ринку України станом на січень 2020 року | | |
|--|---|--|
| Торгова назва та номер реєстраційного посвідчення | Форма випуску | Склад |
| ЕНТЕРОЖЕРМІНА® UA/4234/01/01 | суспензія оральна, № 10; № 20 (10x2): по 5 мл у флаконі; по 10 флаконів, з'єднаних між собою поліетиленовою перемичкою, у касеті; по 1 або 2 касети в картонній коробці | 1 флакон по 5 мл містить спори полірезистентного штаму <i>Bacillus clausii</i> 2×10^9 |
| ЕНТЕРОЖЕРМІНА® UA/4234/02/01 | капсули № 12, № 24 (12x2): по 12 капсул у блістері; по 1 або 2 блістери в картонній коробці | 1 капсула містить суміш спор полірезистентного штаму <i>Bacillus clausii</i> 2×10^9 |
| ЕНТЕРОЖЕРМІНА® UA/4234/03/01 | порошок для суспензії оральної, № 10 (2x5): по 2 г у саше; по 10 саше (кожні 2 саше роз'єднуються пунктирною лінією) в картонній коробці | 1 саше по 2 г містить спори полірезистентного штаму <i>Bacillus clausii</i> 6×10^9 |
| ЕНТЕРОЖЕРМІНА® ФОРТЕ UA/15608/01/01 | суспензія оральна, № 10; № 20 (10x2): по 5 мл у флаконі; по 10 флаконів, з'єднаних між собою поліетиленовою перемичкою, у касеті; по 1 або 2 касети в картонній коробці | 1 флакон по 5 мл містить спори полірезистентного штаму <i>Bacillus clausii</i> 4×10^9 |
| ЕНТЕРОЛ 250 UA/6295/01/01 | порошок для орального застосування по 250 мг, по 10 | 1 пакетик містить сахароміцети буларді CNCM I-745 (ліофілізовані клітини) 250 |

| | | |
|--|---|--|
| | пакетиків у картонній коробці | мг |
| ЕНТЕРОЛ 250 <u>UA/6295/02/01</u> | капсули по 250 мг по 10 або по 20, або по 30, або по 50 капсул у пляшці скляній; по 1 пляшці скляній у картонній коробці; по 5 капсул у блістері; по 2 або по 4, або по 6 блістерів у картонній коробці; по 6 капсул у блістері; по 5 блістерів у картонній коробці | 1 капсула містить сахароміцети буларді CNCM I-745 (ліофілізовані клітини) 250 мг |
| ЙОГУРТ <u>UA/17496/01/01</u> | капсули 2 млрд. активних клітин (КУО), по 30 або по 75 капсул у флаконах, по 15 капсул у блістерах, по 1 блістеру в картонній коробці | 1 капсула містить 2 млрд активних клітин (колонієутворюючих одиниць (КУО)) <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> |
| ЙОГУРТ <u>UA/17496/01/02</u> | капсули 4 млрд. активних клітин (КУО), по 30 капсул у флаконах | 1 капсула містить 4 млрд активних клітин (колонієутворюючих одиниць (КУО)) <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> |
| ЛАКТОВІТ ФОРТЕ <u>UA/0160/01/01</u> | капсули по 10 капсул у блістері; по 3 блістери в картонній коробці; по 7 капсул у блістері; по 2 або по 4 блістери в картонній коробці | 1 капсула містить фолієвої кислоти 1,5 мг, вітаміну В12 15 мкг, <i>Lactic Acid Bacillus</i> (<i>Bacillus coagulans</i> (<i>Lb.sporogenes</i>)) 120 мільйонів спор |
| Лацидофіл <u>UA/15132/01/01</u> | капсули, по 10 капсул в алюмінієвій блістерній упаковці; по 2 блістери в картонній коробці | 1 капсула містить: не менше 2 x 10 ⁹ КУО ліофілізованих бактерій <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011 (95 %) та <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 (5 %) |
| ЛІНЕКС БЕБІ® <u>UA/14576/01/01</u> | порошок для оральної суспензії, 1 000 000 000 КУО/пакет по 1,5 г у пакеті; по 10 або 20 пакетів в картонній коробці | 1 пакет (1,5 г) порошку для оральної суспензії містить 1 000 000 000 КУО <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> |
| ЛІНЕКС ФОРТЕ® <u>UA/14763/01/01</u> | капсули тверді по 7 капсул у блістері, по 1 або 2, або 4 блістери у картонній коробці | 1 капсула містить суміш пробіотиків: <i>Lactobacillus acidophilus</i> – не менше 1x10 ⁹ КУО (приблизно 25,74 мг), <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> – не менше 1x10 ⁹ КУО (приблизно 3,06 мг) |
| ЛІНЕКС® <u>UA/14267/01/01</u> | капсули тверді по 32 капсули у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці; по 8 капсул у блістері; по 2, або по 4; або по 6 блістерів у картонній коробці | 1 капсула містить не менше 1,2 × 10 ⁷ КУО антибіотикорезистентних молочнокислих бактерій: не менше 4,5 × 10 ⁶ КУО <i>Lactobacillus acidophilus</i> (sp. <i>L. gasseri</i>), не менше 3,0 × 10 ⁶ КУО <i>Bifidobacterium infantis</i> , не менше 4,5 × 10 ⁶ КУО <i>Enterococcus faecium</i> |
| НОРМАГУТ <u>UA/9221/01/01</u> | капсули по 10 капсул у блістері; по 1 або 3 блістери в | 1 капсула містить 250 мг ліофілізованих сухих дріжджів <i>Saccharomyces boulardii</i> з |

| | | |
|--|--------------------|--|
| | картонній упаковці | мінімумом 1010 клітин/г, що включає: 221,25 мг дріжджів і 28,75 мг лактози моногідрату |
|--|--------------------|--|

Критерій №2. Наукова достовірність ефективності лікування. Критерії Оксфордського Центру доказової медицини (Centre for Evidence-based Medicine at the University of Oxford).

Потрібно підкреслити, що пробіотики приносять користь господарю лише за умови введення в адекватній кількості. Так, згідно визначення, опублікованого в 2017 році в практичних рекомендаціях The World Gastroenterology Organisation (WGO) під назвою «Пробіотики и пребіотики», наголошується на тому, що, власне, ПРОбіотики – це живі бактерії, які мають позитивний вплив на стан здоров'я людини за умов введення відповідного дозування [1].

Безпека штаму визначається його походженням та відсутністю зв'язку з патогенними культурами. Кожен конкретний пробіотичний штам має мати відповідні підтвердуючі наукові публікації, де встановлена безпека застосування саме серед людей, а також володіти точною діагностичною ідентифікацією фенотипу та генотипу, бути стійким до метаболічної активності організму людини, тобто, володіти стійкістю до жовчних солей та ферментів, характеризуватися генетичною стабільністю тощо [17].

Таблиця 2

Штами пробіотиків, зареєстровані на фармацевтичному ринку України (за даними Державного реєстру лікарських засобів України станом на січень 2020 року) [3]:

| Назва штаму | Торгова назва лікарського засобу, що містить вказаний штам пробіотика |
|--|---|
| <i>Bacillus clausii</i> | ЕНТЕРОЖЕРМІНА® |
| <i>Saccharomyces boulardii</i> | ЕНТЕРОЛ 250, НОРМАГУТ |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> | ЙОГУРТ ("Pharmascience Inc."), ЛІНЕКС® |
| <i>Lactobacillus rhamnosus</i> | ЙОГУРТ ("Pharmascience Inc."), ЛАЦИДОФІЛ |
| <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i> , | ЙОГУРТ ("Pharmascience Inc.") |
| <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> | ЙОГУРТ ("Pharmascience Inc.") |
| Lactic Acid Bacillus (<i>Bacillus coagulans</i> (<i>Lb.sporogenes</i>)) | ЛАКТОВІТ ФОРТЕ |
| <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 | ЛАЦИДОФІЛ |
| <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> | ЛІНЕКС БЕБІ® |
| <i>Bifidobacterium infantis</i> | ЛІНЕКС® |
| <i>Enterococcus faecium</i> | ЛІНЕКС® |

Саме фармакотерапевтичні рекомендації для застосування лікарських засобів на основі пробіотиків, особливо для лікування пацієнтів в умовах стаціонару, повинні чітко залежати від конкретно заявлених в інструкції для медичного застосування штамів та корелювати з заявленими ефектами, заснованими на дослідженнях на людині. Існує певна проблема в тому, що не

всі пробіотики в складі зареєстрованих лікарських засобів мають доведену клінічну ефективність в дослідженнях з високим рівнем достовірності. Іноді, наукові роботи, на які опираються розробники медикаментів, мають методологічні недоліки (враховуються наявність контрольних груп, особливості дозування, методика проведення, чисельність пацієнтів тощо) та можуть бути представленими лише вивченням на лабораторних тваринах або *in vitro*, що може критично впливати на якість отриманих результатів, тому ця інформація має належно контролюватися в кожній країні відповідними уповноваженими регуляторними органами в сфері охорони здоров'я. Таким чином, згідно критеріїв Оксфордського Центру доказової медицини, варто звертати увагу на результати саме тих клінічних досліджень, де відображається якісний дизайн вивчення співвідношення користі та ефективності лікарських засобів. Таких критеріїв, а саме – основних рівнів доказовості, налічується п'ять, що розміщуються за градацією від 1 (найвищої) до 5 позиції [1]. Наприклад:

1 рівень доказовості – системний огляд рандомізованих досліджень або досліджень типу «n-of-1»;

2 рівень доказовості – рандомізоване дослідження або обсерваційне дослідження з виразним ефектом;

3 рівень доказовості – нерандомізоване контрольоване когортне дослідження або динамічне спостереження;

4 рівень доказовості – серії випадків, дослідження «випадок-контроль» або історично контрольовані дослідження;

5 рівень доказовості – обґрунтування механізму дії.

Зважаючи на зазначене вище, критерій №2 складається з двох провідних позицій:

а) якісний склад лікарського засобу

б) кількісний склад лікарського засобу

Ці два пункти потребують більш детальної уваги, оскільки є надзвичайно важливими в рамках застосування медикаментів, що містять пробіотики.

а) Якісний склад пробіотиків в контексті наявності результатів клінічних досліджень з високим ступенем доказової ефективності [18]:

Отже, в сучасному науковому світі, де щоденно публікується численна кількість робіт, особливо важливого значення набує контроль рівнів доказовості виявлених публікацій. При цьому, результати мають представлятися не лише в галузі *in vitro/in vivo* досліджень, але й мати клінічно встановлені та об'єктивні висновки внаслідок призначення людям. Нижче наводиться таблиця зі штамми, які мають високий рівень доказової достовірності з урахуванням конкретних показань:

Таблиця 3.

Штами, які мають високий рівень доказової ефективності з урахуванням конкретних показань [9; 18]:

| <i>Розлад</i> | <i>Назва штаму</i> | <i>Загальна кількість пацієнтів</i> |
|---------------|--------------------|-------------------------------------|
|---------------|--------------------|-------------------------------------|

| | | |
|--|-----------------------------------|------------|
| <i>Гострий гастроентерит з діареєю середньої тривалості</i> | Lactobacillus rhamnosus strain GG | 2072 |
| | S. boulardii | 944 (діти) |
| | Lactobacillus reuteri | 74 (діти) |
| <i>Гострий гастроентерит з діареєю тривалістю ≥ 4 дні</i> | Lactobacillus rhamnosus strain GG | 572 |
| | Enterococcus faecium SF68 | 333 |
| | S. boulardii | 606 |
| <i>Гострий гастроентерит, де спостерігали зменшення частоти випорожнень на 2 добу</i> | Lactobacillus rhamnosus strain GG | 1335 |
| <i>Антибіотик-асоційована діарея</i> | Lactobacillus rhamnosus strain GG | 1131 |
| | S. boulardii | 5267 |
| <i>Нозокоміальна діарея</i> | Lactobacillus rhamnosus strain GG | 1092 |
| <i>Симптоматичне лікування ротаровірусного гастроентериту</i> | Lactobacillus rhamnosus strain GG | 1092 |
| <i>Ліквідація інфікування збудником Helicobacter pylori</i> | S. boulardii | 1307 |
| <i>Лікування діареї, пов'язаної з лікуванням інфікованих пацієнтів збудником Helicobacter pylori</i> | S. boulardii | 1307 |

Отже, станом на 2014 рік, доведена клінічна ефективність в дослідженнях з високим ступенем достовірності відзначалася для наступних штамів [9; 18]:

Таблиця 4.
Назва штамів та обґрунтування джерела доказової ефективності

| Назва | Обґрунтування |
|----------------------------------|---|
| Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) | Оновлений Кокранівський огляд. |
| Saccharomyces boulardii | Кокранівський огляд, рандомізовані контрольовані дослідження, включаючи оригінальний мета-аналіз. |
| Lactobacillus reuteri | Рандомізовані контрольовані дослідження. |
| Enterococcus faecium SF68 | Кокранівський огляд. |

б) Кількісний склад пробіотиків в рамках регуляторних рекомендацій та керівних принципів

Згідно керівних принципів Європейського товариства з педіатричної гастроентерології, гепатології та харчування, до переліку пробіотиків з позитивними рекомендаціями для лікування гострого гастроентериту належать наступні штами, що корелює з інформацією попереднього розділу [9]:

Таблиця 5.
Дані, що базуються на керівних принципах Європейського товариства з педіатричної гастроентерології, гепатології та харчування

| Штам | Ступінь рекомендації | Доза |
|--------------------------------|-----------------------------|--|
| <i>Lactobacillus GG</i> | Висока | 10 ¹⁰ КОУ* на день протягом 5-7 діб |
| <i>Saccharomyces boulardii</i> | Висока | 250-750 мг на день протягом 5-7 діб |

*Варто зазначити, що мінімально можлива ефективна доза для штаму *Lactobacillus rhamnosus GG* (за даними Європейського товариства з педіатричної гастроентерології, гепатології та харчування) становить не менше 10⁹ КУО / день [16].

Варто підкреслити, що за даними нідерландського Практичного керівництва щодо застосування пробіотиків у випадку діареї, пов'язаної з антибіотиками, опублікованого в 2018 році, повідомляється про наступні ефективні рівні колонієутворюючих одиниць (КОУ) на дозу [13]:

Таблиця 6.

Дані, представлені згідно нідерландського Практичного керівництва щодо застосування пробіотиків

| Пробіотичний штам | КОУ на дозу | Рівень рекомендації |
|--|--|---------------------|
| <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> | Від 1,0 × 10 ¹⁰ до 3,3 × 10 ¹⁰ (в залежності від наявності субстанції-носія) | +++ |
| <i>Lactobacillus casei DN-114001</i> | 1,0 × 10 ¹⁰ | + |
| <i>Saccharomyces boulardii</i> | 2,5 × 10 ⁹ | + |
| <i>Bifidobacterium bifidum W23</i> | 1,1 × 10 ⁹ | + |
| <i>Bifidobacterium lactis W51</i> | 1,1 × 10 ⁹ | + |
| <i>Enterococcus faecium W54</i> | 1,1 × 10 ⁹ | + |
| <i>Lactobacillus acidophilus W37</i> | 1,1 × 10 ⁹ | + |
| <i>Lactobacillus acidophilus W55</i> | 1,1 × 10 ⁹ | + |
| <i>Lactobacillus paracasei W20</i> | 1,1 × 10 ⁹ | + |
| <i>Lactobacillus plantarum W62</i> | 1,1 × 10 ⁹ | + |
| <i>Lactobacillus rhamnosus W71</i> | 1,1 × 10 ⁹ | + |
| <i>Lactobacillus salivarius W24</i> | 1,1 × 10 ⁹ | + |
| <i>Saccharomyces boulardii</i> | 6,0 × 10 ⁹ | + |
| <i>Lactobacillus acidophilus NCFM</i> | 2,1 × 10 ⁹ | + |
| <i>Lactobacillus paracasei Lpc-37</i> | 2,1 × 10 ⁹ | + |
| <i>Bifidobacterium lactis Bi-04</i> | 2,1 × 10 ⁹ | + |
| <i>Bifidobacterium lactis Bi-07</i> | 2,1 × 10 ⁹ | + |
| <i>Saccharomyces boulardii</i> | 6,0 × 10 ⁹ | + |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> | 2,0 × 10 ⁹ | + |
| <i>Lactobacillus rhamnosus</i> | 3,0 × 10 ⁹ | + |
| <i>Bifidobacterium longum</i> | 2,0 × 10 ⁹ | + |
| <i>Lactobacillus acidophilus LA-5</i> | 1,3 × 10 ⁹ | + |
| <i>Lactobacillus paracasei L CASEI 431</i> | 1,3 × 10 ⁹ | + |
| <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> | 1,3 × 10 ⁹ | + |
| <i>Bifidobacterium lactis BB-12</i> | 1,3 × 10 ⁹ | + |

Як бачимо за даними представленої таблиці, найвищий рівень рекомендації має штам *Lactobacillus rhamnosus* GG, де решта штамів поступається на 2 позиції [13].

Критерій №3. Безпека застосування пробіотичних штамів

Рішення уповноважених суворо-регуляторних органів світу мають високу не лише доказову достовірність, але й юридично-правову вагу, що має в обов'язковому порядку враховуватися власниками реєстраційних посвідчень на лікарські засоби. Саме тому нижче представлена інформація, що містить попередження про небезпечні фактори використання певних штамів пробіотиків.

Bacillus clausii

Існує попередження, опубліковане в 2017 р. на офіційному сайті The European medicines agency, щодо ризику виникнення бактеремії (інфікування крові представленим штамом) внаслідок застосування *Bacillus clausii* [15].

За даними Державного реєстру лікарських засобів України, штам *Bacillus clausii* міститься в лікарському засобі Ентерожерміна® [3].

Saccharomyces boulardii

За даними публікації 2017 р., що відображена на офіційному сайті The European medicines agency, зазначається попередження щодо ризику виникнення фунгемії (зараження крові живими грибами) внаслідок застосування *Saccharomyces boulardii* [19].

За даними Державного реєстру лікарських засобів України, штам *Saccharomyces boulardii* міститься в лікарському засобі Ентерол 250 [3].

***Enterococcus faecium* SF68**

За даними наукової роботи авторів Крамарева С.А., Закордонець Л.В. (2016), штам *Enterococcus faecium* SF68 внесено до переліку пробіотиків з негативними рекомендаціями внаслідок потенційних проблем безпеки за рахунок можливої реципієнтності ванкоміцин-резистентних генів [9].

Згідно публікації Захаренко С. під назвою «ЛИНЕКС®: на допомогу приходять мікроорганізми» лікарський засіб Лінекс® містить у своєму складі саме штам *Enterococcus faecium* SF68 [6]. Аналогічна інформація підтверджується в «Клінічних рекомендаціях щодо застосування пробіотиків в педіатричній практиці» [11].

Критерій №4. Ціна курсу лікування з урахуванням рекомендацій виробника.

Для отримання результатів розрахунки проводилися за допомогою даних веб-порталів «TABLETKI.UA» (<https://tabletki.ua/>) та «Компендіум» (<https://compendium.com.ua/>) станом на січень 2020 року [10; 20].

Таблиця 7.

Середня вартість пробіотиків в Києві та Україні загалом

| Торгова назва лікарського засобу | Форма випуску | Середня ціна 1 упаковки за даними порталів https://tabletki.ua/ (без позначок) та https://compendium.com.ua/ (відмічено *) станом на 01.01.2020 р. (грн) | | Розрахована середня ціна 1 дозованої форми (1 таблетка/капсула/пакетик тощо) (грн) | |
|----------------------------------|---|--|---------|--|---------|
| | | Київ | Україна | Київ | Україна |
| ЕНТЕРОЖЕРМІНА | суспензія оральна по 5 мл №10 у флаконах. | 225,54 | 212,20 | 22,55 | 21,22 |
| ЕНТЕРОЖЕРМІНА | суспензія оральна по 5 мл №20 (10x2) у флаконах | Дані щодо м. Київ на веб-порталах не відображено | 242,45 | – | 12,12 |
| ЕНТЕРОЖЕРМІНА | капсули № 12 | 215,91 | 205,62 | 17,99 | 17,13 |
| ЕНТЕРОЖЕРМІНА | капсули № 24 | 212,50 | 207,15 | 8,85 | 8,63 |
| ЕНТЕРОЖЕРМІНА ФОРТЕ | суспензія оральна по 5 мл №10 у флаконах | 265,54 | 269,45 | 26,55 | 26,94 |
| ЕНТЕРОЛ 250 | капсули по 250 мг №10 (5x2) | 165,25 | 163,63 | 16,52 | 16,36 |
| ЕНТЕРОЛ 250 | капсули по 250 мг №30 (5x6) | 393,63 | 377,44 | 13,12 | 12,58 |
| ЕНТЕРОЛ 250 | капсули по 250 мг №30 (6x5) | 394,51 | 383,57 | 13,15 | 12,78 |
| ЕНТЕРОЛ 250 | капсули по 250 мг №30 у флаконах зі скла | 402,93 | 390,01 | 13,43 | 13,00 |
| ЕНТЕРОЛ 250 | капсули по 250 мг №10 у флаконах зі скла | 173,77 | 163,49 | 17,37 | 16,34 |
| ЕНТЕРОЛ 250 | порошок для перорального застосування по 250 мг №10 в пакетиках | 162,37 | 158,47 | 16,23 | 15,84 |
| ЙОГУРТ | капсули 2 млрд. активних клітин (КУО), 15 капсул | 121,94 | 104,57 | 8,12 | 6,97 |
| ЙОГУРТ | капсули 2 млрд. активних клітин (КУО), по 30 капсул у флаконах | 100,81 | 93,45 | 3,36 | 3,11 |
| ЙОГУРТ | капсули 2 млрд. активних клітин | 148,39 | 143,01 | 1,97 | 1,90 |

| | | | | | |
|-----------------|---|--------|--------|-------|-------|
| | (КУО), по 75 капсул у флаконах | | | | |
| ЙОГУРТ | капсули 4 млрд. активних клітин (КУО), по 30 капсул у флаконах | 185,45 | 176,60 | 6,18 | 5,88 |
| ЛАКТОВІТ ФОРТЕ* | капсули №28 (7x4) | 195,84 | 196,19 | 6,99 | 7,00 |
| ЛАКТОВІТ ФОРТЕ | капсули №14 (7x2) | 114,45 | 105,34 | 8,17 | 7,52 |
| ЛАЦИДОФІЛ | капсули №20 (10x2) | 182,42 | 183,36 | 9,12 | 9,16 |
| ЛІНЕКС БЕБІ® | порошок для пероральної суспензії 1000000000 КУО/пакетик по 1,5 г №20 в пакетиках | 309,06 | 298,92 | 15,45 | 14,94 |
| ЛІНЕКС БЕБІ® | порошок для пероральної суспензії 1000000000 КУО/пакетик по 1,5 г №10 в пакетиках | 177,60 | 173,05 | 17,76 | 17,30 |
| ЛІНЕКС ФОРТЕ® | капсули тверді №14 (7x2) в блістерах | 326,50 | 305,85 | 23,32 | 21,84 |
| ЛІНЕКС ФОРТЕ® | капсули тверді №7 в блістерах | 156,73 | 150,41 | 22,39 | 21,48 |
| ЛІНЕКС® | капсули тверді №16 (8x2) | 131,98 | 126,63 | 8,24 | 7,91 |
| ЛІНЕКС® | капсули тверді №32 (8x4) | 249,32 | 241,40 | 7,79 | 7,54 |
| ЛІНЕКС® | капсули тверді №32 у флаконах | 263,31 | 253,25 | 8,22 | 10,13 |
| НОРМАГУТ | капсули №10 | 123,64 | 124,01 | 12,36 | 12,40 |

Також, будь-який пацієнт та лікар може переглянути середні ціни в Києві та Україні для кожної торгової назви за іншими датами та в вільному доступі на офіційних сайтах <https://tabletki.ua/> та <https://compendium.com.ua/> [10; 20]. Розподіл за середньою ціною 1 дозованої форми від найдоступнішого до найдорожчого лікарського засобу відображено в рис. 1.

Середня ціна 1 дозованої форми в Україні (грн)

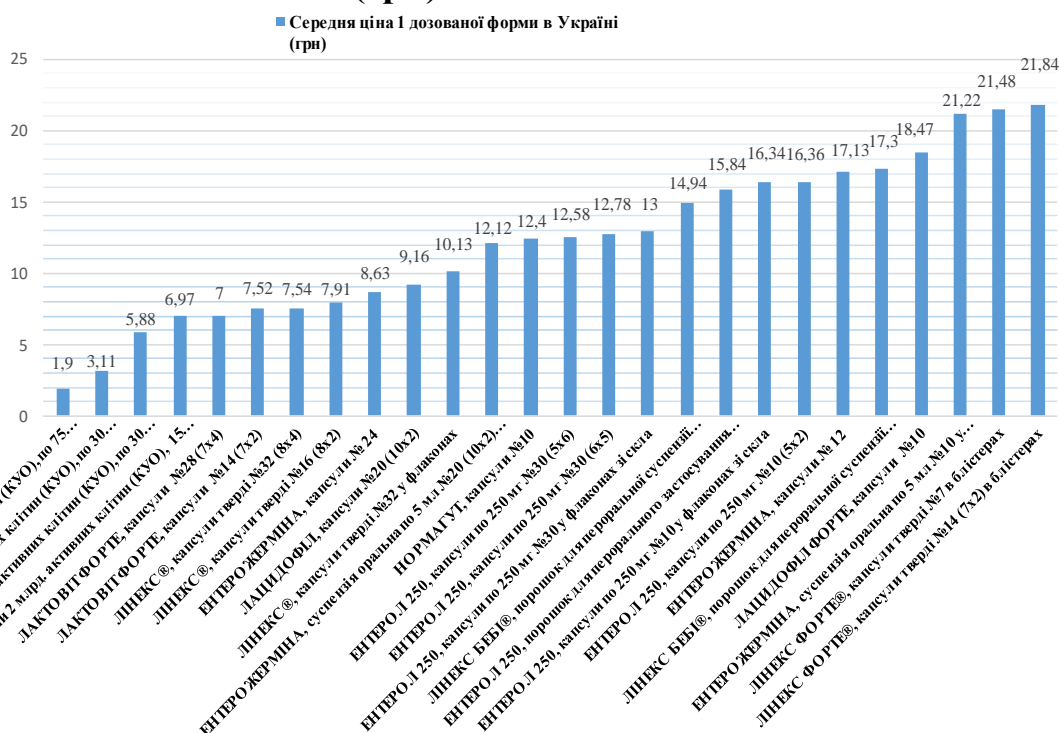


Рисунок 1. Середня ціна пробіотиків в Україні з урахуванням вартості 1 дозованої форми

Як бачимо за результатами проведеного фармако-економічного аналізу ринку України, встановлено, що найбільш фінансово вигідним пробіотиком для пацієнтів є лікарський засіб «Йогурт» виробника "Pharmascience Inc.", Канада, де вартість однієї дозованої форми становить від 1 грн 9 коп до 6 грн 97 коп.

Також вартість 1 пацієнто-дня, з урахуванням затверджених показань та максимально можливої до призначення дози на добу, є найбільш вигідною для лікарського засобу «Йогурт» виробника "Pharmascience Inc.", Канада (див. табл. 8).

Таблиця 8.

Орієнтовна вартість 1 пацієнто-дня* за затвердженими показаннями [3; 10; 20]

| Торгова назва лікарського засобу | Форма випуску | Назва штаму | Фактична кількість КУО, що міститься в 1 дозованій формі (за даними Державного реєстру лікарських засобів) | Розрахована середня ціна 1 дозованої форми (по Україні) (грн) | Схема лікування для дорослих пацієнтів за максимально можливою дозою | Орієнтовна вартість 1 пацієнто-дня* за затвердженими показаннями (грн) |
|----------------------------------|---------------|-------------|--|---|--|--|
| | | | | | | |

| | | | | | | |
|-----------------------|---|---------------------|---------------------|-------|--|-------|
| | | | України) | | | |
| ЕНТЕР ОЖЕРМ ІНА | суспензія оральна по 5 мл №10 у флаконах. | Bacillus clausii | 2 x 10 ⁹ | 21,22 | Лікування та профілактика дисбактеріозу кишечника та пов'язаного з ним ендогенного дисвітамінозу: 1 флакон 3 рази на добу | 63,66 |
| | | | | | Терапія, спрямована на відновлення нормальної мікрофлори кишечника, що порушується під час лікування антибіотиками або хіміотерапевтичними препаратами: 1 флакон 3 рази на добу | 63,66 |
| | | | | | Гострі та хронічні шлунково-кишкові захворювання, пов'язані з інтоксикацією або дисбактеріозом кишечника та дисвітамінозом, у немовлят, яких годують грудним молоком: 1 флакон 3 рази на добу | 63,66 |
| ЕНТЕР ОЖЕРМ ІНА | суспензія оральна по 5 мл №20 (10x2) у флаконах | Bacillus clausii | 2 x 10 ⁹ | 12,12 | Лікування та профілактика дисбактеріозу кишечника та пов'язаного з ним ендогенного дисвітамінозу: 1 флакон 3 рази на добу | 36,36 |
| | | | | | Терапія, спрямована на відновлення нормальної мікрофлори кишечника, що порушується під час лікування антибіотиками або хіміотерапевтичними препаратами: 1 флакон 3 рази на добу | 36,36 |
| | | | | | Гострі та хронічні шлунково-кишкові захворювання, пов'язані з інтоксикацією або дисбактеріозом кишечника та дисвітамінозом, у немовлят, яких годують грудним молоком: 1 флакон 3 рази на добу | 36,36 |
| ЕНТЕР ОЖЕРМ ІНА | капсули № 12 | Bacillus clausii | 2 x 10 ⁹ | 17,13 | Лікування та профілактика дисбактеріозу кишечника та пов'язаного з ним ендогенного дисвітамінозу: 1 капсула 3 рази на добу | 51,39 |
| | | | | | Допоміжна терапія, | 51,39 |

| | | | | | | |
|--------------------------------|---|--|---------------------|-------|---|-------|
| | | | | | спрямована на відновлення нормальної мікрофлори кишечника, що порушується під час лікування антибіотиками або хіміотерапевтичними препаратами: 1 капсула 3 рази на добу | |
| ЕНТЕР ОЖЕРМ ІНА | капсули № 24 | <i>Bacillus clausii</i> | 2 x 10 ⁹ | 8,63 | Лікування та профілактика дисбактеріозу кишечника та пов'язаного з ним ендогенного дисвітамінозу: 1 капсула 3 рази на добу | 25,89 |
| | | | | | Допоміжна терапія, спрямована на відновлення нормальної мікрофлори кишечника, що порушується під час лікування антибіотиками або хіміотерапевтичними препаратами: 1 капсула 3 рази на добу | 25,89 |
| ЕНТЕР ОЖЕРМ ІНА ФОРТЕ | суспензія оральна по 5 мл №10 у флаконах | <i>Bacillus clausii</i> | 4 x 10 ⁹ | 26,94 | Лікування та профілактика дисбактеріозу кишечника та пов'язаного з ним ендогенного дисвітамінозу: 1 флакон на добу | 26,94 |
| | | | | | Допоміжна терапія, спрямована на відновлення нормальної мікрофлори кишечника, що порушується під час лікування антибіотиками або хіміотерапевтичними препаратами: 1 флакон на добу | 26,94 |
| | | | | | Гострі та хронічні шлунково-кишкові захворювання у немовлят, пов'язані з інтоксикацією або дисбактеріозом кишечника та дисвітамінозом: 1 флакон на добу | 26,94 |
| ЕНТЕР ОЛ 250 | капсули по 250 мг №10 (5x2) | <i>Saccha- romyces boulardii CNCM I- 745</i> | 250 мг | 16,36 | Профілактика та лікування колітів і діареї, пов'язаних з прийомом антибіотиків: 2 капсули 2 рази на добу | 65,44 |
| | | | | | Дисбіоз кишечника: 2 капсули 2 рази на добу | 65,44 |
| | | | | | Гостра та хронічна | 65,44 |

| | | | | | | |
|-----------------|-----------------------------------|--|--------|-------|---|-------|
| | | | | | бактеріальна діарея: 2 капсули 2 рази на добу | |
| | | | | | Гостра вірусна діарея: 2 капсули 2 рази на добу | 65,44 |
| | | | | | Синдром подразненого кишечнику: 2 капсули 2 рази на добу | 65,44 |
| | | | | | Діарея мандрівника: 2 капсули 2 рази на добу | 65,44 |
| | | | | | Псевдомембранозний коліт і захворювання, зумовлені <i>Clostridium difficile</i> : 2 капсули 2 рази на добу | 65,44 |
| | | | | | Діарея, пов'язана з довгостроковим ентеральним харчуванням: 2 капсули 2 рази на добу | 65,44 |
| ЕНТЕР ОЛ 250 | капсули по 250 мг №30 (5x6) | <i>Saccha- romyces boulardii</i> CNCM I- 745 | 250 мг | 12,58 | Профілактика та лікування колітів і діареї, пов'язаних з прийомом антибіотиків: 2 капсули 2 рази на добу | 50,32 |
| | | | | | Дисбіоз кишечника: 2 капсули 2 рази на добу | 50,32 |
| | | | | | Гостра та хронічна бактеріальна діарея: 2 капсули 2 рази на добу | 50,32 |
| | | | | | Гостра вірусна діарея: 2 капсули 2 рази на добу | 50,32 |
| | | | | | Синдром подразненого кишечнику: 2 капсули 2 рази на добу | 50,32 |
| | | | | | Діарея мандрівника: 2 капсули 2 рази на добу | 50,32 |
| | | | | | Псевдомембранозний коліт і захворювання, зумовлені <i>Clostridium difficile</i> : 2 капсули 2 рази на добу | 50,32 |
| | | | | | Діарея, пов'язана з довгостроковим ентеральним харчуванням: 2 капсули 2 рази на добу | 50,32 |
| ЕНТЕР ОЛ 250 | капсули по 250 мг №30 (6x5) | <i>Saccha- romyces boulardii</i> CNCM I- 745 | 250 мг | 12,78 | Профілактика та лікування колітів і діареї, пов'язаних з прийомом антибіотиків: 2 капсули 2 рази на добу | 51,12 |
| | | | | | Дисбіоз кишечника: 2 капсули 2 рази на добу | 51,12 |
| | | | | | Гостра та хронічна бактеріальна діарея: 2 капсули 2 рази на добу | 51,12 |
| | | | | | Гостра вірусна діарея: 2 капсули 2 рази на добу | 51,12 |

| | | | | | | |
|--------------|--|---|--------|-------|---|-------|
| | | | | | Синдром подразненого кишечника: 2 капсули 2 рази на добу | 51,12 |
| | | | | | Діарея мандрівника: 2 капсули 2 рази на добу | 51,12 |
| | | | | | Псевдомембранозний коліт і захворювання, зумовлені <i>Clostridium difficile</i> : 2 капсули 2 рази на добу | 51,12 |
| | | | | | Діарея, пов'язана з довгостроковим ентеральним харчуванням: 2 капсули 2 рази на добу | 51,12 |
| ЕНТЕР ОЛ 250 | капсули по 250 мг №30 у флаконах зі скла | <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 | 250 мг | 13,00 | Профілактика та лікування колітів і діареї, пов'язаних з прийомом антибіотиків: 2 капсули 2 рази на добу | 52,00 |
| | | | | | Дисбіоз кишечника: 2 капсули 2 рази на добу | 52,00 |
| | | | | | Гостра та хронічна бактеріальна діарея: 2 капсули 2 рази на добу | 52,00 |
| | | | | | Гостра вірусна діарея: 2 капсули 2 рази на добу | 52,00 |
| | | | | | Синдром подразненого кишечника: 2 капсули 2 рази на добу | 52,00 |
| | | | | | Діарея мандрівника: 2 капсули 2 рази на добу | 52,00 |
| | | | | | Псевдомембранозний коліт і захворювання, зумовлені <i>Clostridium difficile</i> : 2 капсули 2 рази на добу | 52,00 |
| | | | | | Діарея, пов'язана з довгостроковим ентеральним харчуванням: 2 капсули 2 рази на добу | 52,00 |
| ЕНТЕР ОЛ 250 | капсули по 250 мг №10 у флаконах зі скла | <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 | 250 мг | 16,34 | Профілактика та лікування колітів і діареї, пов'язаних з прийомом антибіотиків: 2 капсули 2 рази на добу | 65,36 |
| | | | | | Дисбіоз кишечника: 2 капсули 2 рази на добу | 65,36 |
| | | | | | Гостра та хронічна бактеріальна діарея: 2 капсули 2 рази на добу | 65,36 |
| | | | | | Гостра вірусна діарея: 2 капсули 2 рази на добу | 65,36 |
| | | | | | Синдром подразненого кишечника: 2 капсули 2 рази на добу | 65,36 |
| | | | | | Діарея мандрівника: | 65,36 |

| | | | | | | |
|--------------|---|--|-----------------|-------|--|-------|
| | | | | | 2 капсули 2 рази на добу | |
| | | | | | Псевдомембранозний коліт і захворювання, зумовлені <i>Clostridium difficile</i> : 2 капсули 2 рази на добу | 65,36 |
| | | | | | Діарея, пов'язана з довгостроковим ентеральним харчуванням: 2 капсули 2 рази на добу | 65,36 |
| ЕНТЕР ОЛ 250 | порошок для перорального застосування по 250 мг №10 в пакетиках | <i>Saccharomyces boulardii CNCM I-745</i> | 250 мг | 15,84 | Профілактика та лікування колітів і діареї, пов'язаних з прийомом антибіотиків: 2 пакетики 2 рази на добу | 63,36 |
| | | | | | Дисбіоз кишечника: 2 пакетики 2 рази на добу | 63,36 |
| | | | | | Гостра та хронічна бактеріальна діарея: 2 пакетики 2 рази на добу | 63,36 |
| | | | | | Гостра вірусна діарея: 2 пакетики 2 рази на добу | 63,36 |
| | | | | | Синдром подразненого кишечника: 2 пакетики 2 рази на добу | 63,36 |
| | | | | | Діарея мандрівника: 2 пакетики 2 рази на добу | 63,36 |
| | | | | | Псевдомембранозний коліт і захворювання, зумовлені <i>Clostridium difficile</i> : 2 пакетики 2 рази на добу | 63,36 |
| | | | | | Діарея, пов'язана з довгостроковим ентеральним харчуванням: 2 пакетики 2 рази на добу | 63,36 |
| ЙОГУРТ | капсули 2 млрд. активних клітин (КУО), 15 капсул | <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. | 2×10^9 | 6,97 | Профілактика та лікування гострих гастроентеритів: 12×10^9 КУО на день (що еквівалентно 6 капсулам на добу) | 41,82 |
| | | | | | Профілактика та лікування антибіотикоасоційованої діареї: (що еквівалентно 6 капсулам на добу) | 41,82 |
| | | | | | У комплексній терапії алергічних захворювань (атопічних дерматитів, харчової алергії): (що еквівалентно 6 капсулам на добу) | 41,82 |

| | | | | | | |
|------------|--|--|---------------------|------|--|-------|
| | | bulgari- cus | | | | |
| ЙОГУР Т | капсули 2 млрд. активних клітин (КУО), по 30 капсул у флаконах | <i>Lactoba- cillus aci- dophilus,</i> <i>Lactoba- cillus rhamno- sus,</i> <i>Strepto- coccus salivari- us subsp. ther- mophi- lus, Lac- tobacil- lus del- brueckii subsp. bulgari- cus</i> | 2 x 10 ⁹ | 3,11 | Профілактика та лікування гострих гастроентеритів: 12 × 10 ⁹ КУО на день (що еквівалентно 6 капсулам на добу) | 18,66 |
| | | | | | Профілактика та лікування антибіотикоасоційованої діареї: (що еквівалентно 6 капсулам на добу) | 18,66 |
| | | | | | У комплексній терапії алергічних захворювань (атопічних дерматитів, харчової алергії): (що еквівалентно 6 капсулам на добу) | 18,66 |
| ЙОГУР Т | капсули 2 млрд. активних клітин (КУО), по 75 капсул у флаконах | <i>Lactoba- cillus aci- dophilus,</i> <i>Lactoba- cillus rhamno- sus,</i> <i>Strepto- coccus salivari- us subsp. ther- mophi- lus, Lac- tobacil- lus del- brueckii subsp. bulgari- cus</i> | 2 x 10 ⁹ | 1,90 | Профілактика та лікування гострих гастроентеритів: 12 × 10 ⁹ КУО на день (що еквівалентно 6 капсулам на добу) | 11,40 |
| | | | | | Профілактика та лікування антибіотикоасоційованої діареї: (що еквівалентно 6 капсулам на добу) | 11,40 |
| | | | | | У комплексній терапії алергічних захворювань (атопічних дерматитів, харчової алергії): (що еквівалентно 6 капсулам на добу) | 11,40 |
| ЙОГУР Т | капсули 4 млрд. активних клітин (КУО), по | <i>Lactoba- cillus aci- dophilus,</i> <i>Lactoba-</i> | 4 x 10 ⁹ | 5,88 | Профілактика та лікування гострих гастроентеритів: 12 × 10 ⁹ КУО на день (що еквівалентно 3 капсулам на добу) | 17,64 |

| | | | | | | |
|-------------------|----------------------|--|-----------------------|------|--|-------|
| | 30 капсул у флаконах | <i>cillus rhamnusus, Streptococcus salivarius subsp. thermophilus, Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> | | | Профілактика та лікування антибіотикоасоційованої діареї: 12 × 10 ⁹ КУО на день (що еквівалентно 3 капсулам на добу) | 17,64 |
| | | | | | У комплексній терапії алергічних захворювань (атопічних дерматитів, харчової алергії): 12 × 10 ⁹ КУО на день (що еквівалентно 3 капсулам на добу) | 17,64 |
| ЛАКТО ВІТ ФОРТЕ * | капсули №28 (7x4) | <i>Lactic Acid Bacillus (Bacillus coagulans (Lb. sporogenes))</i> | 120 x 10 ⁶ | 7,00 | При колітах, дисбактеріозах, порушеннях з боку кишечника: по 1 капсулі 4 рази на добу | 28,00 |
| ЛАКТО ВІТ ФОРТЕ | капсули №14 (7x2) | <i>Lactic Acid Bacillus (Bacillus coagulans (Lb. sporogenes))</i> | 120 x 10 ⁶ | 7,52 | При колітах, дисбактеріозах, порушеннях з боку кишечника: по 1 капсулі 4 рази на добу | 30,08 |
| ЛАЦИД ОФІЛ | капсули №20 (10x2) | Lactobacillus rhamnusus R0011, Lactobacillus helveticus R0052 | 2 x 10 ⁹ | 9,16 | Відновлення та нормалізація мікрофлори кишечника: по 2 капсули на добу | 18,32 |
| | | | | | Профілактика і лікування діареї, пов'язаної із застосуванням антибіотиків (у тому числі спричиненою паличкою Clostridium difficile): по 1 капсулі 3 рази на добу | 27,48 |
| | | | | | Лікування транзиторних дисфункцій кишечника (як діареї, так і запору), пов'язаних зі зміною харчового раціону, подорожами та іншими причинами: 2 капсули 3 рази на добу | 54,96 |

| | | | | | | |
|----------------------|---|---|----------------------|-------|--|-------|
| ЛНЕКС БЕБІ®* * | порошок для перорально ї суспензії 1000000000 КУО/пакет ик по 1,5 г №20 в пакетиках | Bifidoba cterium animalis subsp. lactis | 1 x 10 ¹⁰ | 14,94 | Для стабілізації та підтримки балансу та функції мікрофлори кишечника: 1 пакет 2 рази на добу | 29,88 |
| | | | | | Як профілактичний та підтримуючий засіб у разі діареї, метеоризму та інших порушень, викликаних вірусними та бактеріальними інфекціями шлунково-кишкового тракту (наприклад ротавірусними інфекціями): 1 пакет 2 рази на добу | 29,88 |
| | | | | | Як профілактичний та підтримуючий засіб у разі діареї, метеоризму та інших порушень, викликаних лікуванням із застосуванням протимікробних препаратів (антибіотиків та інших синтетичних протимікробних засобів): 1 пакет 2 рази на добу | 29,88 |
| ЛНЕКС БЕБІ®* * | порошок для перорально ї суспензії 1000000000 КУО/пакет ик по 1,5 г №10 в пакетиках | Bifidoba cterium animalis subsp. lactis | 1 x 10 ⁹ | 17,30 | Для стабілізації та підтримки балансу та функції мікрофлори кишечника: 1 пакет 2 рази на добу | 34,6 |
| | | | | | Як профілактичний та підтримуючий засіб у разі діареї, метеоризму та інших порушень, викликаних вірусними та бактеріальними інфекціями шлунково-кишкового тракту (наприклад ротавірусними інфекціями): 1 пакет 2 рази на добу | 34,6 |
| | | | | | Як профілактичний та підтримуючий засіб у разі діареї, метеоризму та інших порушень, викликаних лікуванням із застосуванням протимікробних препаратів (антибіотиків та інших синтетичних протимікробних засобів): 1 пакет 2 рази на добу | 34,6 |

| | | | | | | |
|----------------------|---|--|--|-------|--|-------|
| ЛІНЕКС ФОРТЕ ® | капсули тверді №14 (7x2) в блістерах | Lactoba- cillus acidophi- lus Bifidoba- cterium animalis subsp. lactis | 1x10 ⁹ 1x10 ⁹ | 21,84 | Для комплексного лікування дисбіозу кишечника, для попередження та лікування діареї, спричиненої вірусними або бактеріальними інфекціями травного тракту (наприклад, ротавірусна інфекція, діарея мандрівників): 1 капсула 3 рази на добу | 64,44 |
| | | | | | Для комплексного лікування дисбіозу кишечника, для попередження та лікування діареї, спричинено застосуванням протимікробних засобів (антибіотиків або інших синтетичних протимікробних препаратів): 1 капсула 3 рази на добу | 64,44 |
| ЛІНЕКС ФОРТЕ ® | капсули тверді №7 в блістерах | Lactoba- cillus acidophi- lus Bifidoba- cterium animalis subsp. lactis | 1x10 ⁹ 1x10 ⁹ | 21,48 | Для комплексного лікування дисбіозу кишечника, для попередження та лікування діареї, спричиненої вірусними або бактеріальними інфекціями травного тракту (наприклад, ротавірусна інфекція, діарея мандрівників): 1 капсула 3 рази на добу | 64,44 |
| | | | | | Для комплексного лікування дисбіозу кишечника, для попередження та лікування діареї, спричинено застосуванням протимікробних засобів (антибіотиків або інших синтетичних протимікробних препаратів): 1 капсула 3 рази на добу | 64,44 |

| | | | | | | |
|---------|--------------------------|--|--|------|--|-------|
| ЛІНЕКС® | капсули тверді №16 (8x2) | Lactobacillus acidophilus (sp. L. gasseri) | 4,5 x 10 ⁶ 3,0 x 10 ⁶ | 7,91 | Для комплексного лікування дисбіозу кишечника, для попередження та лікування діареї, спричиненої вірусними або бактеріальними інфекціями травного тракту (наприклад, ротавірусна інфекція, діарея мандрівників): 2 капсули 3 рази на добу | 47,46 |
| | | Bifidobacterium infantis | 4,5 x 10 ⁶ | | Для комплексного лікування дисбіозу кишечника, для попередження та лікування діареї, спричинено застосуванням протимікробних засобів (антибіотиків або інших синтетичних протимікробних препаратів): 2 капсули 3 рази на добу | 47,46 |
| ЛІНЕКС® | капсули тверді №32 (8x4) | Lactobacillus acidophilus (sp. L. gasseri) | 4,5 x 10 ⁶ 3,0 x 10 ⁶ | 7,54 | Для комплексного лікування дисбіозу кишечника, для попередження та лікування діареї, спричиненої вірусними або бактеріальними інфекціями травного тракту (наприклад, ротавірусна інфекція, діарея мандрівників): 2 капсули 3 рази на добу | 45,24 |
| | | Bifidobacterium infantis | 4,5 x 10 ⁶ | | Для комплексного лікування дисбіозу кишечника, для попередження та лікування діареї, спричинено застосуванням протимікробних засобів (антибіотиків або інших синтетичних протимікробних препаратів): 2 капсули 3 рази на добу | 45,24 |
| | | Enterococcus faecium | | | | |

| | | | | | | |
|-----------|-------------------------------|--|--|-------|--|-------|
| ЛІНЕКС® | капсули тверді №32 у флаконах | Lactobacillus acidophilus (sp. L. gasseri) | 4,5 x 10 ⁶ 3,0 x 10 ⁶ | 10,13 | Для комплексного лікування дисбіозу кишечника, для попередження та лікування діареї, спричиненої вірусними або бактеріальними інфекціями травного тракту (наприклад, ротавірусна інфекція, діарея мандрівників): 2 капсули 3 рази на добу | 60,78 |
| | | Bifidobacterium infantis Enterococcus faecium | 4,5 x 10 ⁶ | | Для комплексного лікування дисбіозу кишечника, для попередження та лікування діареї, спричинено застосуванням протимікробних засобів (антибіотиків або інших синтетичних протимікробних препаратів): 2 капсули 3 рази на добу | 60,78 |
| НОРМА ГУТ | капсули №10 | <i>Saccharomyces boulardii</i> | 250 мг 10 ¹⁰ клітин/г | 12,40 | Гостра діарея: 2 капсули 2 рази на добу | 49,60 |
| | | | | | Лікування дисбіозу, хронічного діарейного синдрому, синдрому подразненого кишечника: 2 капсули 2 рази на добу | 49,60 |
| | | | | | Профілактика та лікування антибіотикоасоційованої діареї та псевдомембранозного коліту: 2 капсули 2 рази на добу | 49,60 |
| | | | | | Діарея мандрівника: 1 капсула на добу | 12,40 |

*Оскільки в Інструкціях для медичного застосування нерідко наголошується на тому, що тривалість курсу лікування встановлює лікар, з метою більш об'єктивної оцінки вартості фармакотерапії результати представлені за 1 день застосування згідно максимальної кількісно-допустимої схеми терапії для дорослих.

** розраховано для педіатричної категорії віком від 2 до 12 років.

Обговорення. Вибір оптимального лікування є важливим завданням лікаря. Зважаючи на 4 основних критерії вибору терапії, описані в цій статті, що впливають на формування позитивного комплаєнсу пацієнтів до лікування та

підтвердження ефективності фармакотерапії загалом, можна зробити висновок, що одним з найбільш оптимальних пробіотиків є лікарських засіб «Йогурт» виробника "Pharmascience Inc.", Канада, оскільки медикамент відповідає високим показникам безпечності та ефективності лікування з урахуванням позицій доказовості, а також має найбільш доступну вартість для пацієнтів.

Варто наголосити, що до складу Йогурту виробництва "Pharmascience Inc.", Канада входять 2 млрд. або 4 млрд. активних клітин (колонієутворюючих одиниць (КУО)) *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, що належать до компонентів з високими ступенями клінічної ефективності та достовірними показниками позитивного співвідношення користь/ризик [7; 8]. Також, станом на сьогодні, відсутні негативні рішення суворо-регуляторних органів щодо діючих речовин, які входять до складу лікарського засобу Йогурт, а також не було виявлено будь-яких публікацій, які б наголошували на появу нових проблем безпеки цього медикаменту, пов'язаних із виникненням побічних реакцій, небезпечних лікарських взаємодій чи на критично важливі аспекти застосування в особливих популяціях хворих тощо. Показаннями Йогурту виробництва "Pharmascience Inc.", Канада є: профілактика та лікування гострих гастроентеритів у дітей та дорослих; профілактика та лікування антибіотикоасоційованої діареї у дорослих та дітей; у комплексній терапії алергічних захворювань (атопічних дерматитів, харчової алергії). Таким чином, саме Йогурт виробництва "Pharmascience Inc.", Канада є безпечним та ефективним за всіма вище описаними критеріями.

Висновки

Отже, рішення щодо використання пробіотиків має базуватися на доказових даних з високим ступенем достовірності саме стосовно клінічних досліджень на людях. На високий рівень фармакотерапевтичної ефективності та безпечності впливають рішення суворо-регуляторних органів світу. Важливого значення також набуває не лише доведена ефективність, але й відсутність значних негативних наслідків лікування, що пов'язана з потенціалом розвитку серйозних побічних реакцій, відсутності ефективності внаслідок недостатньої кількості КУО в дозуванні тощо. Одним із важливих питань також є цінова політика щодо реалізації медикаменту. Лікарський засіб має характеризуватися високою якістю та мати комфортну для пацієнта ціну. Інформація, викладена вище, підтверджує, що Йогурт виробництва "Pharmascience Inc.", Канада відмінно відповідає параметрам позитивного співвідношення користь/ризик. Отже, Йогурт виробництва "Pharmascience Inc.", Канада є безпечним та ефективним, що підкреслюється новітніми даними міжнародних публікацій з високим ступенем наукової достовірності та державних регуляторних агенцій різних країн.

Література

1. Всемирная Гастроэнтерология. Практические рекомендации. Пробиотики и пребиотики. Russian. World Gastroenterology Organisation [Internet]. Worldgastroenterology.org.

- 2017 [cited 29 January 2020]. Available from: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-russian>
2. Георгиева М., Паскалев Д. Болгарский вклад в учение о пробиотиках: Стамен Григоров и его знаменитое открытие бактерии *Lactobacillus bulgaricus*. Нефрология. 2009. Том 13. №1. С. 107-115
 3. Державний реєстр лікарських засобів України [Internet]. Drlz.com.ua. 2020 [cited 31 January 2020]. Available from: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/index?opendocument>
 4. Десницкий А. Три библейские трапезы [Internet]. Журнал «Сад». Pravmir.ru. 2020 [cited 30 January 2020]. Available from: <https://www.pravmir.ru/tri-biblejskie-trapezy/>
 5. Закон України «Про лікарські засоби» від 04.11.2018 [Internet]. Zakon.rada.gov.ua. 2020 [cited 8 January 2020]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>
 6. Захаренко С. ЛИНЕКС®: на помощь приходят микроорганизмы. 2008. № 18 (639). [cited 26 February 2020]. Available from: <https://www.apteka.ua/article/6542>
 7. ЙОГУРТ. Капсули 2 млрд. активних клітин (КУО), по 30 або по 75 капсул у флаконах, по 15 капсул у блістерах, по 1 блістеру в картонній коробці. Державний реєстр лікарських засобів України. [Internet]. Drlz.com.ua. 2020 [cited 29 January 2020]. Available from: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=B84878BFFD951DB7C22584400024F009;>
 8. ЙОГУРТ. Капсули 4 млрд. активних клітин (КУО), по 30 капсул у флаконах. Державний реєстр лікарських засобів України [Internet]. Drlz.com.ua. 2020 [cited 29 January 2020]. Available from: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=F757512E15DA3C54C22584400022E01A>
 9. Крамарев С.А., Закордонец Л.В. Острый гастроэнтерит: что рекомендуют в Европе? Газета «Новости медицины и фармации». 2016. 7 (580)
 10. Лекарственные и медицинские препараты. Поиск лекарств в аптеках Украины | Фармакологический справочник Компендиум OnLine [Internet]. Compendium.com.ua. 2020 [cited 6 February 2020]. Available from: [https://compendium.com.ua/;](https://compendium.com.ua/)
 11. Майданник В.Г. Клинические рекомендации по применению пробиотиков в педиатрической практике. К., 2013. С. 5
 12. Що таке БАДи і чи корисні вони для здоров'я [Internet]. Moz.gov.ua. 2018 [cited 3 February 2020]. Available from: <https://moz.gov.ua/article/health/scho-take-badi-i-chi-korisni-voni-dlja-zdorovja>
 13. Agamennone V, Krul C, Rijkers G, Kort R. A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. BMC Gastroenterology. 2018;18(1).
 14. Azad M, Sarker M, Li T, Yin J. Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview. BioMed Research International. 2018;2018:1-8.
 15. *Bacillus clausii*. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s). [Internet]. Ema.europa.eu. 2017 [cited 31 January 2020]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/bacillus-clausii-multi-antibioresistant-spores-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation/00000284/201611_en.pdf
 16. Hojsak I, Fabiano V, Pop T, Goulet O, Zuccotti G, Çokuğraş F et al. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. Acta Paediatrica. 2018;107(6):927-937.
 17. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. Nutrients. 2017;9(9):1021

18. Passariello A, Agricole P, Malfertheiner P. A critical appraisal of probiotics (as drugs or food supplements) in gastrointestinal diseases. *Current Medical Research and Opinion*. 2014;30(6):1055-1064

19. *Saccharomyces boulardii*. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s) [Internet]. Ema.europa.eu. 2017 [cited 31 January 2020]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/saccharomyces-boulardii-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information/00009284/201702_en.pdf

20. Tabletki.ua — поиск и бронирование лекарств в аптеках, инструкции по применению, более 5500 аптек по всей Украине [Internet]. Tabletki.ua. 2020 [cited 6 February 2020]. Available from: <https://tabletki.ua/>

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ЭКСТРАКТА ПОРТУЛАКА ОГОРОДНОГО

Гузорова С.А., Зайнидинов А.О., Убайдуллаев К.А.
Ташкентский Фармацевтический институт

В данной статье рассмотрена фармакологическое исследования сухого экстракта портулака огородного, разработанного Ташкентском фармацевтическом институте. С этой целью были проведены исследования по изучению острой токсичности.

Согласно литературным данным водный экстракт портулака огородного не имеет цитотоксичности и эффекта генотоксичности, и это безопасно для ежедневного использования [1]. Семена и листья портулака имеют несколько терапевтических применений как мочегонное средство, противодинготное, жаропонижающее, антистатическими, противовоспалительными и противокашлевыми свойствами [2]. Одним из обязательных требований, предъявляемых к вновь созданным препаратам, является доклинические исследования безопасности лекарственных средств.

Цель. Проведение исследования по изучению острой токсичности сухого экстракта портулака огородного.

Объектом исследования. Объектом исследования служил сухой экстракт портулака полученного из надземной части растения и собранного в период цветения (в качестве экстрагента использовался 70% этиловый спирт).

Материалы и методы. Острую токсичность сухого экстракта портулака огородного изучали на 30 половозрелых белых мышах, массой тела 19 – 21 г, смешанного пола [4,5]. В опыте использовались клинически здоровые животные, находившиеся в одинаковых условиях содержания и кормления.

Из сухого экстракта портулака огородного приготовили 20% водный раствор, для этого 500 мг экстракта растворили в 2 мл воды очищенной. Мышей разделили на 4 группы по 10 голов в каждой. Водный раствор портулака вводили однократно внутривентрикулярно (при помощи специального желудочного зонда) в возрастающих объёмах: 0,4 мл; 0,6 мл и 0,8 мл, что в пересчёте на содержание активного вещества составило дозы: 4000 мг/кг; 6000 мг/кг и 8000 мг/кг соответственно. Далее, в лабораторных условиях за животными ежечасно наблюдали в течение первого дня эксперимента. При этом в качестве показателей функционального состояния животных использовали выживаемость в течение опыта, общее состояние, возможные судороги и гибель. Далее ежедневно в условиях вивария, в течение 2-х недель, у животных всех групп наблюдали за общим состоянием и активностью, учитывая поведенческие реакции. Все подопытные животные содержались в одинаковых условиях и на общем рационе питания со свободным доступом к воде и пище.

Полученные результаты. При изучении острой токсичности сухого экстракта портулака огородного были получены следующие данные:

1 группа (доза 4000 мг/кг): после введения препарата в течение дня мыши

оставались активными, изменений в поведении и функциональном состоянии видимых изменений не наблюдалось. Состояние шерсти и кожных покровов обычное без изменений, от пищи и воды не отказывались, гибели мышей не наблюдалось. На второй день и в последующий период наблюдения патологических изменений в поведении и физиологических показателях мышей изменений не было. Употребление воды и корма в норме, отставание в росте и развитии не наблюдалось. Гибели мышей в течение 14 дней не было.

2 группа (доза 6000 мг/кг): после введения препарата в течение дня мыши активные, изменений в поведении и функциональном состоянии видимых изменений не наблюдалось. Состояние шерсти и кожных покровов обычное без изменений, от пищи и воды не отказывались, гибели мышей не наблюдалось. На второй день и в последующий период наблюдения патологических изменений в поведении и физиологических показателях мышей изменений не было. Употребление воды и корма в норме, отставание в росте и развитии не наблюдалось. Гибели мышей в течение 14 дней не было.

3 группа (доза 8000 мг/кг) после введения у мышей наблюдалась кратковременная вялость и малоподвижность, которая проходила через 30 - 40 минут. Это объясняется, переполнением желудка суспензией препарата. Через 1 час мыши возвращались к своему прежнему состоянию, поведение активное, физические показатели не отклонялись от нормы.

На второй день и во весь период наблюдения в течение 14 дней у мышей в поведении и других физических показателях изменений не наблюдалось, мыши охотно употребляли корм и воду, реакции на световые и звуковые раздражители в оставались норме, шерсть и кожные покровы чистые, мочеиспускание и каловыделение в норме, масса и рост мышей не отставали в развитии. Гибели мышей не наблюдалось (таблица №1).

Таблица №1

Определение острой токсичности (LD₅₀) сухого экстракта портулака огородного

| Вес, г | | доза | | Путь введения | Результат |
|------------------|--|-------------|-----|---------------|-----------|
| | | мг/кг | мл | | |
| 19 – 21 | | 4000 | 0,4 | Per os | 0/10 |
| 19 – 21 | | 6000 | 0,6 | Per os | 0/10 |
| 19 – 21 | | 8000 | 0,8 | Per os | 0/10 |
| LD ₅₀ | | >8000 мг/кг | | | |

Введение большей дозы не представлялось из – за густоты полученных суспензий, в связи с этим за LD₅₀ предлагается принимать дозу больше 8000 мг/кг. Согласно классификации токсичности веществ, исследуемый сухой экстракт относится к V классу токсичности – практически нетоксичным [6].

Заключение

Таким образом, согласно классификации токсичности веществ, при однократном внутрижелудочном введении белым мышам 20% водного раствора сухого экстракта, портулак огородный явился практически нетоксичным.

Литература

1. Yen, G.C., Chen, H.Y., Peng, H.H., 2001. Evaluation of the cytotoxicity, mutagenicity & anti-mutagenicity of emerging edible plants. *Food Chemistry and Toxicology* 39, 1045–1053.
2. Daniel, M., 2006. *Medicinal Plants: Chemistry and Properties*. Science Publishers, Enfield, NH, p. 184.
3. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ/Р.У.Хабриев. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
4. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963,- С.81-90
5. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. Москва, 2008. – С.27-30.
6. Стефанов А.В. Доклинические исследования лекарственных средств., Киев 2002. – с. 91.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ И МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В УСЛОВИЯХ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА

Гулямова Ш.С., Гадаев А.Г., Закирходжаев Р.А.
Ташкентская медицинская академия, Узбекистан

Эффективный контроль за больными артериальной гипертензией (АГ) предполагает не только правильность медикаментозных врачебных назначений (подбор группы препарата, дозы, режима приема и др.), но и приверженность пациентов к приему антигипертензивных лекарственных средств, а также регулярную коррекцию основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), тесно связанных с образом жизни.

АГ в мире страдает около 1 миллиарда человек и более 7,1 миллиона смертельных исходов в год связано с повышенным артериальным давлением (АД) [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 20% взрослого населения мира имеют проблемы, связанные с повышением АД. К тому же, опубликованы тревожные прогнозы экспертов ВОЗ, согласно которым, к 2025 году ожидается пик роста АГ, заболеваемость которой достигнет 29% всего взрослого населения планеты [3,10].

Огромная распространённость АГ определяет клиническую, социальную и экономическую значимость этого состояния для населения большинства стран мира. В результате целенаправленной политики в области здравоохранения во второй половине прошлого века было достигнуто значительное снижение смертности от ССЗ в странах Северной Америки, Западной Европы, Японии и Австралии [1,21]. Так в 1976-1980 гг. в американской популяции количество пациентов, получавших лечение, составляло 31% от всех пациентов с гипертонией, а в 2004-2009 гг. уже 59%. Контроль АД (на уровне ниже 140/90 мм.рт.ст.) за тот же период составлял 10% и 34% соответственно [22].

В странах СНГ эпидемиологическая обстановка коррелирует с общемировыми данными. В частности, исследования, проведенные в разных регионах России в течение последних 20 лет, свидетельствуют о том, что АГ остается одним из самых распространенных заболеваний. Ею страдает около 30 млн. человек, что составляет 20% всего населения [10]. По оценкам ряда европейских стран, АГ наблюдается у 30% населения, а 60% могли бы уменьшить показатели своего АД, поддерживая здоровый образ жизни.

В системе здравоохранения Узбекистана АГ также является актуальной проблемой. Согласно результатам популяционных исследований (Махмудов Б.Х. и соавт., Мамутов Р.Ш. и соавт., Турсунов С.Ю. и соавт.), выполненных с использованием стандартизированных методов и унифицированных критериев оценки результатов (ВОЗ) более 26% населения Республики в возрасте старше 40 лет страдают АГ [11]. По данным Республиканского Института здоровья, на конец 2013 г. в Узбекистане было зарегистрировано 343536 пациентов (1,4% населения) с повышенным АД (выше 140/90 мм.рт.ст.), из них на диспансерном учёте состояло 227831 пациентов [11,12].

В Узбекистане ССЗ, являющиеся наиболее частой причиной смертности (56%) и инвалидности (25%), наносят ощутимый вред здоровью нации и бюджету государства. Проводимые реформы здравоохранения в Республике, в частности организация семейных поликлиник (СП) и сельских врачебных пунктов (СВП) создали реальную возможность для проведения первичной, вторичной и третичной профилактики ССЗ (Приказ №422 Минздрав РУз). Важнейшими проводниками этой идеи становятся медицинские работники первичного звена здравоохранения (ПЗЗ), в частности, врачи общей практики (ВОП).

Диагностика АГ направлена на всестороннее обследование больных в целях: подтверждения стабильности повышения АД; исключения вторичного характера АГ; установления управляемых и неуправляемых факторов риска ССЗ; оценки наличия поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний; оценки индивидуальной степени риска ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [4, электронный ресурс]. Информированность о профилактике АГ является тем самым «ключиком к успеху» лечения больных. Мотивированность пациента на исключение факторов риска надежно предотвращает новые случаи АГ. Лишь сочетание медикаментозной терапии и контроль факторов риска дает стойкую нормализацию АД [7,8,9].

Основной целью лечения больных АГ является максимальное снижение общего риска ССО и летальности. Принадлежность к определенной группе риска, а не степень повышения АД, является основным критерием для назначения медикаментозной терапии [6,13]. Целесообразным признано достижение целевого уровня АД ниже 140/90 мм рт. ст. [2]. У пациентов молодого и среднего возраста, а также у больных сахарным диабетом (СД) установлены безопасность и дополнительная польза для дальнейшего снижения ССЗ, достижения уровня АД ниже 130/85 мм рт. ст. [23,24].

Смена тактики антигипертензивной терапии при условии хорошей переносимости рекомендуется не ранее чем через 4-6 недель. Продолжительность периода достижения целевого АД составляет 6-12 недель [16]. Что касается преимуществ, какого-либо класса гипотензивных препаратов, в отношении степени снижения АД, то завершившиеся рандомизированные исследования их не выявили [18]. Главным критерием выбора гипотензивного препарата в настоящее время является его способность не только максимально снижать цифры АД до индивидуально переносимого уровня и способствовать предупреждению прогрессирования поражения органов-мишеней, но и уменьшать ССО и смертность при сохранении хорошего качества жизни [18,19].

Кроме того, экспериментальные и клинические исследования последних лет вновь показывают, что электролитный дисбаланс имеет важнейшее значение в возникновении и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии, доказана роль латентного и явного дефицита магния в патогенезе сердечно-сосудистых и некоторых метаболических заболеваний [14]. Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что уровень магния в сыворотке обратно связан с факторами риска ССЗ, таких как АГ, СД 2-го

типа, метаболический синдром, а также с наличием ИБС. Другие данные, полученные в ходе экологических клинических исследований аутопсий, свидетельствуют о том, что повышение содержания уровня магния потенциально защищает от ССЗ [14]. АГ закономерно приводит к гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В тоже время, генетически детерминированная ГЛЖ, также приводит к развитию АГ. Поэтому в настоящее время ГЛЖ является сильным независимым фактором риска внезапной смерти, инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта (МИ) и других ССО [20]. В ряде исследований показано, что у больных перенесших ИМ, значительно чаще выявляется дефицит магния, однако при этом неизвестно, был он причиной или следствием заболевания. Несколько исследований показали улучшение выживаемости пациентов с ИМ на фоне терапии магнием. Исследования по оценке корреляции уровня магния и внезапной коронарной смерти выявило значительное снижение риска внезапной сердечной смерти при повышении уровня сывороточного магния, причем независимо от других факторов, таких как, АГ, СД, уровень калия, частота сердечных сокращений, наличие ИБС в анамнезе. В настоящее время существуют доказательства взаимосвязи дефицита магния и атеросклероза. Установлено, что дефицит магния ассоциируется с повышением уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [14].

Вместе с тем, в ряде отечественных и зарубежных исследований убедительно показано, что, несмотря на наличие медикаментозных средств, позволяющих эффективно снижать АД и предупреждать развитие осложнений, приверженность больных к лечению остается низкой [5,15,17]. В этой связи изучение роли информированности населения о факторах риска, методах контроля и профилактики осложнений ГБ в улучшении приверженности пациентов к лечению приобретает особую актуальность.

В 7 докладе Объединенного национального комитета США рекомендации по изменению образа жизни с целью профилактики и контроля АГ следующие: поддержание ИМТ 18,5-24,9 кг/ м² способствует снижению систолического АД (САД) на 5-20 мм.рт.ст.; соблюдение диеты богатой овощами, фруктами и молочными продуктами способствует снижению САД на 8-14 мм.рт.ст.; снижение потребления поваренной соли до 5 г/сутки, способствует снижению АД на 2-8 мм.рт.ст.; регулярные аэробные физические нагрузки снижают САД на 4-9 мм.рт.ст.; отказ от курения; ограничение алкоголя снижает САД на 2-4 мм.рт. ст. Первичная профилактика заключается в снижении до минимума всех перечисленных факторов риска, что позволит предупредить или отсрочить развитие АГ, а своевременное лечение снизит риск развития осложнений АГ.

Материал и методы. В настоящей работе изучена информированность и тактика ведения больных АГ в условиях первичного звена. Проведен ретроспективный анализ данных (за последние пять лет) 222 случайно отобранных амбулаторных карт больных АГ, состоящих на диспансерном учете в семейной поликлинике (n=54) и в некоторых сельских врачебных пунктах Республики Узбекистан (n=168). Данные ретроспективного анализа амбулаторных карт сопоставлены с результатами обследования больных

(расспрос, осмотр, антропометрия, измерение АД, определение холестерина и др.). Опрошены врачи поликлиники Ташкента и врачебных пунктов сельских областей Республики, проходившие 10-месячные курсы переподготовки врачей общей практики. Проведено анкетирование врачей первичного звена 156 до обучения и 119 после обучения, а также анкетирование и осмотр 236 пациентов с ГБ, состоящих на диспансерном наблюдении в поликлиниках и врачебных пунктах. В дальнейшем часть из них (основная группа; $n=122$) прошла курс обучения в школе гипертоников, а часть (группа сравнения; $n=114$) не участвовала в образовательной программе. Все пациенты находились под нашим наблюдением в течение 2-х лет с последующим повторным осмотром и обследованием. В основной группе (возраст больных от 45 лет до 71 года, средний – $51,75 \pm 1,85$ года; 29,5% мужчин, 70,4% женщин) распределение пациентов по стадиям было следующим: ГБ I стадии – 45 (36,8%) человек; II стадии – 62 (50,8%); III стадии – 15 (12,2%). Кризовое течение заболевания отмечалось у 40 (32,7%) больных. Группа сравнения состояла из 114 больных (80 (70,1%) женщин и 34 (29,8%) мужчин, в возрасте 44-75 лет, средний – $52,6 \pm 1,62$ года), лечившихся по традиционной методике и не участвующих в образовательной программе. В этой группе ГБ I стадии выявлена у 41 (35,9%) человека; II стадии – 61 (53,5%); III стадии – 12 (10,5%) человек. Кризовое течение заболевания отмечалось у 37 (32,4%) пациентов. Группы были сопоставимы по основным клиническим и лабораторно-инструментальным показателям.

Результаты и обсуждение. При ретроспективном анализе факторов риска, зарегистрированных в амбулаторных картах поликлиники ($n=54$) и врачебных пунктов ($n=168$) были получены следующие результаты: отягощенная наследственность установлена в поликлинике 34 (62,9%) случаях и во врачебных пунктах – в 88 (52,3%), курение – в 16 (29,6%) и 47 (27,9%) случаях, избыточная масса тела – в 18 (33,3%) и 35 (20,8%), злоупотребление алкоголем – в 9 (16,6%) и 37 (22,0%), гиперхолестеринемия – в 21 (38,8%), стресс – в 38 (70,3%) и 115 (68,4%) соответственно. Наиболее часто встречались такие факторы риска, как отягощенная наследственность, стресс, избыточная масса тела, гиподинамия.

В большинстве амбулаторных карт рекомендации по немедикаментозному лечению даются в неполном объеме. Ограничение поваренной соли рекомендуют 35 (64,8%) врачей поликлиники и 53 (31,5%) врачи сельских пунктов; аутотренинг – 24 (44,4%) и 64 (38,0%); ограничение потребления жиров – 31 (57,4%) и 71 (42,2%) и 54 (32,1%); снижение массы тела при ожирении – 37 (68,5%) и 71 (42,2%); регулярную физкультуру – 37 (68,5%) и 67 (39,8%) соответственно. Сравнительный анализ ретроспективных показателей амбулаторных карт с данными устного опроса врачей и обследования этих же больных выявил достоверное расхождение ($p < 0,001$) указанных факторов риска. Эти данные позволяют сделать выводы о том, что у большей части пациентов не проводилось своевременное выявление и коррекция факторов риска АГ.

Изучая амбулаторные карты, мы обратили внимание на правила назначения гипотензивных препаратов с доказанной эффективностью (табл. 1, 2). β -адреноблокаторы в поликлинике назначают в 44,4% случаев, во врачебных пунктах – в 8,9%; диуретики – в 35,1 и 10,7% соответственно; антагонисты кальция – в 24 и 5,9%; ингибиторы АПФ – в 51,8 и 42,2% соответственно. Несмотря на назначение гипотензивных препаратов первой линии, также выписывались дибазол, адельфан, раунатин и др., курсами, без определенного режима и длительности приема. Регулярно назначают гипотензивные препараты 35 (64,8%) врачей поликлиники и 30 (17,8%) – врачебных пунктов, короткими курсами – 19 (35,1%) и 138 (82%) врачей соответственно, различия в обоих случаях высокодостоверны ($p < 0,001$).

Таблица 1.

Сравнительные результаты анонимного опроса врачей и анализа амбулаторных карт о назначаемых гипотензивных средствах в семейных поликлиниках

| Группы препаратов | Анкетирование до обучения (n=63) | | Амбулаторные карты (n=54) | | ρ | χ^2 |
|-----------------------------|----------------------------------|------|---------------------------|------|-------------|----------|
| | абс. | % | абс. | % | | |
| <i>Бета-адреноблокаторы</i> | 21 | 33,3 | 24 | 44,4 | $p < 0,001$ | 18,4 |
| <i>Диуретики</i> | 41 | 65,0 | 19 | 35,1 | $p < 0,001$ | 22,6 |
| <i>Антагонисты кальция</i> | 27 | 42,8 | 13 | 24,0 | $p < 0,001$ | 20,4 |
| <i>Ингибиторы-АПФ</i> | 36 | 57,1 | 28 | 51,8 | $p > 0,05$ | 2,63 |
| <i>Другие</i> | 15 | 24 | 21 | 38,8 | $p < 0,001$ | 17,6 |

Таблица 2.

Сравнительные результаты анонимного опроса врачей и анализа амбулаторных карт о назначаемых гипотензивных средствах в сельских врачебных пунктах

| Группы препаратов | Анкетирование до обучения (n=93) | | Амбулаторные карты (n=168) | | ρ | χ^2 |
|-----------------------------|----------------------------------|------|----------------------------|------|-------------|----------|
| | абс. | % | абс. | % | | |
| <i>Бета-адреноблокаторы</i> | 13 | 13,9 | 15 | 8,9 | $p < 0,001$ | 18,4 |
| <i>Диуретики</i> | 36 | 38,7 | 18 | 10,7 | $p < 0,001$ | 22,6 |
| <i>Антагонисты кальция</i> | 19 | 20,4 | 10 | 5,9 | $p < 0,001$ | 20,4 |
| <i>Ингибиторы-АПФ</i> | 24 | 25,8 | 71 | 42,2 | $p < 0,001$ | 17,6 |
| <i>Другие</i> | 35 | 38 | 73 | 43,4 | $p > 0,05$ | 2,63 |

При анонимном анкетировании врачей поликлиники и врачебных пунктов, проходивших 10-месячные курсы переподготовки, выявлена недооценка факторов риска и их коррекции врачами у больных АГ. После обучения число врачей, придающих значение выявлению и коррекции факторов риска, достоверно увеличилось ($p < 0,001$). Так, снижение потребления поваренной соли до обучения рекомендовали 46,0% врачей поликлиники и 30,1% - врачебных пунктов, после обучения – 92,3 и 76,1% соответственно; снижение массы тела до обучения – 26,9 и 15,0% врачей, после – 96,1 и 85,0%

соответственно; ограничение потребления жиров рекомендовали до обучения 20,6 и 16,1% врачей, после – 94,2 и 43,2% соответственно.

Большинство врачей не в полной мере владеют методами современной профилактики АГ. Уменьшение негативных факторов, обусловленных образом жизни, является основной целью профилактики АГ, эффективным средством снижения АД и предупреждения осложнений. Роль врача общей практики в убеждении пациентов соблюдать простые рекомендации – чрезвычайно велика.

К анкетному опросу больных, находящихся на диспансерном наблюдении по поводу ГБ, привлекались 236 пациентов. При анализе анкет оценивали следующие группы признаков: информированность пациентов об АГ, уровнях АД, ее осложнениях; умение оказать самопомощь при резком повышении АД; знания немедикаментозных методов лечения ГБ; владение практическими навыками (самостоятельное измерение АД, определение частоты пульса и др.); отношение к приему гипотензивных препаратов.

Таблица 3.

Результаты двухгодичного наблюдения за пациентами основной и группы сравнения

| Основной показатель | Основная группа (n=122) | | Группа сравнения (n=112) | | p | χ^2 |
|---|----------------------------|------|-----------------------------|------|---------|----------|
| | абс | % | абс | % | | |
| <i>Информированность о наличии АГ</i> | 121 | 99,1 | 75 | 66,9 | p<0,001 | 18,3 |
| <i>Знания пациентов об основных факторах риска ГБ</i> | 121 | 99,1 | 38 | 33,9 | p<0,001 | 17,24 |
| <i>Частота возникновения ГК</i> | 4 | 3,2 | 37 | 33,0 | p<0,001 | 7,62 |
| <i>Госпитализация по неотложным состояниям</i> | 4 | 3,2 | 37 | 33,0 | p<0,001 | 6,95 |
| <i>Постоянный самоконтроль АД</i> | 118 | 96,7 | 32 | 28,5 | p<0,001 | 16,62 |
| <i>Достижение целевых уровней АД</i> | 101 | 82,7 | 29 | 25,8 | p<0,001 | 12,05 |
| <i>Приверженность к лечению</i> | 120 | 98,3 | 25 | 22,3 | p<0,001 | 19,3 |
| <i>Побочные явления медикаментозного лечения</i> | 5 | 4,0 | 38 | 33,9 | p<0,001 | 1,37 |

Пациенты, участвующие в образовательной программе, достоверно (p<0,001) улучшили свои знания по факторам риска и практическим навыкам, позволяющим повысить качество контроля ГБ (табл. 3). В группе пациентов, не прошедших обучение, особая разница в оказании самопомощи до взятия под наблюдение и через 2 года наблюдения не выявлена. Навыками самостоятельного измерения АД и подсчета пульса овладели все 122 пациента, прошедших обучение. В группе сравнения эти показатели остались почти на прежнем уровне. Повторное анкетирование после обучения показало достоверное (p<0,001) увеличение числа пациентов, принимающих гипотензивные препараты, «постоянно» начали принимать 82,7% обученных и «от случая к случаю» при чрезмерном повышении АД – 9,0% обученных пациентов.

Основная часть пациентов группы сравнения не владели навыками оказания самопомощи при внезапном повышении АД и самоконтроля АД. Кроме того, не поддерживается один из принципов медикаментозной гипотензивной терапии (прием препаратов с соблюдением регулярности и длительности). Через 2 года наблюдения правила приема гипотензивных препаратов почти не изменились. Результаты опроса пациентов доказывают необходимость обучения больных ГБ ряду умений и навыков, позволяющих своевременно оказывать самопомощь при остром повышении АД и поддерживать его целевой уровень при соблюдении немедикаментозных методов лечения и правил приема гипотензивных препаратов.

Таким образом, у основной группы, в отличие от группы сравнения произошла положительная динамика в липидном спектре: сократилось число больных АГ с гипертриглицеридемией с 19,6% до 11,4% ($p < 0,001$); гиперхолестеринемией с 56,5% до 27,0% ($p < 0,001$). После обучения и эффективного динамического контроля все больные основной группы прекратили употреблять алкоголь; из 13 (10,6%) 5 (4,0%) человек отказались от курения, гиподинамия отмечалась у 85 (69,6%) до обучения и 30,3% после обучения ($p < 0,001$); уменьшилось количество пациентов с нарушением толерантности к глюкозе с 9,8% до 1,6% ($p < 0,001$); избыточное потребление поваренной соли более 5-6 г/сут наблюдалось до обучения у 10 (8,1%) и после обучения лишь у 3 (2,4%) ($p < 0,001$). Отмечены достоверные изменения в клинической картине заболевания больных, прошедших обучение: реже стали возникать головокружение и головные боли, наблюдалась тенденция к уменьшению одышки при физической нагрузке. Течение ГБ сопровождалось достоверным снижением частоты гипертонических кризов с 32,7% до 3,2% ($p < 0,001$) в группе больных, взятых под персональный контроль и включенных в образовательную программу.

Выводы

1. Ретроспективный анализ амбулаторных карт показал, врачи сельских врачебных пунктов и семейных поликлиник назначают гипотензивные препараты, не включенные в стандарты лечения АГ (43,4%; 38,8% соответственно) короткими курсами (82%; 35,1% соответственно). Не всегда соблюдают принципы немедикаментозной коррекции в лечении ГБ. Так, рекомендации по ограничению поваренной соли врачи назначали в сельских пунктах - 31,5% и в семейной поликлинике - 64,8%; советы по питанию - 42,2% и 57,4%; назначение дозированных физических нагрузок - 39,8% и 68,5% соответственно.

2. Анкетный опрос больных основной группы до обучения ($n=122$) показал низкую информированность о значении и роли факторов риска АГ - 45,9%, регулярности приема гипотензивных препаратов с достижением целевых уровней АД - 11,4% и осведомленности об основных принципах самоконтроля уровня АД (51,6%).

3. Обучение пациентов в «школе гипертоников» привело к достоверному увеличению числа больных ГБ с постоянным самоконтролем АД, что

определяется по сравнению с контрольной группой (96,7%; 21,9%); в основной группе отмечается достоверное увеличение ($p < 0,001$) числа больных с регулярным приемом гипотензивных препаратов доказанной эффективности (98,3%).

4. Соблюдение немедикаментозной коррекции и медикаментозного лечения больных ГБ основной группы достоверно улучшили показатели гипертрофии левого желудочка ($p > 0,05$), общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой ($p < 0,001$) и высокой ($p < 0,001$) плотности, нарушение толерантности к глюкозе ($p < 0,001$).

Литература

1. Андреев А.Н. и др. «Школа здоровья» для пациентов с АГ: итоги работы в условиях районной поликлиники // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. - №5(3). - С.15-21.
2. Бакшеев, В.И., Коломоец Н.М. Гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца – проблема врача и пациента. - Москва: Изд-во БИНОМ, 2015. - 488 с.
3. Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Смертность и факторы риска развития неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз: научное издание // Терапевтический архив. - 2017. - Том 89, №1. - С. 5-13.
4. ВОЗ. Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире, 2010 г. Исполнительное резюме. [Электронный ресурс]. Доступ: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_2010/g_u/index.html (дата обращения 26.09.2017).
5. Гаврилюк Е.В., Конопля А.И., Караулов А.В. Роль иммунных нарушений в патогенезе артериальной гипертонии // Иммунология. - 2016. - №1. - С. 29-35.
6. Драпкина О.М. Особенности течения и лечения артериальной гипертензии у пожилых пациентов с метаболическим синдромом // Фарматека. - 2010. - №8. - С. 39-44.
7. Ерина А. М. Предгипертензия и кардиометаболические факторы риска (по материалам исследования ЭССЕ-РФ): научное издание // Артериальная гипертензия. – СПб, 2017. - Том 23, №3. - С. 243-252.
8. Зинатуллина Д., Садреева С. Модифицированные факторы риска артериальной гипертензии у сельских жителей: научное издание // Врач. – М., 2017. - №3. - С. 79-82.
9. Калинина А.М. Школа здоровья для больных как фактор в повышении эффективности контроля артериальной гипертонии // Трудный пациент. - 2006. - №8.
10. Курбанов Р.Д., Мамутов Р.Ш. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний. // В кн.: Клиническая кардиология. Глава 16. - Ташкент, 2007. - С. 438.
11. Курбанов Р.Д., Митропольская И.О., Мамутов Р.Ш., Ярмухамедова Г.Х. Распространенность артериальной гипертензии, факторов риска и их связь со смертностью (проспективное исследование). // Совершенствование профилактики, диагностики и лечения основных сердечно-сосудистых заболеваний. Оптимизация работы кардиослужбы (23-24 мая 2003г.). - Ташкент, 2003. - 104 с. – С. 53-55.
12. Мамутов Р.Ш., Мамараджапова Д.А. Прогностическая значимость факторов риска и анамнестических данных на смертность больных стабильной стенокардии при 5-летнем проспективном наблюдении (фрагмент регистра окс/оим). Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан // Евразийский кардиологический журнал. - 2017. – С.43-48.
13. Орлов А.В. Связь принципов пищевого поведения и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний // А.В. Орлов, О.П. Ротарь, Е.П. Колесова [и др.] // Российский

национальный конгресс кардиологов. Кардиология: от науки - к практике. Материалы конгресса. - 2013. - С.413.

14. Тулабоева Г.М. Эффективность препарата магния при ишемической болезни сердца: научное издание //Тулабоева Г.М., Нуралиева Д.М.// Терапевтический вестник Узбекистана. - Ташкент, 2017. -№2. - С. 64-68.

15. Ушаков А.В., Иванченко В. С., Гагарина А. А. Особенности суточного профиля артериального давления и variability сердечного ритма у больных артериальной гипертензией в зависимости от уровня физической активности и психоэмоционального напряжения: научное издание // Российский кардиологический журнал. - М., 2017. - Том 144, №4. - С. 23-28.

16. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. [и др.]. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. //Кардиология. – 2014. - Т. 54, № 10.

17. Шилов А.М. Артериальная гипертензия в условиях первичного звена здравоохранения: курс на эффективное лечение комбинированными антигипертензивными препаратами //Фарматека. — 2013. - №13. — С. 54–60.

18. Bondanelly M. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly / M.Bondanelly, M.R. Ambrosio, E.C. Degli-Uberti // Pituitary. – 2001. – Vol.4. –P.239-249.

19. Circulating vascular growth factors and central hemodynamic load in the community / J.P. Zachariah [et al.] // Hypertension. – 2012. – Vol.59. – P.773-779.

20. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial / P.J. Elmer [et al.] //Ann. Intern. Med. – 2006. – Vol.144. – P.485-495.

21. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD – Summary. The Task Force on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) //European Heart Journal. – 2013. – Suppl. –P.1-32.

22. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. III.Reduction in stroke incidence among persons with high blood pressure / Foster R.R. The importance of cellular VEGF bioactivity in the development of glomerular disease / R.R. Foster //Nephron Exp. Nephrol. – 2009. – Vol.113. - P.8-15.284.

23. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production / C.J. Watson, Identification of validated questionnaires to measure adherence to pharmacological antihypertensive treatments / B. Pérez-Escamilla [et al.] //Patient Prefer. Adherence. – 2015. – Vol. 9. – P.569-578.

24. Mazón P. Hypertension in Spanish women: analysis of data collected by the Spanish society of cardiology section of arterial hypertension / P. Mazón, V.Bertomeu //Rev. Esp. Cardiol. – 2010. – Vol.8. – Suppl.D. – P.30-37.

БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВПЛИВУ ПОЛІЕТИЛЕНГЛІКОЛЮ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ НА КЛІТИННОМУ РІВНІ

Данилюк О.М., Бура М.В.

Львівський національний університет імені Івана Франка, м. Львів,
Україна

Актуальність проблеми. На сьогодні актуальним є завдання зниження побічних ефектів фармацевтичних препаратів, зокрема протипухлинних, які володіють загальною токсичною дією на організм, що значно обмежує їх застосування [2, 4, 20].

Провідним серед існуючих методів лікування онкологічних хворих займає хіміотерапія [9]. Одна з суттєвих проблем призначення хіміотерапевтичних засобів полягає у неспецифічності дії протипухлинних препаратів та високій токсичності щодо здорових органів і тканин, зокрема кардіо-, нефро- та нейротоксичності [34]. Іншою перешкодою на шляху до ефективного лікування онкологічних хворих є природна та набута резистентність злоякісних новоутворень до цитостатиків [13].

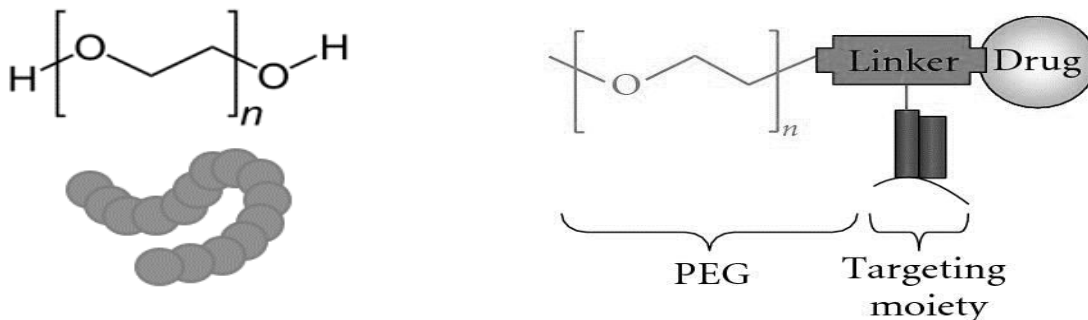
Одним із ефективних шляхів розв'язання проблеми резистентності є використання полімерних носіїв, здатних зв'язувати токсичну речовину для її цільової доставки до клітин органів-мішеней [4, 23]. Особливо перспективними для цього сьогодні вважають наночастинки (розміром від 0,1 до 100 нм) [8, 17]. Такі комплекси легко проникають крізь природні нативні мембрани клітин чи навіть мембрани окремих органел. Відносно велика площа поверхні наночастинок зумовлює можливість утворювати комплекси з біомолекулами, що робить можливою цільову доставку лікарського препарату до органа-мішені, призводить до значного обмеження або відсутності побічних ефектів, підвищує ефективність препаратів. Окрім цього, наночастинки можуть інкапсулювати або зв'язувати молекули, що підвищує розчинність, стабільність, а також абсорбцію деяких препаратів [17, 25, 27]. Наночастинки повинні бути стабільними, біодоступними, зберігати хімічну структуру впродовж певного періоду часу і водночас бути здатними до біодеградації [43].

Полімерні наноносії – одні з найперспективніших у сучасній нанотехнології та фармакології, володіють цілою низкою специфічних фізико-хімічних і біологічних властивостей, які забезпечують їхню біосумісність, біодеградабельність, додаткову насиченість спеціальними біоелементами, необхідними для доставки фармацевтичних препаратів в організм [8, 23, 27, 36]. Встановлено, що лікарські форми, у яких активна діюча речовина кон'югована з полімерним носієм, мають нижчу токсичність, покращені фармакокінетичні параметри і вищу ефективність терапевтичної дії [23]. Актуальним є також конструювання гідрофільних комплексів полімерів, які були б універсальними носіями лікарських засобів. Серед них важливе місце займають спеціально сконструйовані поверхнево-активні полімерні носії, які не лише здатні іммобілізувати лікарські сполуки, а й містять спеціальні вектори, що забезпечують цільову доставку до патологічних клітин, та фрагменти

(наприклад, фосфатидилхолін, фолієва кислота, поліетиленгліколь, які полегшують подолання клітинної мембрани [14]. Приєднання нейонного поліетиленгліколю підвищує розчинність гідрофобних лікарських засобів, продовжує час циркуляції, мінімізує неспецифічне поглинання, забезпечує конкретне цільове фокусування пухлини і тенденцію до акумулювання ліків у тканині пухлини [8, 23, 36].

Тому узагальнення літературних даних про властивості, особливості дії за різних умов та безпечність поліетиленгліколю та його похідних, є актуальним і необхідним для розробки нових лікарських засобів.

Найчастіше для доставки ліків використовують гідрофільний і біосумісний полімер високомолекулярний колоїд – **поліетиленгліколь** (ПЕГ, рис. 1, *а*). ПЕГ є розчинним в органічних та неорганічних розчинниках. Висока поверхнева гідрофільність ПЕГ дозволяє йому кон'югувати з іншими полімерами, підвищуючи їхню розчинність [16, 32]. Полімер ПЕГ вважається універсальним кандидатом на зв'язування з проліками (хімічно модифіковані форми речовин, які в біосередовищах організму внаслідок метаболічних процесів перетворюються на лікарські засоби (рис. 1, *б*).



а

б

Рис 1. Схематичне зображення проліків на основі ПЕГ:

а - структурна формула ПЕГ (хімічна формула $\text{HOCH}_2-(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH}$; Мол. м. 200–9500);

б – з цільовим агентом [37] PEG – полімер як носій;

Drug – лікарський засіб, пептид або білок в якості біологічно активного компонента;

Targeting moiety – молекула або цільовий фрагмент.

Кон'югація різних лікарських препаратів, систем доставки лікарських речовин в організм або вуглецевих наночастинок різної структури з ПЕГ великої молекулярної маси призводить до підвищення біосумісності цих об'єктів із клітинами організму. Як відомо, пегілювання (тобто ковалентне приєднання ПЕГ пептидів білків, ліків і біологічно активних речовин) підвищує розчинність гідрофобних лікарських засобів у воді, продовжує час циркуляції, мінімізує неспецифічне поглинання, і забезпечує конкретне цільове фокусування пухлини через ефект підвищеної проникності та ефект утримання (EPR-ефект). Це властивості, за якими молекули певних розмірів, зазвичай ліпосоми, наночастинки та макромолекулярні лікарські речовини мають тенденцію до акумулювання у тканині пухлини [21, 31, 33, 39]. EPR-ефект має важливе значення у доставці наночастинок і ліпосом до ракових клітин [29]. Він допомагає у перенесенні наночастинок та поширенню (розповсюдженню)

всередині тканини пухлини. Були розроблені численні терапії на основі використання ПЕГ і декілька з них отримали визнання у медичній практиці.

ПЕГ також використовують через низьку токсичність до клітин. Ще одна причина полягає в тому, що ПЕГ відносно мало зв'язується з білками, тим самим дозволяючи довгому ланцюгу ПЕГ захищати білки та пептиди в системі доставки ліків, які використовуються для націлювання клітин на реакцію з іншими ділянками в організмі. Спосіб взаємодії молекули ПЕГ із клітиною та вплив хімічних та фізичних властивостей самого ланцюга ПЕГ досі не вивчені. Дослідження показали, що здатність частинки, модифікованої молекулою ПЕГ, пов'язаної з білком, прилипати до поверхні клітини, залежить від багатьох параметрів, таких як довжина ланцюга ПЕГ, щільність адсорбованих ланцюгів ПЕГ і температури системи [18].

На основі модифікованого багатошарового оксиду графену нещодавно було створено багатофункціональний гібридний наноносій для генної терапії раку підшлункової залози у миші [40]. Цей наноносій (FA/PEG/GO) для доставки нуклеїнових кислот містить фолієву кислоту (FA) (забезпечує переважну дію на пухлинні клітини), приєднану до аміногрупи поліетиленгліколю ($\text{NH}_2\text{-mPEG-NH}_2$), який слугує для поліпшення водорозчинності і біосумісності нанокомплексів, з утворенням FA/PEG-NH₂. Для доставки малої некодуєчої РНК (siRNA) оксид графену, що містив приєднаний комплекс FA/PEG, додатково функціоналізували полімером РАН (поліаліламін гідрохлорид) з позитивним зарядом з утворенням комплексу GO/PEG/FA/РАН, здатного доставляти siRNA завдяки електростатичній взаємодії з поверхнею клітини-мішені, що має негативний заряд [40].

Полімер ПЕГ привертає велику увагу завдяки поширенню декількох препаратів, що використовують ПЕГ в якості системи доставки, таких як ПЕГ-Інtron, Неуласта та Пегасіс. У тканинах та клітинах-мішенях препарати функціонують або у вивільненому, або у пегільованому вигляді. Однак мало що відомо про взаємодію самого ПЕГ та клітин, які можуть бути пов'язані з ефективністю препарату. Встановлено, що ПЕГ (40 кДа) не зв'язується з макрофагами мишей J774A.1, що вказує на відсутність специфічних рецепторів для ПЕГ у мембрані цих клітин [18, 19]. Щоб вивчити засвоєння клітинами ПЕГ, макрофаги інкубували з ПЕГ-40 у різних дозах та за різної тривалості при 37°C з подальшим інтенсивним промиванням середовища, для видалення надлишку ПЕГ. Клітини лізували та аналізували за допомогою SDS-PAGE з подальшим фарбуванням гелем розчином йоду, щоб проявити ПЕГ. Встановили, що накопичення ПЕГ в макрофагах є дозо- і часозалежним. Накопичений ПЕГ досягав концентрації 60-80 мкг/мг клітинного білка або 15-20 мкг / 10⁶ клітин при 30-годинній експозиції. Ці дослідження дозволяють припустити, що ПЕГ здатний проникати через клітинні мембрани, а також крізь ядерну мембрану.

Поглинання ПЕГ клітинами зменшувалося повністю при 4°C і значно зменшувалося при лікуванні інгібіторами метаболізму натрій фторидом та азидом плюс 2-дезоксид-Д-глюкозою. Припускають, що поглинання ПЕГ є

енергозалежним, але не відбувається шляхом рецептор опосередкованого ендоцитозу [19].

Методом спінових зондів досліджено вплив ПЕГ на плинність ліпідів мембран еритроцитів, можливого плавлення ліпідів мембран і порушення цілісності мембран еритроцитів з часом. Введення 15% ПЕГ-1500 в еритроцити людини і щура показало збільшення плинності ліпідів мембран еритроцитів на 16 або 30% відповідно, але потім плинність мембран зменшувалася в результаті дегідратації і стиснення клітини. Введення гідрофільних поллоксамер 407 і 338 в еритроцити вело до плавлення ліпідів мембран (ефект збільшення плинності мембран 50-70%), але цілісність більшості клітин зберігалася. Перед руйнуванням мембран в'язкість цитозолу різко знижувалася, спостерігали анізотропію спектрів ЕПР, яка зумовлена змінами в структурі цитозолу еритроцитів [15]. Справжньою причиною плавлення фосфоліпідів мембран еритроцитів за дії поллоксамер 407 і 338 є гідрофобні метиленові групи ПЕГ або ланки пропіленгліколю поллоксамер, що руйнують структуру мембран клітин [24].

Землянський Н. і Бабійчук Л. (2016) дослідили вплив ПЕГ-1500 на мембранному рівні. Встановлено інгібування активності Ca^{2+} -АТРази, а також зниження рівня експресії CD44 і зменшення кількості CD44⁺-клітин, що відображає складні перебудови у мембранно-цитоскелетному комплексі еритроцитів під впливом ПЕГ-1500 [41]. Вплив ПЕГ-1500 на поверхневий маркер CD44 може бути опосередкований модифікацією протеїнів мембранно-цитоскелетного комплексу, про що свідчить посилення втрати CD44 мембранами в еритроцитах після застосування протеїнзв'язуючого реагента діаміду. Зниження активності Ca^{2+} -АТРази може сприяти підвищенню рівня внутрішньоклітинного Ca^{2+} і призвести до модифікації взаємодій інтегральних протеїнів з компонентами цитоскелета, унаслідок чого може відбуватись везикуляція мембран і зниження експресії маркера CD44, який динамічно пов'язаний із цитоскелетом.

Поліетиленгліколі різної молекулярної маси активно використовуються у кріобіології як *криопротектори*. Показано, що наявність ПЕГ є визначальним для збереження гепатоцитів у гіпотермічних умовах. Додавання ПЕГ-8 до консерваційного розчину пригнічувало набряк клітин у культивованих гепатоцитах, зберігаючи їх відносно добре збереженими та відновлюючи цілісність мембрани. Це узгоджується з подальшим розвитком методу повільного охолодження, який спочатку охолоджує печінку щурів при температурі 4°C, а потім знижує температуру до нижче замерзання (називається «переохолодження»), що дозволяє зберігати їх у «переохолодженому», але не замороженому стані. Подібні результати були виявлені тими ж дослідниками із «переохолодженими» гепатоцитами: додавання 5% ПЕГ-35 до розчину для зберігання запобігало холодному індукуванню пероксидного окиснення ліпідів та підтримувало життєздатність та функціональність гепатоцитів під час переохолодження [30, 38].

ПЕГ, який присутній у позаклітинному розчині, захищає культивовані ниркові епітеліальні клітини від пошкоджень, спричинених гіпотермією. Різні

за молекулярною масою ПЕГ (від 400 до 20 000 Да) знижували холодну індукцію загибелі клітин на 50% [22]. Лише ПЕГ-35 000 здатен повністю захистити клітини від некрозу. Механізм за допомогою якого ПЕГ запобігає набряку клітин, і, таким чином, підтримує життєздатність клітин, поки не з'ясований. Ефекти ПЕГ пов'язані також із збереженням форми клітин. Показано, що ПЕГ може зберігати нитку актину та морфологію мікротрубочок після тривалого зберігання в холоді [38]. На сьогодні не відомий мембранний рецептор для ПЕГ, отже, механізм дії ПЕГ залишається недостатньо вивченим. Однак дослідження поляризації флуоресценції дозволяють припустити, що ПЕГ може взаємодіяти з ліпідами в плазматичній мембрані і стабілізувати їх [35].

Модифікація Ca^{2+} -АТРази [42], очевидно, пов'язана з фізичними та хімічними параметрами розчину кріопротекторів, оскільки видалення ПЕГ із середовища призводить до відновлення його функціональних властивостей. Оборотноість інгібування Ca^{2+} -АТРази характерна для еритроцитів, які піддаються дії кріопротектору без замерзання, а також для тих, які були заморожені та розморожені в присутності ПЕГ-1500 [42]. Процеси заморожування/розморожування клітин у середовищі, що не містить кріопротекторів, не впливали на активність Ca^{2+} -АТРази, що свідчить про кріорезистентність мембраннопов'язаного ферменту.

Полімерний носій ВЕП-ГМА-ПЕГ та його використання. На кафедрі «Органічної хімії» Львівської політехніки здійснено синтез нового ряду біологічно толерантних поліетиленглікольвмісних олігомерних носіїв та нанорозмірних систем доставки антимікробних та протипухлинних препаратів в орган-мішень на основі олігомерів з бічними пероксидними та епоксидними групами [11]. Бінарні кополімери поєднують у своїй структурі пероксидні групи, здатні до утворення вільних радикалів у заданому температурному діапазоні та епоксидні групи, що забезпечують взаємодію з поліоксиетиленгліколями, спиртами, амінами та іншими сполуками, зокрема продуктами природного походження, які містять рухливий атом водню.

З метою створення розчинних у воді олігомерних носіїв, а також покращення проникності їхніх кон'югатів з ліками через клітинну мембрану, в молекули введено гідрофільний монозаміщений поліетиленгліколь (м-ПЕГ), молекулярною масою 750 г/моль.

Полімерний гребенеподібний ПЕГ-вмісний носій, є кополімером 2-трет-бутилперокси-2-метил-5-гексен-3-ін (ВЕП) і гліцидил метакрилату (ГМА), модифікованого монометиловим етером поліетиленгліколю (мПЕГ)-полі-(ВЕП-ГМА)-графт-мПЕГ [10-11].

Кополімери ВЕП-ГМА містять контрольовану кількість реакційно здатних пероксидних і епоксидних фрагментів, добре розчиняються у полярних органічних розчинниках, але є нерозчинними у воді, що обмежує їхнє використання як носіїв для лікарських препаратів.

Відомо, що амфифільні ПЕГ-вмісні полімери у водних розчинах утворюють міцелоподібні структури. Важливою для таких міцел є їх здатність солюбілізувати погано розчинні ліки, підвищуючи їх біосумісність. Окрім того, перебуваючи у кон'югованій міцелярній формі, лікарські речовини захищені

від можливих взаємодій з навколишнім біологічним середовищем, тому можуть довше перебувати у організмі, не втрачаючи стабільності, накопичуватись в органі-мішені, і не спричиняти небажаних побічних ефектів [40].

Застосування спеціальних носіїв для доставки лікарських препаратів у клітини-мішені може допомогти подолати цілу низку проблем, що виникають при лікуванні тяжких захворювань, у першу чергу ракових. Це – негативні наслідки неспецифічного впливу ліків на здорові клітини організму, низька чутливість ракових клітин до деяких протипухлинних препаратів, використаних у нетоксичній для організму дозі, резистентність клітин злоякісних пухлин до хіміотерапевтичних чинників і резистентність патогенних мікроорганізмів до антибіотиків. У роботі [12] досліджено ефективність застосування нової нанорозмірної системи доставки ліків у клітини пухлин, як чутливих, так і резистентних до дії протипухлинних препаратів, зокрема доксорубіцину.

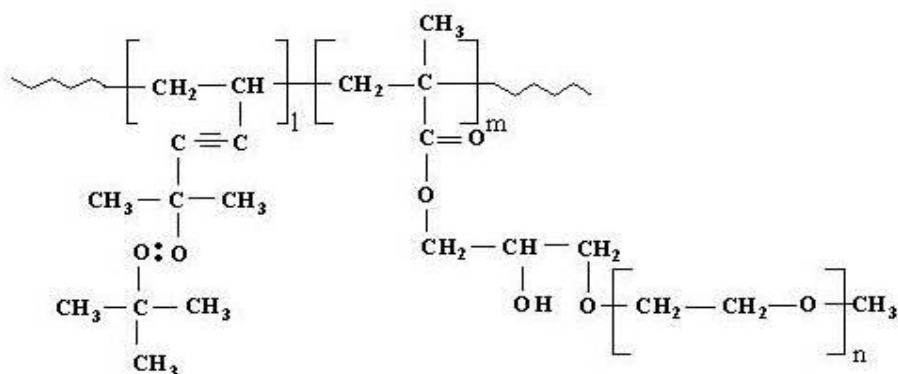


Рис. 2. Хімічна структура полімеру (VEP-GMA)-graft-mPEG [11].

Для цього використовували модифікований поліетиленгліколем полімерний носій VEP-GMA-graft-PEG, синтезований на кафедрі органічної хімії Національного університету “Львівська Політехніка” (рис. 2).

Показано, що доксорубіцин, іммобілізований на такому носії, значно сильніше, ніж вільний доксорубіцин, пригнічує проліферацію клітин лінії A549 карциноми легені людини, лінії HCT116 колоректальної карциноми людини, лінії MCF-7 та її резистентної до доксорубіцину сублінії MCF-7/ADR карциноми молочної залози людини. Застосування полімерного носія VEP-GMA-graft-PEG дало змогу знизити діючу дозу доксорубіцину щонайменше у 10 разів зі збереженням антинеопластичного ефекту цього препарату, що передбачає суттєве зменшення негативних побічних ефектів такої хіміотерапії [10]. Встановлено пришвидшене поглинання пухлинними клітинами доксорубіцину у складі транспортного комплексу з носієм, порівняно з поглинанням його вільної форми. Показано, що макропіноцитоз чи ендоцитоз не задіяні у поглинанні клітинами таких комплексів доксорубіцину з полімерним носієм.

Результати даного експерименту показали, що ні колхіцин, ні цитохалазин Б не впливають на інтенсивність поглинання комплексу доксорубіцину із полімерним носієм пухлинними клітинами лінії MCF-7. Звідси можна припустити, що полімерний компонент даного комплексу, що містить у своїй структурі ПЕГ, допомагає доксорубіцину ефективно долати таку біологічну

перешкоду, як плазматична мембрана клітини. Очевидно, така інкапсуляція робить доксорубіцин недоступним для мембранних транспортерів ABC, які забезпечують клітинам резистентність до різних ксенобіотиків, у т.ч. протипухлинних препаратів. Оскільки доксорубіцин у вільному стані майже не нагромаджувався пухлинними клітинами ліній A549 та MCF-7/ADR, на відміну від його суттєвого нагромадження в цих клітинах за дії на них комплексів доксорубіцину з полімерним носієм, можна вважати, що такий носій допомагає цьому препаратові долати наявну в даних клітинах систему, що забезпечує множинну резистентність до ліків.

Як висновок, одержані в роботі [10] результати свідчать про те, що доставка доксорубіцину в пухлинні клітини-мішені за допомогою синтезованих нанорозмірних полімерів класу AP із вбудованим у їхню структуру поліетиленгліколем, дає змогу суттєво (у 10 разів) знизити ефективну діючу концентрацію цього протипухлинного препарату зі збереженням його цитотоксичного ефекту. Отже, завдяки застосуванню таких носіїв можна значно знизити дозу протипухлинних препаратів, які характеризуються сильною побічною токсичністю для і без того ослабленого організму пацієнта, що піддається хіміотерапії. Полімерний носій VEP-GMA-graft-PEG був синтезований на основі олігомерних сполук. На цих носіях іммобілізовано протипухлинний препарат доксорубіцин, який широко використовують у клініці для хіміотерапії пацієнтів із раковими захворюваннями.

ПЕГ-вмісний наноносій A24PEG, за умов його доочеревинного введення, не має токсичного впливу на білих лабораторних щурів та білих лабораторних мишей [5]. На цій підставі вказаний полімерний наноносій можна віднести до 4-го класу токсичності (малотоксичні речовини). Раніше авторами роботи було продемонстровано високу ефективність доставки протипухлинних препаратів наноносієм A24PEG у злоякісні клітини мишей, що разом з результатами даного дослідження, вказує на перспективність його подальшого використання.

Однак, як показано Liu G. із співавторами [28] більшість олігомерів ПЕГ безпечні для ракових клітин шийки матки людини (HeLa) та клітинної лінії фібробластів, отриманих від мишей (L929). Винятком є триетиленгліколь, який є токсичним у високих концентраціях до клітин L929. З іншого боку, мономери на основі ПЕГ, включаючи полі(етиленгліколь) метиловий ефір акрилат(mPEGA) та полі(етиленгліколь) метилового ефіру метакрилату (mPEGMA), показали очевидну цитотоксичність.

На кафедрі біофізики та біоінформатики Львівського національного університету імені Івана Франка проведено дослідження впливу полімерного носія VEP-GMA-graft-PEG на зародках в'юна *Missgurnus fossilis* L. упродовж раннього ембріогенезу [1, 3, 6].

Досліджено вплив модифікованого поліетиленгліколем полімерного носія у концентрації 10^{-9} та 10^{-15} М на розвиток зародків і личинок в'юна упродовж 10 днів. Відмічено сповільнення розвитку на третю добу, що характеризується затримкою вилуплення личинок, за наявності у середовищі полімерного носія у концентрації 10^{-15} М. Однак на 10 добу досліду у личинок в'юна, що піддавались впливу полімерного носія, аномалій і дефектів розвитку не

виявлено [1]. Для встановлення токсичності носія проведено аналіз виживання зародків та личинок за наявності дослідного носія в середовищі інкубації упродовж 10 днів, достовірного токсичного впливу не встановлено.

Однак, отримані дані по впливу модифікованого поліетиленгліколем полімерного носія VEP-GMA-graft-PEG на активність Na^+ , K^+ -АТРази зародків [3] узгоджуються з інгібуванням активності Ca^{2+} -АТРази еритроцитів [42-43]. Встановлено, що вплив полімерного носія VEP-GMA-graft-PEG (у концентраціях 10^{-6} – 10^{-18} М) упродовж 6 годин розвитку зародків призводить до виражених змін активності Na^+ , K^+ -АТРази зародків у порівнянні з контролем на стадіях 64 бластомерів, 8 та 10 поділів.

Провівши апроксимацію змін активності Na^+ , K^+ -АТРази за впливу VEP-GMA-graft-PEG на стадії 10 поділу бластомерів за концентрації 1,5 ($R^2 = 0,75$) та 3 ($R^2 = 0,94$) мМ АТФ, встановлено нелінійну залежність кінетики цього ферменту, що свідчить про змішаний тип інгібування. Згідно проведеного однофакторного дисперсійного аналізу встановлено, що зміни активності Na^+ , K^+ -АТРази зародків зумовлені наявністю в середовищі досліджуваного полімерного носія.

Для всестороннього аналізу властивостей новосинтезованого VEP-GMA-graft-PEG досліджено його вплив на процеси пероксидного окиснення ліпідів у ранній період розвитку зародків в'юна [6]. Встановлено, що за дії досліджуваного носія у концентрації 10^{-9} М вміст малонового діальдегіду (вторинного продукту ПОЛ) достовірно збільшується, що свідчить про підвищення вільнорадикальних процесів у мембрані зародків. Як відомо, деякі наночастинки можуть мати видоспецефічні екотоксикологічні ефекти. Наприклад, у лабораторних умовах наночастинки флуоресцентного латексу, суспендовані у воді, адсорбуються та акумулюються практично в усіх органах *Oryzias latipes*, а також потрапляють у її ікру. Токсичність по відношенню до ікри та надходження в організм дорослих риб залежали від розміру частинок та зовнішніх факторів, наприклад, солоність води та рН [26]. Оскільки, за дії VEP-GMA-PEG у досліджуваних концентраціях вміст вторинних продуктів вільнорадикального окислення ліпідів достовірно зростає, це свідчить про посилення вільнорадикальних процесів у ПМ зародків. Ймовірно досліджуваний полімер здатен проникати крізь бластодерму і викликати захисну реакцію зародка шляхом інтенсифікації ПОЛ. Отримані дані узгоджуються з інгібуванням активності Na^+ , K^+ -АТРази зародків упродовж раннього ембріогенезу [3] та морфологічними змінами розвитку личинок в'юна [1].

Висновки

Таким чином, на основі літературних даних можна вважати перспективною розробку нових стабільних нанорозмірних систем доставки лікарських речовин в орган-мішень на основі ПЕГ, який має унікальні властивості та забезпечить новий підхід у профілактиці та лікуванні багатьох захворювань. І водночас дана стаття дозволяє оцінити цитотоксичність похідних ПЕГ, потенційну небезпеку "безпечних" біоматеріалів й пропонує

фахівцям корисні рекомендації щодо використання похідних ПЕГ у майбутніх біомедичних дослідженнях.

Література

1. Багдай А. Морфологічні аспекти впливу новосинтезованих полімерів на розвиток зародків та личинок в'юна упродовж раннього ембріогенезу / А. Багдай, Ю. Здвіжков, С. Мандзинець, М. Бура // Вісник Львівського університету. Сер. біол. 2014. Вип. 68. С. 69–77.
2. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / за ред. І.Я. Коцюмбаса. Львів, 2006. 359 с.
3. Здвіжков Ю.С. Вплив новосинтезованого поліетиленгліколевмісного носія на зміни активності Na^+ , K^+ -АТФ-ази зародків в'юна упродовж раннього ембріогенезу / Ю.С. Здвіжков, С.М. Мандзинець, А.О. Рябцева, М.В. Бура, О.С. Заїченко // Вісник Харків. ун-ту ім. В. Н. Каразіна. Серія Біофізичний Вісник 2013. Вип. 30 (2). С. 42–52.
4. Кобилінська Л.І. Дослідження біохімічних показників кардіотоксичної дії нових протипухлинних похідних 4-тіазолідинонів і доксорубіцину у комплексах із поліетиленгліколевмісним полімерним носієм у сироватці крові щурів / Л.І. Кобилінська, Д.Я. Гаврилюк, А.О. Рябцева [та ін.] // Укр. біохім. журн. № 3. 2014. Р. 813–823.
5. Кобилінська Л.І. Показники гострої токсичності ПЕГвмісного полімерного наноносія у білих лабораторних мишей і щурів / Л.І. Кобилінська, І.П. Патерега, А.О. Рябцева, Н.Є. Мітіна та інш. // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2014. №3,4. С. 43–48.
6. Мазур В. Процеси перекисного окиснення ліпідів у зародках в'юна за дії похідного поліетиленгліколю / В. Мазур, Ю. Здвіжков, С. Мандзинець, М. Бура, О. Заїченко // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. 2017. Вип. 76. С. 15–22.
7. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических средств / Е.В. Арзамасцев, Т.А. Гуськова, И.В. Березовская [и др.] // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2000. С.18–26.
8. Нанолікарства. Концепції доставки лікарств в нанонауку / гл. ред. А. Лампрехт. М.: Научный мир, 2010. 232 с.
9. Переводчикова Н.І. Современные возможности химиотерапии. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Москва: Практ мед, 2005: 26–32.
10. Рябцева А. Нанорозмірні системи доставки протиракових препаратів, іммобілізованих на поліетиленгліколевмісному полімерному носії / А. Рябцева, Н. Мітіна, Д. Гаврилюк та ін. // Вісник Нац. ун-ту "Львів. політехніка". 2012. № 726. С. 377–383.
11. Рябцева А. Поліетиленгліколевмісні олігомерні носії та нанорозмірні системи доставки антимікробних речовин на їх основі / А. Рябцева, Ю. Остапчук, Н. Мітіна та ін. // Вісник Нац. ун-ту "Львів. політехніка". 2011. № 700. С. 367–373.
12. Сеньків Ю. Іммобілізація доксорубіцину на олігоелектролітному полімерному носії ВЕП-ГМА-ПЕГ підвищує швидкість надходження цього протипухлинного препарату в ракові клітини та ефективність його цитотоксичної дії / Сеньків Ю., Рябцева А., Хеффетер. П. та ін. // Біологічні Студії. 2012. Т. 6. № 2. С. 5–16.
13. Чехун В.Ф. Современные взгляды на механизмы формирования лекарственной устойчивости опухолей / В.Ф. Чехун, Ю.В. Шишова // Онкология. 2000. Т. 2 (1–2). С. 11–15.
14. Barry R. L. PEG as a tool to gain insight into membrane fusion / R. L. Barry // Eur. Biophys. J. 2007. Vol. 36. № 4-5. P. 315–326.
15. Belous A.M., Grishchenko V.I. Cryobiology. // K. Science. Dumka. 1994: 432 p. [in Russian].
16. Bunkera A. Poly(ethylene glycol) in drug delivery, why does it work, and can we do better? All atom molecular dynamics simulation provides some answers / A. Bunkera // Physics Procedia. 2012. Vol. 34. P. 24–33.

17. Buse J. Properties, engineering and applications of lipid-based nanoparticle drug-delivery systems: current research and advances / J. Buse, A. El-Aneed // *Nanomedicine (Lond)*. – 2010. – Vol. 5, № 8. – P. 1237–1260.
18. Cathy E. Physicochemical Properties of Poly(Ethylene Glycol) Brushes on their Binding to Cells // E. McNamee Cathy, Y. Shinpei, H. Ko // *Biophys. J.* 2007. Vol. 93. P. 324–334.
19. Deshan Yu. Cellular penetration and localization of polyethylene glycol / Yu. Deshan, Z. Yan, H. Yun, Qiuxia Z., Ming-Ching H., P. Ping // *Proc. Amer Assoc. Cancer Res.* 2004. Vol. 45. P. 644.
20. Dilnawaz F, Singh A, Mohanty C, Sahoo S Dual drug loaded superparamagnetic iron oxide nanoparticles for targeted cancer therapy // *Biomaterials*. 2010. № 31. P. 3694–3706. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01343.x.
21. Duncan R. Tumour targeting by enhanced permeability and retention (EPR) effect / R. Duncan, Y.-N. Sat // *Annals Oncology*. 1998. Vol. 9. P. 39.
22. Dutheil D. Protective effect of PEG 35,000 Da on renal cells: paradoxical activation of JNK signaling pathway during cold storage / D. Dutheil, I. Rioja-Pastor, C. Tallineau et al. // *Am. J. Transplant.* 2006. Vol. 6. P. 1529–1540.
23. Heffeter P. Nanoformulation Improves Activity of the (pre)Clinical Anticancer Ruthenium Complex KP1019 / P. Heffeter, A. Riabtseva, Y. Senkiv [et al.] // *J. Biomed. Nanotechnol.* 2013. Vol. 9. P. 1–8.
24. Ivanov L.V. Investigation of the membrane integrity of human erythrocytes at low temperatures using spin probes Ivanov / L.V., Gavrilova I.I., Moiseyev V.A. // *Cryo-Lettes*. 1981. Vol. 2. P. 197.
25. Jin S. E. Multiscale observation of biological interactions of nanocarriers: from nano to macro / S. E. Jin, J. W. Bae, S. Hong // *Microsc. Res. Tech.* 2010. Vol. 73, № 9. P. 813–823.
26. Lee W.-M. Effect of fluorescent silica nanoparticles in embryo and larva of *Oryzias latipes*: Sonic effect in nanoparticle dispersion / W.-M. Lee, S.-W. Ha, C.-Y. Yang, J.-K. Lee, Y.-J. An // *Chemosphere*. 2011. Vol. 82. P. 451–459.
27. Li Y. Nanoparticles bearing polyethyleneglycol-coupled transferring as gene carriers: preparation and in vitro evaluation / Y. Li, M. Ogris, E. Wagner [et al.] // *Int. J. Pharm.* 2003. Vol. 259. P. 93–101.
28. Liua G. Cytotoxicity study of polyethylene glycol derivatives / G. Liua, Y. Liab, L. Yangd, Y. Weia et al. // *RSC Adv*. 2017. Vol.7. P. 18252–18259. DOI: 10.1039/C7RA00861A
29. Maeda H. Macromolecular therapeutics in cancer treatment: The EPR effect and beyond / H.Maeda // *J. Control. Release*. 2012. Vol. 164. № 2. P. 138–144.
30. Marsh D.C. Hypothermic preservation of hepatocytes. Role of cell swelling / D.C. Marsh, S.L. Lindell, L.E. Fox, F.O. Belzer, J.H-. Southard // *Cryobiology*. 1989. Vol. 26. P. 524–534.
31. Matsumura Y. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumorotropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs / Y. Matsumura, H. Maeda // *Cancer Research*. 1986. Vol. 46. № 12. Part 1. P. 6387–6392.
32. Mishra P. PEGylation in anticancer therapy: An overview / P. Mishra, B. Nayak, R.K. Dey // *Asian J. Pharm. Sciences*. 2016. Vol.11. P. 337–348.
33. Nikitin I.G. Clinical pharmacology. Pegylated drugs: Current State of the Problem and Prospects / I.G. Nikitin, I.E. Baikova, L.M. Gogova // *Medicine*. 2005. No. 2. P.1-18. [in Russian].
34. Nygren P. Overview of the clinical efficacy of investigational anticancer drugs. / P. Nygren, R. Larsson // *J. Int. Med*. 2003. Vol. 53 (2). P. 46–75.
35. Ohno H, Sakai T, Tsuchida E, et al. Interaction of human erythrocyte ghosts or liposomes with polyethylene glycol detected by fluorescence polarization. *Biochem Biophys Res Commun*. 1981;102:426–431. doi: 10.1016/0006-291X(81)91538-2.

36. Riabtseva A. Structural and Colloidal-Chemical Characteristics of Nanosized Drug Delivery Systems Based on Pegylated Comb-like Carriers / A. Riabtseva, N. Mitina, N. Boiko [et al.] // *Chemistry and Chem. Technol.* 2012. Vol. 6, №3. P. 291–295.
37. Shashwat S. B. Poly(ethylene glycol)-Prodrug Conjugates: Concept, Design, and Applications / S. B. Shashwat, N. Aher, R. K. J. Patil // *J. Drug Deliv.* 2012. P. 17.
38. Stefanovich P. Effects of hypothermia on the function, membrane integrity, and cytoskeletal structure of hepatocytes / P. Stefanovich, R.M. Ezzell, S.J. Sheehan et al. // *Cryobiology.* 1995. Vol. 32. P. 389–403. doi: 10.1006/cryo.1995.1039.
39. Vasey P. A. Phase I clinical and pharmacokinetic study of PK1 [N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymer doxorubicin]: first member of a new class of chemotherapeutic agents-drug-polymer conjugates / P. A. Vasey, S.B. Kaye, R. Morrison et al. // *Clin. Cancer Res.* 1999. Vol. 5. № 1. P. 83–94.
40. Yin F. SiRNA delivery with PEGylated graphene oxide nanosheets for combined photothermal and genetherapy for pancreatic cancer / Yin F., Hu K., Chen Y., Yu M. et al. // *Theranostics.* 2017. Vol. 7 (5). P. 1133. <http://dx.doi.org/10.7150/thno.17841>
41. Zemlianskykh N. G. Modification of erythrocyte membrane proteins by polyethylene glycol 1500 / N.G. Zemlianskykh, L.A. Babichuk // *Biotechnologia Acta.* 2016. Vol. 9, № 5. C. 54–63.
42. Zemlianskykh N.G. Changes in erythrocyte Ca²⁺-ATPase activity under PEG-1500 and low temperature influence / N.G. Zemlianskykh, L.A. Babichuk // *Tsitologiya.* 2016. Vol.58 (12). P. 964–970.
43. Zhang J. Polymeric nano-assemblies as emerging delivery carriers for therapeutic applications: a review of recent patents / J. Zhang, S. Li, X. Li // *Recent Pat Nanotechnol.* 2009. Vol. 3, № 3. P. 225–231.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ АКТИВНОСТІ ДЕАЛКОГОЛІЗОВАНОГО СПИРТОВО-ВОДНОГО ЕКСТРАКТУ ЛЕПЕХИ ЗВИЧАЙНОЇ (*Acorus calamus* L.)

Деримедвідь Л. В., Коранг Л. А.

Удосконалення терапії захворювань органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є актуальною проблемою сьогодення. Патології ШКТ характеризуються широкою розповсюдженістю, хронічним перебігом із сезонними загостреннями, високою коморбідністю з патологіями інших органів та систем, наявністю низки неспецифічних симптомів, які ускладнюють диференційну постановку діагнозу [11, 12]. Наразі в Україні за даними статистичної служби більше 2/3 населення страждає на функціональні та хронічні хвороби з боку ШКТ [6].

Одним з можливих напрямків удосконалення терапії органів ШКТ, зокрема пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, є застосування лікарських засобів (ЛЗ) природного походження. Вони діють комплексно, забезпечуючи високу ефективність особливо при хронічних захворюваннях. Також, ЛЗ природного походження характеризуються високою безпекою, політропним механізмом дії, що дозволяє уникнути необґрунтованої поліпрагмазії. До того ж, ЛЗ природного походження притаманний загальнооздоровлюючий вплив на організм [9].

Однією з традиційних для гастроентерології рослин є лепеха звичайна (*Acorus calamus* L.). Проте, починаючи з 90х років минулого століття спостерігається значне зменшення заростей рослини, що пов'язане, з одного боку, із осушенням заболочених земель, виснаженням запасів в наслідок неконтрольованої заготівлі кореневищ. Саме тому усесторонні дослідження надземної частини рослини є досить актуальними, адже, на відміну від заготівлі кореневищ, використання листя лепехи звичайної не несе значної шкоди популяції виду і зберігає можливість розмноження виду, адже лепеха розмножується виключно вегетативним способом.

На кафедрі ботаніки НФаУ під керівництвом професора Т. М. Гонтової був отриманий рідкий спирто-водний екстракт листя лепехи звичайної [7]. Шляхом упарювання рідкого екстракту на роторному упарювачу отримували деалкоголізований екстракт листя лепехи звичайної (ДЕЛЛ). В наших попередніх дослідженнях встановлено наявність протизапальної, нейротропної та антиоксидантної дії у цього екстракту [4, 8].

Метою дослідження стало встановлення противиразкової активності ДЕЛЛ.

Матеріали та методи. Модельну ПВШДК відтворюють шляхом одноразового внутрішньошлункового введення комбінації 80% етанолу (0,6 мл на 100,0 маси тварини) та преднізолону (20 мг/кг) щурам [1]. *Етанол* є аліментарною гастротоксичною речовиною, що викликає дегідратацію та коагуляцію слизової оболонки шлунка (СОШ) та її некроз. Крім того, етанол спричиняє розвиток оксидативного стресу. Останній, як відомо, є одним із чинників розвитку патології шлунково-кишкового тракту [13]. *Преднізолон* є

глюкокортикоїдним гормоном, що потенціює ульцерогенну дію етанолу. У високих дозах преднізолон викликає порушення пластичного та енергетичного обміну, трофіки СОШ та її репарації. Механізм пошкоджувальної дії преднізолону на СОШ полягає у пригніченні активності фосфоліпази та синтезу простагландинів. До того ж, етанол та преднізолон метаболізуються за участю одного і того ж ферменту – 3-ізоформи алкогольдегідрогенази. У результаті синергізму ульцерогенного ефекту сила пошкоджувальної дії міцного алкоголю на СОШ зростає у десятки разів [2]. Комбінацію препаратів вводять щурам після 24 год голодування (вільний доступ до води). Через добу після введення комбінації алкоголь+преднізолон тварин піддають евтаназії із подальшим дослідженням СОШ [1].

ДЕЛЛ вводили внутрішньошлунково профілактично 1 раз на день у дозі 1 мл/кг протягом 3 днів до відтворення патології.

За препарат порівняння обрано ранітидин («Ранітидин-Здоров'я», таб. 0,15 № 20). Вводили референс-препарат внутрішньошлунково у дозі 20 мг/кг у аналогічному режимі [1].

Дослідні тварини були розділені на IV групи по 6 тварин в кожній: I – інтактний контроль (ІК); II – контрольна патологія (КП); III – ранітидин; IV – ДЕЛЛ.

На момент введення суміші етанол+преднізолон та через 24 год оцінювали загальний стан тварин: стан шкіри та шерсті, колір слизових оболонок, реакцію на світло та звукові подразники, орієнтовні, харчові рефлекси тощо.

Через 24 год після відтворення контрольної патології щурів евтанували, вилучали шлунки, розрізали за великою кривизною, промивали фізіологічним розчином, проводили макроскопічний огляд СОШ [1]. Оцінювали показники шлунка, кишечника і СОШ: наявність/відсутність здуття, геморагій, гіперемії, набряку, порушень складчастості.

Дослідження проводили на базі Навчально-наукового тренінгового центру медико-біологічних досліджень Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ. Під час експерименту тварини знаходилися у віварії тренінгового центру НФаУ за температури повітря 20-22 С, природного світлового режиму «день-ніч», у стандартних клітках, на стандартному харчовому раціоні [1].

Результати оброблено статистично з використанням t-критерію Стьюдента за нормального розподілу, χ^2 -критерію Манна-Уїтні за його відсутності, кутового перетворення Фішера ϕ – при урахуванні в альтернативній формі (наявність/відсутність ознаки).

Результати та їх обговорення. Серед тварин групи ІК спостерігали нормальну рефлекторну збудливість, задовільний стан шерсті та шкіри, слизові оболонки нормального кольору та ступеню зволоженості. Усі тварини нормально реагували на світлові та звукові подразники. Загибелі тварин групи ІК не спостерігалося. Макроскопічний огляд СОШ вказав на відсутність геморагій, гіперемії, набряку, виразок. Здуття шлунку та кишечника не спостерігали (табл. 1).

Через 24 год після моделювання експериментальної ПВДД у 5 із 6 тварин (83,33%) контрольної патології відмічено загальмованість та загальну слабкість, пілоерекцію різного ступеню, сухість слизових оболонок та відсутність харчової поведінки. У 1 тварини групи КП (16,67%) стан був наближеним до характерного тваринам фізіологічної норми. Гіперемія СОШ виявлено в усіх тварин контрольної патології (100%), геморагії з лейкоцитарним інфільтратом – у 5 (83,33%), геморагії без лейкоцитарного інфільтрату – у 1 (16,67%), порушення складчастості СОШ – у 5 (83,33%), здуття шлунка – у 5 тварин (83,33%), кишкового – у 5 (83,33%).

Таблиця 1
Виразність загальноклінічних симптомів ураження ШКТ

| Клінічна ознака | Експериментальна група, доза, n | | | |
|---|---------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------|
| | ІК, n=6 | КП, n=6 | Ранітидин 20 мг/кг, n=6 | ДЕЛЛ, 1 мл/кг, n=6 |
| Здуття шлунка | 0/6 [0%] | 5/6* [83,33%] | 3/3 [50%] | 0/6** [0%] |
| Здуття кишечника | 0/6 [0%] | 5/6* [83,33%] | 3/3 [50%] | 1/6** [13,33%] |
| Гіперемія | 0/6 [0%] | 6/6* [100%] | 3/6** [50%] | 4/6 [66,7%] |
| Набряк | 0/6 [0%] | 6/6* [100%] | 3/6** [50%] | 4/6 [66,7%] |
| Порушення складчастості СОШ | 0/6 [0%] | 5/6* [83,33%] | 2/6 [33,3%] | 1/6** [13,33%] |
| Геморагії без лейкоцитарного інфільтрату | 0/6 [0%] | 1/6 [16,67%] | 2/6 [33,3%] | 1/6 [13,33%] |
| Геморагії лейкоцитарним інфільтратом ³ | 0/6 [0%] | 5/6* [83,33%] | 0/6** [0%] | 0/6** [0%] |

Примітка. статистично значущі відмінності ($p < 0,05$): * – із групою ІК; ** – із групою КП; *** – із групою ранітидину. У квадратних дужках – значення показника у %. ІК – інтактний контроль, КП – контрольна патологія, СОШ – слизова оболонка шлунка, n – число тварин у групі.

Профілактичне введення препарату порівняння ранітидину характеризувалося зменшення кількості тварин з усіма клінічними ознаками контрольної патології (табл. 1). Більшість тварин групи ранітидину (85,7%) мали нормальний вигляд, задовільний стан шкіри та слизових оболонок, шерсті. Рефлекторна активність знаходилися у межах норми. Тільки у 14,3% тварин відмічено незначну пілоерекцію та знижені харчові рефлекси.

Застосування ДЕЛЛ в профілактичному режимі на тлі експериментальної ПВДД сприяло достовірному попередженню розвитку всіх досліджуваних клінічних проявів. За деякими показниками (набряк, гіперемія СОШ) досліджуваний екстракт дещо поступався ранітидину, але за показниками здуття шлунка, здуття кишечника перевищував ефект останнього.

Усі щури, яким вводили ДЕЛЛ характеризувалися задовільним станом, рефлексії були у нормі.

Таким чином, досліджуваний делкогोलізований рідкий спиртово-водний екстракт листя лепехи звичайної за профілактичного внутрішньошлункового введення у дозі 1,0 мл/кг чинить помірний противиразковий ефект на моделі моделі спирто-преднізолонової виразки у щурів.

Література

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред.: член-кор. АМН України О. В. Стефанова. К.: "Видавничий дім "Авіцена", 2001. 528 с.
2. Зупанець І. А., Яковлева Л. В., Прописнова В. В. Обґрунтування використання комбінації етанол-преднізолон у скринінгу гастропротекторів / *Клінічна фармація*. 1998. Т. 2, № 3. С. 29-33.
3. Коранг Л. А., Деримедвідь Л. В. Антиексудативні властивості рідкого спиртово-водного екстракту листя айру звичайного (*Acorus calamus L.*) / *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2019, № 4. С.263-269.
4. Коранг Л. А., Деримедвідь Л. В. Вплив спирто-водних екстрактів з листя лепехи звичайної (*Acorus calamus L.*) на показники окисного стресу за умов парацетамового гепатиту в щурів. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації* : мат. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 22-23 жовтня 2019 р. / редкол. : А. А. Котвіцька та ін. Х. : Вид-во НФаУ, 2019. С. 272.
5. Оболонцева Г. В., Яковлева Л. В., Брюзгинова Л. П. Методические рекомендации по экспериментальному изучению новых противоязвенных препаратов /– К.: Фармакологический комитет МЗ Украины, 1995. 16 с.
6. Профілактика захворювань шлунково-кишкового тракту. Режим доступу: <http://health.zp.ua/news-events-2/842-profilaktyka-zakhvoriuvan-shlunkovo-kyshkovoho-traktu> [Дата звернення 02.03.2020].
7. Спосіб одержання лікувально-профілактичного засобу на основі рослинної сировини з протизапальною дією / Яременко М. С., Гонтова Т. М., Коранг Л. А., Деримедвідь Л. В. Пат. на корисну модель № 118526 Україна. МПК (2006.01) А61К 36/882; заявник та патентовласник Національний фармацевтичний університет. № у 201906408; заявл. 10.06.2019; опубл. 25.11.2019.
8. Derymedvid L. V., Korang L. A., Tsyvunin V. V. The experimental study of psychotropic and neurotropic properties of *Acorus calamus* leaves / *Клінічна фармація*. 2019. Том 23, № 4. С. 10-16. <https://doi.org/10.24959/cphj.19.1511>
9. Herbal Remedies: Throwing Off Phenotype Prediction-A Culprit for Pharmacogenomic-Guided Drug Therapy and Drug Safety. Dandara C, Thomford N. E, Bapiro T. E. *Clin Pharmacol Ther.* 2019 Aug;106(2):302-304. doi: 10.1002/cpt.1509. Epub 2019 Jun 27.
10. Phytotherapeutic medicines: reality or myth? / Lopes CMC, Lima SMRR, Veiga ECA, Soares-Jr JM, Baracat EC. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2019 Mar;65(3):292-294. doi: 10.1590/1806-9282.65.3.292.
11. Role of gastrointestinal endoscopy in the screening of digestive tract cancers in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement / Săftoiu A, Hassan C, Areia M et al. *Endoscopy*. 2020 Feb 12. doi: 10.1055/a-1104-5245.
12. Suciu A, Popa SL, Dumitrascu DL. Upper Gastrointestinal Sensitization And Symptom Generation. *J Med Life*. 2019 Oct-Dec;12(4):316-321. doi: 10.25122/jml-2019-0111.
13. Suzuki H, Matsuzaki J, Hibi T. Ghrelin and oxidative stress in gastrointestinal tract.// *J Clin Biochem Nutr*. 2011;48:122–125. doi: : 10.3164/jcfn.10-16GFR

ПАТОГЕНЕЗ НАБУТИХ ДИСКОЛОРАЦІЙ ЕМАЛІ ВІТАЛЬНИХ ЗУБІВ ТА ЇХ МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ

Довганик В.В.¹, Синиця В.В.¹, Гриновець В.С.¹

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м Львів, Україна

Зміна забарвлення твердих тканин зуба (дисколорація) може бути спричинена дією чинників ендо- або екзогенного походження. Досліджуючи процеси виникнення дисколорації, Ericson Н.М. та інші науковці [2, 9, 12] з'ясували, що процес з'єднання з поверхнею зуба різноманітних чинників відіграє основну роль у виникненні зовнішнього забарвлення. Це може бути спричинено різними механізмами (силами Ван-дер-Ваальса, міжіонною взаємодією, водневим зв'язком, ліпофобною та ліпофільною взаємодією), що зумовлюють адсорбцію або хемосорбцію [2]. Схематичне зображення набуття від'ємного заряду поверхнею емалі наведено на рис.1.

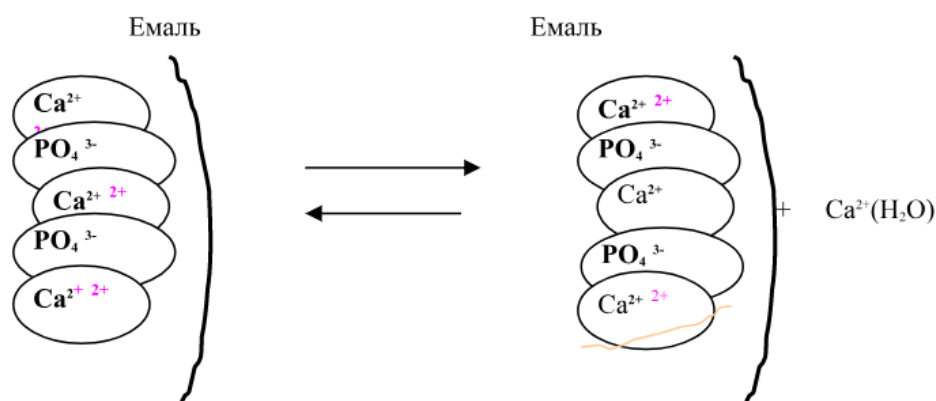


Рис.1. Механізм набуття від'ємного заряду поверхнею емалі

Розглядаючи процес хемосорбції, слід зауважити, що до складу кристалічної решітки ГА емалі входять атоми кальцію і фосфору. Внаслідок електролітичної дисоціації слаблорозчинного кристалічного фосфату кальцію, добуток розчинності якого становить $2,0 \times 10^{-29}$, частина його аніонів та катіонів переходить у ротову рідину відповідно до показника добутку розчинності. Оскільки іони кальцію слабше зв'язані з кристалічною решіткою, емаль втрачає більшу їх кількість, ніж це відповідає стехіометричним обчислюванням за формулою $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Це призводить до набуття поверхнею емалі від'ємного заряду. Vogel R.I. та інші науковці [13] дослідили, що пептидні ланцюги білків – прехромогенів, які містяться у ротовій рідині, можуть мати позитивно заряджені аміногрупи (лізин, гістидин), або гуанідино-групу (аргінін). Взаємодія цих позитивно заряджених білків з від'ємно зарядженою поверхнею зуба і спричиняє хемосорбцію (рис.2).

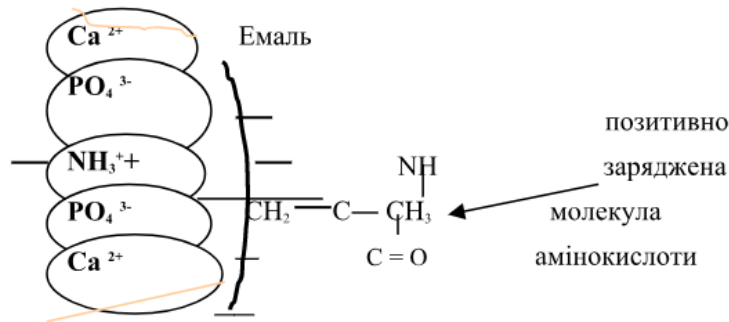


Рис. 2. Процес хемосорбції між позитивно зарядженими амінокислотами та від'ємно зарядженою поверхнею зуба

Протеїни, які містять амінокислоти з двома карбоксильними групами (аспарагінова та глютамінова кислоти), також можуть взаємодіяти з фосфатом кальцію. При цьому протеїни слини, зв'язуючись з кристалічною решіткою емалі, утворюють хейлатні “кальцієві містки” [10, 12].

Інші аміно- і карбоксильні групи протеїнів слини, які не прореагували з фосфатом кальцію, можуть взаємодіяти з молекулами хромогенів та прехромогенів, що знаходяться у ротовій рідині. Протеїни, які зафіксувалися на поверхні емалі, здатні також адсорбувати таніни, що містяться у рослинних продуктах. Такі сполуки за природою є прехромогенами і при окисленні дають темне забарвлення. З'єднанням цих речовин можуть слугувати іони магнію з утворенням зв'язку між карбоксил-іоном і фенольними гідроксилами танінів. Вони також можуть утворювати водневі зв'язки з пептидними групами та вільними аміногрупами.

При з'ясуванні механізмів дисколорації зубів великого значення набуває явище адгезії. Прикладом може слугувати прикріплення до поверхні зуба бактерій. Це є селективний процес, який спрямовується фізичними силами [10, 14], які діють на далекій відстані (електростатичні та гідрофобні сили).

Наведені аспекти взаємодій хімічних чинників з поверхнею зуба дозволяють поділити прямі дисколорати на певні класи, залежно від їхнього початкового колориметричного стану та хімізму дисколорації.

Дисколорати типу А (хромогени їжі, напоїв тощо) викликають дентальне забарвлення, відповідно до свого кольору внаслідок присутності кон'югованих подвійних зв'язків. Вони, як це вже описано, взаємодіють з поверхнею зуба за механізмом іонного обміну.

Дисколорати типу В призводять до зміни дентального забарвлення при з'єднанні пігментних чинників із пелікулою, або поверхнею зуба, з наступною зміною початкового кольору хромогену. Зміни забарвлення можуть відбуватися внаслідок хімічної модифікації пелікулярних протеїнів, наприклад: денатурація внаслідок дії кислот або детергентів. До цього типу дисколорації відносять і зміни кольору поверхні зуба внаслідок адгезії бактерій до пелікули [2]. Окрім цього дисколорації, спричинені хромогенами (тип А) мають здатність з часом темніти і таким чином викликати забарвлення, яке спричиняють дисколорати типу В (наприклад, потемніння апроксимальних поверхонь зуба). Проте,

виникнення дисколорації не обмежується тільки поверхнею емалі коронки зуба. Значна кількість змін кольору зубів спричиняється впливом певних чинників на дентин, а подеколи й на цемент зуба [2].

Матеріали та методи. Проаналізувавши літературні та патентні джерела, а також результати власних досліджень, ми запропонували способи вибілювання зубів запропонованими медикаментними композиціями на основі пероксиду карбаміду [7], які містять недорогі і доступні компоненти вітчизняного виробництва. Медикаментна композиція для клінічного вибілювання зубів [4, 7] містить наступні компоненти (концентрації виражено у мас., %): пероксиду карбамід – 30, гліцерин – 37, вінілін – 18, аеросил – 10, кверцетин – 4, тринатрійетилендіамінтетраацетат – 1; а для вибілювання зубів у домашніх умовах застосовували композицію такого складу: пероксиду карбамід – 15, гліцерин – 46, вінілін – 22, аеросил – 12, кверцетин – 4, тринатрійетилендіамінтетраацетат – 1. Під час виготовлення лікарських засобів використовували лише дозволені до застосування МОЗ України діючі субстанції, які відповідають вимогам, визначеними нормативно-технічними документами, згідно п.1.6.-1.10. наказу МОЗ України № 626 від 15.12.2004 р. У цих лікувальних композиціях усі середники сумісні між собою та їх зіставлення підібрано згідно з тими концентраціями, в яких ці препарати прийнято використовувати у фармакопеї [5]. На відміну від більшості вибілювальних систем, пропоновані мають рН 6,8-7,1, що запобігає демінералізації поверхневого шару емалі. Вибілювальний засіб зберігали впродовж 20 діб у світлонепроникному упакованні.

Розчин ПК є нестійким і, нанесений на поверхню зуба, він розпадається на ПВ (що становить до 30% від маси ПК) і карбамід (70%). При подальшому розпаді ПВ утворюється вода і кисень, а карбамід, відтак, розпадається на амоніак і двоокис вуглецю. Ці молекулярні сполуки вільно проникають у емаль завдяки відносно малій молекулярній масі (для ПВ вона становить 34 г/моль, а для карбаміду – 60 г/моль). Одним із продуктів розпаду ПК є вільні гідроксильні радикали, що можуть інактивувати ферменти, змінювати структуру макромолекул і, отже, порушувати клітини та внутрішньоклітинні органели. Тому необхідною умовою при створенні вибілювальних медикаментних композицій є залучення до їх складу антиоксидантного препарату, що запобігає шкідливому впливу високоактивних гідроксильних радикалів, захищаючи функціональні групи білків та інших біоактивних молекул органів і тканин порожнини рота. Для цього у пропоновані вибілювальні композиції залучено кверцетин – медикамент з антиоксидантною дією [5, 8].

Також слід зазначити, що карбамід (H_2NCONH_2) нейтралізує кислоти (насамперед молочну), які продукують мікроорганізми зубної бляшки. Цей процес відбувається внаслідок розщеплення карбаміду ферментом уреазою, з утворенням вуглекислого газу (CO_2) і аміаку (NH_3). Оскільки NH_3 має лужне середовище, то він нейтралізує кислоту. Наявність у складі композиції аеросилу, який є кремнієвим сорбентом [5], пролонгує дію активного компонента – ПК та поступове його видалення з медикаментної форми. Вінілін

[5] – відомий своєю протизапальною, обволікальною та регенераційною діями – ми ввели у лікарську форму для зменшення подразнювального впливу ПК на ясна. Як стабілізатор, що запобігає каталітичному розпаду ПК, до складу вибілювальної композиції введено тринатрій ЕДТА [7].

Для визначення ефективності та безпечності застосування медикаментних композицій на емаль проведено лабораторно-експериментальні дослідження методів вибілювання зубів препаратами, які містять 15% і 30% ПК, а також комплекс спеціальних методів дослідження, а саме: ІЧ-спектроскопія емалі дослідних зубів [1, 6], прижиттєве вивчення поверхні емалі зубів методом реплік у СЕМ [11]. Із приводу естетичних вад кольору фронтальної групи зубів обстежено 269 осіб віком від 17 до 55 років. Проте, зважаючи на вимоги дослідження [3], для проведення медикаментного лікування дисколорації вітальних зубів обрано 117 осіб віком від 20 до 49 років. Серед них 56,41% (66) становили жінки, а 43,59% (51) – чоловіки. Визначення колориметричного стану зубів пацієнта проводили на підставі їх візуального порівняння до стандартної шкали кольору штучних зубів VITAPAN 3D-MASTER® перед курсом вибілювання зубів, протягом вибілювання та після його закінчення. Діагноз патологічного процесу і споріднених проблем вітальних зубів (наявність темного забарвлення коронкової частини зуба) визначали за міжнародною класифікацією стоматологічних хвороб на підставі МКХ-10. Результати клінічного розподілу пацієнтів наведено у табл.1.

Таблиця 1.

Поділ пацієнтів за клінічним діагнозом

| Вік, роки | Діагноз | | | | | | | | Разом | |
|--------------|---|-------|-------|-------|--|-------|-------|-------|-------|-------|
| | Виражене забарвлення зубів (код K00.8) | | | | Постнатальна гіпоплазія (код K00.4) | | | | | |
| | Чоловіки | | Жінки | | Чоловіки | | Жінки | | абс. | % |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | | |
| 20-24 | 3 | 8,33 | 7 | 15,22 | 5 | 33,33 | 5 | 25,0 | 20 | 17,09 |
| 25-29 | 5 | 13,89 | 6 | 13,04 | 3 | 20,0 | 7 | 35,0 | 21 | 17,95 |
| 30-34 | 10 | 27,78 | 12 | 26,09 | 4 | 26,67 | 5 | 25,0 | 31 | 26,5 |
| 35-39 | 5 | 13,89 | 7 | 15,22 | 3 | 20,0 | 3 | 15,0 | 18 | 15,38 |
| 40-44 | 6 | 16,67 | 9 | 19,57 | - | - | - | - | 15 | 12,82 |
| 45-49 | 7 | 19,44 | 5 | 10,87 | - | - | - | - | 12 | 10,26 |
| Разом | 36 | 30,77 | 46 | 41,44 | 15 | 12,82 | 20 | 17,09 | 117 | 100 |

Результати та їх обговорення. Клінічному застосуванню способів вибілювання зубів передували лабораторно-експериментальні дослідження розпрацьованих медикаментних композицій. Для цього досліджували емаль 150 інтактних зубів, що були видалені за ортодонтичними показаннями в осіб віком 18-35 років. Як свідчать результати досліджень *in vitro*, вибілювальні медикаментні композиції на основі ПК є ефективним засобом для усунення темного забарвлення твердих тканин зуба, і набуття ними світліших кольорів (1M₁-1M₂). Проте, при виборі концентрації вибілювального препарату і способу

Його застосування слід зважати на початковий колориметричний стан зубів, нпр., забарвлення зубів, які відповідають кольору 5M₅₋₄, 4M₅₋₃, 3M₃, ефективніше усувати клінічним вибілюванням зубів 30% препаратом ПК. Середня кількість сеансів становить 7-8 відвідувань. Якщо колір зубів відповідає світлішій гамі кольорів (5M₂₋₁, 4M₂₋₁, 3M₂₋₁), достатнім є застосування медикаментної композиції з 15% вмістом ПК впродовж 10 сеансів вибілювання в домашніх умовах. Незалежно від концентрації препарату, отриманий колір зубів є стабільним. Це підтверджено результатами дослідження, проведеними через 1 і 6 місяців після останньої процедури вибілювання зубів препаратами ПК.

Результати дослідження впливу вибілювальних препаратів на органічний і мінеральний матрикс емалі методом ІЧ-спектроскопії свідчать про відсутність істотних змін дослідної тканини, які б вказували на процеси демінералізації або деструктуризації. Зміна кольору твердих тканин зуба, на нашу думку, може відбуватися внаслідок руйнування вуглецевих зв'язків СН- і NH-груп ($p < 0,05$), а зменшення гідроксильних груп ($p < 0,01$) впливає на показники осмотичного тиску та плин емалевого ліквору. Під час сеансів вибілювання зубів у пацієнтів це може виявлятися неприємним відчуттям у зубах. Окрім того, в емалі вибілених зубів було визначено вірогідне зменшення розчинних форм фосфатів ($p < 0,05$).

Аналіз впливу ремінералізувальної терапії на показники валентних угруповань органічного і мінерального матриксу емалі вибілених зубів свідчать про залучення іонів Са і Р до хімічної складової емалі, відновлення кількісного показника гідроксильних груп, збільшення вмісту СН- і NH-груп ($p < 0,05$). Застосування ремінералізувальної терапії призводить до відновлення водного балансу емалі та ущільнення кристалічної ґратки йонами Са і Р. Відсутність руйнівного впливу ПК на хімічну будову емалі дослідних зубів підтверджується її механічними властивостями.

Результати лабораторно-експериментальних досліджень дозволили застосувати запропоновані медикаментні композиції для корекції дисколорації емалі пацієнтів груп спостереження. Обираючи спосіб корекції дисколорації та концентрацію препарату враховували причину виникнення зміни забарвлення зубів, їх колориметричний стан, а також вік пацієнта. Результати застосування медикаментних препаратів на основі ПК свідчать про їх здатність знебарвлювати жовтувато-коричневе забарвлення твердих тканин зуба, що виникає під час морфогенезу зубів, вікових змін в організмі людини, а також є ефективним засобом при лікуванні постнатальної гіпоплазії. Отже, отримані результати з усунення дисколорації емалі у пацієнтів із вираженим забарвленням зубів свідчать, що з більшою ефективністю процес вибілювання зубів 30% медикаментною композицією ПК відбувався у осіб з інтенсивним забарвленням зубів (код K00.8) віком від 20 до 29 років. Результати дослідження свідчать, що у таких пацієнтів зуби набували кольору 1M₁ в середньому за $7,29 \pm 0,26\%$ сеансів клінічного вибілювання зубів ($p < 0,01$). Не виявлено істотної різниці результатів клінічного дослідження препаратів ПК щодо статі пацієнта.

Деяко нижчий показник спостерігали у осіб віком від 30 до 49 років. Отже, у віковій групі 30-34 роки і 35-39 років зуби повільно набували більшого кольору, окрім того, не у всіх пацієнтів знебарвлення кольору зубів відбувалося однаково. Загальна кількість сеансів в клінічних умовах вибілювання зубів пацієнтів цієї вікової групи з початковим кольором зубів у діапазоні 5M₂, 4M₃, 4M₂, 3M₂ становила 9±0,46 (p<0,01). Після останнього сеансу корекції зубів у 92±0,37% пацієнтів визначили колір 1M₁, а у 8±0,63% – 1M₂ (p<0,05). Середня кількість відвідувань пацієнтів віком 40-49 років для клінічного вибілювання зубів аналогічних маркерів 5M₂-3M₃ становила 10±0,39 сеансу (p<0,01). Обстеження пацієнтів після останнього сеансу виявило такі колориметричні показники опрацьованих зубів: у 82±0,68% осіб колір зубів відповідав маркеру 2M₂, у 12±0,17% – 2M₁, у 6±0,15% – 2M₃ (p<0,05). Зважаючи на те, що це відповідає найтемнішим природним кольорам зубів, їхнє знебарвлення відбувалося повільніше і тому, у 68,73±0,41% випадків, пацієнтам, а саме значну кількість 80,0% цієї групи становили жінки, додатково проводили у домашніх умовах вибілювання зубів, що дозволило пацієнтам отримати колір відповідний до маркерів 1M₂, 1M₁. Поєднання методів вибілювання зубів у клінічних і домашніх умовах зубів у пацієнтів з початковими показниками кольорів 5M₂-4M₃ дозволило скоротити на 2±0,14 сеанси середню кількість процедур (p<0,01).

Аналіз вибілювання вітальних зубів у пацієнтів з постнатальною гіпоплазією (код K00.4) віком 20-24 та 25-29 років дозволяє визначити, що знебарвлення емалі у них відбувалося ефективніше, ніж в осіб старшої вікової групи. Застосування препарату з 30% вмістом ПК дозволило отримати колір 1M₁ у 81,8±0,14% пацієнтів, а 1M₂ – у 18,2±0,96%, в середньому, за 8±0,5 сеансу клінічного вибілювання зубів, що у порівнянні з пацієнтами віком 30-39 років є меншим на 2±0,3 сеансу (p<0,01). Клінічне дослідження осіб віком від 30 до 39 років після останнього 10±0,88 сеансу визначило, що у 83,33±0,63% пацієнтів колориметричний стан зубів відповідав маркеру 2M₁, у 16,67±0,42% – 1M₂ (p<0,05). Визначено, що для 72,61±0,38% випадків достатнім було проведення курсу клінічного вибілювання зубів (p<0,05). Проте, у випадках повільного знебарвлення пігменту, а саме у 27,27±0,43% зубів, пацієнтам додатково (протягом двох тижнів) застосовували метод вибілювання зубів у домашніх умовах.

Отримані результати дослідження вказують на ефективність застосування медикаментних композицій з різним вмістом ПК при корекції дисколорації вітальних зубів у пацієнтів з постнатальною гіпоплазією (код K00.4). Слід зазначити, що повністю нівелювати різницю колориметричного стану зуба з ділянкою ураження не вдається, оскільки при цій патології структура емалі є зміненою і не піддається впливу вибілювальних препаратів.

На стабільність набутого зубами кольору в період до одного місяця, передусім, впливає вираженість дегідратації емалі, тобто, чим вона менша протягом курсу вибілювання зубів, тим стабільнішим є колір у безпосередні терміни після останнього сеансу. Окрім того, у віддалені терміни незначне потемніння зубів може відбуватися внаслідок впливу барвників, які містяться у

харчових продуктах, а також низької гігієни порожнини рота. Клінічне спостереження за пацієнтами протягом року не виявило жодного випадку утворення каріозного процесу в зубах, лікованих з приводу різних виявів дисколорації. Це дозволяє стверджувати безпечність застосування вибілювальних препаратів з нейтральним значенням рН та відсутність їх демінералізувального впливу на емаль.

Оскільки медикаментна терапія дисколорації вітальних зубів передбачає вплив препаратів на тверді тканини зуба, постає питання щодо можливих змін стану поверхневого шару емалі, у відповідь на застосування пероксидів. Для недопущення можливих помилок при інтерпретації структури емалі, насамперед, було проведено дослідження поверхні матеріалу для отримання реплік „Block-out resin” („Ultradent Production”, США). Як свідчать результати дослідження, матеріал „Block-out resin”, з огляду на наслідки фотополімеризації, можна використовувати для прижиттєвого дослідження особливостей рельєфу і структури поверхні емалі, а також оточуючих зуб тканин без спотворення об'єкту дослідження.

Результати дослідження у СЕМ поверхневого шару емалі перед проведенням курсу, впродовж нього та через місяць після останнього сеансу вибілювання вітальних зубів, визначили різницю мікрорельєфу поверхні дослідних зразків *in vivo*. Встановлено, що перед проведенням сеансу вибілювання зубів на поверхні емалі простежуються конгломерати назубних нашарувань, які у вигляді горбкуватих підвищень вкривають більшу частину поля зору, хоча клінічно, при візуальній оцінці, їх не було визначено. Такі назубні утвори є місцем утримання мікробної флори та постійним джерелом інтоксикації пародонту.

Проведені СЕМ-дослідження підтверджують відсутність істотних змін у структурі поверхневого шару емалі під час вибілювання зубів різними концентраціями пероксиду карбаміду і повну відповідність до її початкового стану через місяць після останнього сеансу. Застосування ремінералізувальної терапії приводить до утворення на поверхні призм і у міжпризматичному просторі преципітатів, що підвищують стійкість тканин зуба до дії карієсогенних чинників порожнини рота.

Дослідження впливу медикаментних композицій на оточуючі зуб тканини маргінального пародонту у 38 пацієнтів свідчить про розвиток катарального запалення в яснах (що підтверджено показниками індексної оцінки), вияви якого, насамперед, залежать від механічного подразнення краю ясен назубною капою, а також від концентрації вибілювального препарату. Окрім того, відзначено, що при подальшому застосуванні вибілювальних композицій поступово зникають згадані зміни запалення. Аналіз стану ясен після останнього сеансу вибілювання зубів показав, що у 36 (94,74%) пацієнтів ясна були без патологічних змін ($p < 0,05$).

Висновки

Отримані результати експериментальних, лабораторних та клінічних досліджень свідчать про те, що неінвазійний метод лікування змін забарвлення

зубів запропонованою медикаментною композицією дозволяє значно покращити їх колориметричні показники, при цьому непошкоджуючи як тканини зуба, так і оточуючої їх слизової оболонки альвеолярного відростка. Всебічний аналіз різних показників клінічних досліджень найближчих та віддалених результатів свідчить про ефективність і нешкідливість медикаментної терапії з використанням препаратів різної концентрації ПК, що є підставою для їх застосування у лікувальних закладах терапевтичного стоматологічного профілю.

Література

1. Довганик В.В. Інформативність методу інфрачервоної спектроскопії для аналізу впливу екзогенних чинників на тверді тканини зуба // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.– №4 (64).– Львів, 2013.– С. 92-98.
2. Зубачик В.М., Довганик В.В., Синиця В.В. Механізми утворення дисколорацій зубів // Новини стоматології.–Львів, 2007.– №2 (51).– С. 30-34.
3. Зубачик В.М., Довганик В.В., Синиця В.В. Методологічні аспекти визначення колориметричних показників зубів // Новини стоматології.–Львів, 2007.– №4 (53).– С. 19-24.
4. Методика корекції дисколорацій вітальних зубів препаратом, що містить 30% пероксиду карбамід. Інформаційний лист, – УЦНМІ МОЗ України.– /В.М. Зубачик, В.В. Кононенко, В.В. Синиця – К., 2003.– Вип. 1.– 2 с
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х т.– М.: ООО Новая волна, 2002.– 1148 с.
6. Особенности фосфорно-кислородных группировок в норме и при кариесе методом ИК-спектроскопии /Гурин Н.А., Колесник Г.А., Кнубовец Г., Кисловский Л.Д. // Стоматология.– 1982.– № 5.– С.17-21.
7. Патент № 55071А Україна А 61 К 6/02. Спосіб вибілювання зубів (варіанти) /В.М. Зубачик, В.В. Кононенко, В.В. Синиця /UA/.– № 2002065153; Заявлено 21.06.2002; Опубл. 17.03. 2003, “Промислова власність” Бюл. № 3.
8. Тимофеев А.А., Максютин Н.П., Войтенко Г.Н. Применение гранул кварцетина для лечения гнойных ран мягких тканей челюстно-лицевой области и шеи // Стоматология.– 1989.– Т. 8, № 6.– С.11-13.
9. Erikson H.M., Nordbo H. Extrinsic discoloration of teeth // J. Clin. Periodont.– 1978.– Vol. 5, № 4.– P. 229-236.
10. Olsson J., Glantz P.O., Krasse B. Surface potential and adherence of oral Streptococci to solid surfaces // Scand. J. Dent. Res.– 1976.– Vol. 84.– P. 250-252.
11. Nordo H., Skjorland K.K., Erikson H.M. Auger electron spectroscopy of iron in dental pellicle from stainers and non-stainers // Acta Odontol. Scand.– 1984.–Vol. 42, № 1.– P. 37-40.
12. Salim A. Nathoo. The chemistry and mechanisms of extrinsic and intrinsic discoloration // JADA.– 1997.– Vol. 128.– P. 6-10.
13. Vogel R.I. Intrinsic and extrinsic discoloration of the dentition (a literature review) // J. Oral. Med.– 1975.– Vol. 30, № 4.– P. 99-104.

ФІТОТЕРАПІЯ ЯК ОДНА ІЗ СКЛАДОВИХ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

Ежнед М.А., Горошко О.М., Захарчук О.І., Матушак М.Р., Михайлюк Н.В.

Вищий державний навчальний заклад України

«Буковинський державний медичний університет», м Чернівці, Україна

Анотація. У статті розглянуто перспективи використання фітотерапії у медичній практиці та шляхи її використання. Фітотерапія може використовуватись як доповнення для посилення ефекту основного лікарського засобу, так і для підвищення захисних сил людського організму. Однією із складових розвитку фітотерапії є підготовка висококваліфікованого спеціаліста. Аспекти фітотерапії розглядаються лише в розділах окремих курсів. За весь період навчання на додипломному рівні студенти ознайомлюються лише з 148 лікарськими рослинами, а кількість лікарських рослин у природі більше 20 тисяч. Власне вивчення додаткового курсу, в якому було б розглянуто всі принципи фітотерапії в руслі сучасних світових тенденцій, а також більш досконале вивчення готових фітофармацевтичних препаратів є необхідним. Враховуючи, що у світі проводять масштабні дослідження ефективності рослинних лікарських засобів, вивчення цього курсу буде актуальним постійно.

Ключові слова: фітотерапія, лікарські рослини, фармакотерапія, фармакогнозія, рослинні препарати.

Вступ. На даний час фармацевтичний ринок наповнений великою кількістю лікарських засобів. Однак ні великий асортимент, ні новітні технології не забезпечують людство ліками від невиліковних хвороб. Одночасне застосування багатьох синтетичних засобів може привести до лікарських ускладнень за рахунок побічних реакцій. Та, незважаючи на стрімкий розвиток фармацевтичної промисловості, інтерес до лікарських препаратів на рослинній основі невинно зростає. Тому актуальним залишається впровадження в медичну практику природних засобів або лікарських форм, виготовлених на основі лікарської рослинної сировини. Складовою фармакології є фітотерапія, тому викладання даної дисципліни є необхідним у розрізі профорієнтаційних дисциплін на медичному та фармацевтичному факультетах.

Мета роботи: Визначення місця фітотерапії у медицині та особливостей вивчення даної теми на додипломному рівні на медичних та фармацевтичних факультетах.

Історія фітотерапії нараховує тисячоліття. Ще шумерські народності застосовували рослини у IV–III тисячоліття до н. е. Саме Авіценні належить відомий вислів: «У лікаря є три засоби у боротьбі з хворобою: слово, рослина та ніж» [6]. Фітотерапія – система специфічних методів лікування й профілактики захворювань з використанням фітопрепаратів.

На сьогодні близько 60% лікарських препаратів, що представлені на фармацевтичному ринку України, виготовляються з лікарських рослин, а близько 80% населення нашої планети (за даними ВООЗ) віддають перевагу рослинним препаратам у лікуванні. Отже висока ефективність фітотерапії,

підтверджена багатовіковим досвідом та залишається і надалі перспективною ланкою у медицині [4]. Фітотерапія використовується і як самостійний вид лікування, і як допоміжний у комплексі з іншими лікарськими засобами [1].

Переваги та перспективи використання рослинних препаратів розглядалися у наукових працях Р.Конечної, В.Новікова (при цукровому діабеті), А.Субатової (в стоматологічній практиці), І. Зупанця (при атеросклерозі), Д.Барановича (в комплексній терапії туберкульозу), Т.Гарних (при гострих респіраторних захворюваннях), А.Тагієва (в гінекологічній практиці), Т.Вознесенської та І.Давидової (в педіатрії) та ін [3]. Фітопрепарати мають кращі показники по співвідношенню «Ефективність/Безпека». Перевагою препаратів рослинного походження є те, що вони малотоксичні, діють м'яко, не акумулюються, можуть використовуватися тривалий час у комбінації з іншими рослинними препаратами і хіміотерапією.

Фітотерапія використовується на різних етапах захворювання: на початковій стадії хвороби може бути основним методом лікування; у розпал хвороби може використовуватися як доповнення для посилення ефекту основного лікарського засобу, а також для підвищення захисних сил людського організму; на етапі стійкої ремісії та реконвалесценції фітотерапевтичні засоби займають місце основного методу лікування, сприяючи швидкому одужанню, запобігаючи переходу захворювання в хронічну форму, поступово витісняючи синтетичні препарати [5].

При використанні фітотерапії лікувальний ефект може настати значно пізніше, ніж при лікуванні за допомогою медикаментозних засобів, та перевагою цього лікування є отримання оздоровлюючого впливу не лише на окремий орган, а й на організм в цілому. Завдяки особливостям своєї дії фітопрепарати використовуються для лікування дітей молодшого віку, жінок у період вагітності і грудного вигодовування [2, 4]. Правильне й регулярне її застосування допомагає організму справитися з хворобою, не знижуючи його імунітет. Перевагами фітопрепаратів є також можливість простого приготування в домашніх умовах, дешевизна і доступність, так як є можливість щорічного поновлення природної сировини [2].

Отже, зважаючи на всі переваги фітотерапії можна стверджувати, що метод лікування лікарською рослинною сировиною є складовою традиційної медицини. Проте фітотерапія вимагає серйозного наукового підходу, оскільки самостійне лікування не приводить до позитивних результатів. Фітотерапія не є альтернативою іншим методам лікування. Її доцільно поєднувати з лікарськими препаратами синтетичного, напівсинтетичного або біотехнологічного походження, а також з хіміотерапією, фізіотерапією, дієтотерапією, лікувальною фізкультурою, масажем, акупунктурою, аутотренінгом, санаторним лікуванням тощо.

Проте перспективність у розвитку фітотерапії залежить не лише від кількості та якості лікарських засобів і лікарської рослинної сировини, а й від підготовки спеціалістів у відповідній галузі.

Тому вивчення принципів, методів та всіх складових фітотерапії потрібно розпочинати із студентських лав. Важливим аспектом розвитку фітотерапії є

підготовка спеціалістів фармації, оскільки близько 200 видів флори України використовує офіційна медицина, майже в два рази більше використовує в якості сировинної бази для гомеопатичних препаратів; у значних обсягах (більше 10 тон) щорічно заготовляють сировину, із них 20 - 30 видів дикорослих лікарських рослин.

У закладах вищої освіти студенти розпочинають знайомство з лікарськими рослинами на першому курсі при вивченні фармацевтичної ботаніки. Дисципліна «Фармацевтична ботаніка» є обов'язковою для здобувачів вищої освіти, надає теоретичні знання та формує практичні навички, необхідні майбутнім провізорам з таких розділів ботаніки як анатомія, морфологія, систематика, екологія, фітоценологія та географія рослин. На практичних заняттях студенти навчаються виділяти мікроскопічні та макроскопічні діагностичні ознаки органів рослин, необхідні для встановлення тотожності лікарської рослинної сировини, впізнавати лікарські рослини за морфологічними ознаками. Пройшовши теоретичну підготовку, студенти вивчають взаємозв'язок рослин з умовами зовнішнього середовища, їх розповсюдження та значення, що спонукає до дбайливого відношення до рослинного світу. Теоретична підготовка та практичні навички знаходять своє втілення і поповнення при розгляді питань пошуку джерел природних біологічно активних речовин, їх біосинтезу, виділення, встановлення структури та властивостей, виготовлення фітопрепаратів, їх застосування. Дана дисципліна є базовою при вивченні лікарської рослинної сировини.

Вже на 3 курсі студенти продовжують вивчення рослин, але більш направлено до їх медичного застосування. Фармакогнозія одна з профільних дисциплін, яка має велике значення для формування професійних знань, навичок і умінь як спеціаліста, так і магістра фармації. Вона забезпечує майбутньому фахівцю всебічні знання з лікарських рослин, лікарської рослинної сировини, сприяє формуванню необхідного світогляду щодо раціонального використання природних рослинних ресурсів, їх охорони і відтворення. Крім цього, фармакогнозія – це високоспеціалізована прикладна наука, яка вивчає біологічні, біохімічні і лікарські властивості рослин, природної сировини та продуктів з неї. Фармакогнозія є профільною дисципліною і входить у структуру інтегрованого практично-орієнтованого державного іспиту. Вивчення її здійснюється у V-VI семестрах. Професійна підготовка провізорів здійснюється на лекціях, практичних заняттях та на базах навчальної практики. Метою викладання дисципліни є навчити студентів за морфологічними ознаками знаходити і визначати лікарські рослини в природі, знати періоди і раціональні прийоми збору, первинної обробки, умови сушіння, пакування, правила зберігання лікарської рослинної сировини; виконувати товарознавчий, макроскопічний, мікроскопічний, фітохімічний, люмінесцентний і хроматографічний аналіз лікарської рослинної сировини, продуктів її переробки та сировини тваринного походження, що необхідно в практичній діяльності провізора [6].

Навчальна дисципліна надає знання, вміння і навички з визначення запасів, заготівлі, зберігання і аналізу лікарської рослинної сировини, а також деяких

продуктів рослинного і тваринного походження. Сучасна фармакогнозія базується на хімічній класифікації біологічно активних речовин, знайомить студентів із закономірностями поширення їх в природі, шляхами біосинтезу. Послідовність викладання курсу фармакогнозії відповідає послідовності біохімічних процесів у рослинному організмі, враховує біогенетичні особливості різних груп біологічно активних речовин. Спочатку розглядаються лікарські рослини та лікарську рослинну сировину, яка містить первинні метаболіти (вуглеводи, ліпіди, пептиди та білки), потім – сполуки вторинного біосинтезу, що утворюються через мевалонову кислоту або шикімачним шляхом та ін. При вивченні на практичному занятті перевага надається класичним об'єктам фармакогнозії та сировині, яка заготовлюється та переробляється в Україні. Тому на базі кафедри фармакогнозії та ботаніки Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» є база гербарних зразків та цільної лікарської сировини, які використовуються для аналізу під час практичного занятті зі студентами. Вивчення кожної теми починається з хімічного аналізу лікарської рослинної сировини, оскільки визначення доброякісності неможливе без встановлення вмісту діючих речовин. Потім проводиться заняття з макро- і мікроскопічного вивчення лікарської рослинної сировини, що містить певну групу біологічно активних речовин. Також на кожному практичному занятті розглядаються лікарські рослини та їх сировина, а також фітопрепарати із даної сировини чи її групи. Окремим розділом винесено вивчення біологічно активних речовин лікарської рослинної сировини, зборів і чаїв.

Закріплення і набуття нових практичних навичок відбувається під час проходження студентами III курсу фармацевтичного факультету навчальної практики з фармакогнозії. Практика проводиться на базі двох навчально-дослідних ділянок для вирощування лікарських рослин: при кафедрі та спортивно-оздоровчому таборі відпочинку «Здоров'я». Для вивчення лікарських рослин у різних природних середовищах зростання організовується виїзна практика у мальовничі місця буковинського краю, що дає змогу студентам не тільки закріпити знання про лікарські рослини, але й ідентифікувати їх серед домішок. На практиці студенти закріплюють, розширюють та вдосконалюють теоретичні знання, одержані при вивченні курсу фармакогнозії, вчать проводити ідентифікацію лікарських рослин та морфологічно близьких видів у природі, розглядають питання організації заготівлі та зберігання лікарської рослинної сировини. Значна увага приділяється основам культивування лікарських рослин, виявленню заростей дикорослих лікарських рослин та наданню рекомендацій щодо раціонального природокористування.

Після закінчення практики, у процесі якої студенти знайомляться з лікарськими рослинами у природних умовах, вивчення фармакогнозії набуває більш предметного характеру. Студенти стають спроможними орієнтуватись у схожих видах лікарських рослин, відрізняти офіційні лікарські рослини від неофіційних, розуміють, як і чому використовуються лікарські рослини.

Таким чином, навчальна практика з фармакогнозії дає студентам можливість набути необхідні практичні навички в аспекті майбутньої професійної діяльності, неоціненного досвіду, який неможливо отримати з книг, адже знання, отримані на практиці, набагато глибше закріплюються в свідомості порівняно з теоретичними.

Зважаючи на постійно зростаючий потік біологічно активних добавок з використанням рослинної сировини, а також фальсифікацію лікарської рослинної сировини і препаратів рослинного походження, дана проблема вимагає високої компетентності від майбутніх спеціалістів. Тому орієнтація провізора в усіх питаннях фармакогнозії говорить про рівень професіоналізму спеціаліста.

Студенти повертаються до розгляду арсеналу лікарської рослинної сировини на 5 курсі при вивченні дисципліни «Ресурсознавство лікарських рослин». Вивчення даного курсу в системі підготовки провізора необхідне для практичного здійснення заготівлі лікарської рослинної сировини. Зараз особливо гостро стоїть питання про оптимізацію використання й про відновлення існуючої фітосировинної бази. Розвиток цього напрямку має державне значення, а саме - контроль щодо організації раціонального використання й своєчасного відтворення фіторесурсів.

Однак за весь період навчання на додипломному рівні студенти ознайомлюються лише з 148 лікарськими рослинами. Кількість лікарських рослин у природі досягає 20 тисяч, офіційна медицина використовує лише 300. Більш глибоке вивчення використання фітопрепаратів у фармакотерапії окремо не розглядається на фармацевтичних факультетах, а згадується лише в окремих розділах фармацевтичних дисциплін. Для подальшого вивчення та впровадження фітозасобів у медичну практику потрібно більш глибоко вивчати фармакологічні властивості різної рослинної сировини, яку використовують як при лікуванні патологічних станів, так і для профілактичних заходів. Власне вивчення додаткового курсу, на якому було б розглянуто всі принципи фітотерапії у руслі сучасних світових тенденцій, а також вивчати готові фітофармацевтичні препарати вітчизняного та зарубіжного виробництва, які зареєстровані на фармацевтичному ринку України, є необхідним. Враховуючи факт, що у світі проводять масштабні дослідження ефективності рослинних лікарських засобів, не можна нехтувати надбаннями народної медицини, які десятиліттями вдало застосовуються населенням України. Такі знання допоможуть фармацевту краще орієнтуватись у своїй діяльності для надання більш професійної консультації відвідувачів аптеки та будуть запобігати самолікуванню. Враховуючи те, що фітофармацевтичний ринок України в світі сучасних тенденцій швидко забезпечується новими засобами, а розвиток фітотерапії базується на наукових розробках, то вивчення цього курсу буде актуальним постійно.

Отже, фітотерапія є однією із складових практичної медицини, яка має свою нішу у лікарській практиці та перспективи її використання і розвитку є необмежені. Тому одним із напрямків у розвитку фітотерапії і, зокрема, фітофармації, є підготовка висококваліфікованих спеціалістів.

Література

1. Кривошеева Е.М., Фефелова Е.В., Кохан С.Т. Спектр фармакологической активности растительных адаптогенов // Фундам. исслед. – 2011. – № 6. – С. 85–88. [Krivosheeva EM, Fefelova EV, Kohan ST. Spektr farmakologicheskoy aktivnosti rastitel'nyh adaptogenov. Fundamentalnye issledovaniya. 2011;(6):85-88. (InRuss.)]
2. Николаева И.Г. Разработка и стандартизация средств растительного происхождения, обладающих адаптогенной активностью: Автореф. дис. д-ра фармацевт. наук. – Улан-Удэ, 2012. – 48 с. [Nikolaeva IG. Razrabotka i standartizaciya sredstv rastitel'nogo proishozhdeniya, obladajushhih adaptogennoj aktivnost'ju: [dissertation] Ulan-Udje; 2012. 48 p. (InRuss.)]
3. Субанова А.А. Фитотерапия в стоматологии // Вестник КРСУ. - 2016. - Том 16, № 3. – С. 190-194
4. Яременко К.В. Адаптогены в фитотерапии. 1-й Российский фитотерапевтический съезд: сб. науч. тр. – М., 2008. – С. 363–364. [Jaremenko KV. Adaptogeny v fitoterapii. (Conference proceedings) 1 Rossijskij fitoterapevticheskij s'ezd: sbornik nauchnykh trudov. Moscow; 2008. P. 363-364. (InRuss.)]
5. Girija K and Radha R: Role of Phytomedicines and Nutraceuticals in the prevention of Chronic diseases. Int J PharmSciRes 2013; 4(9); 3363-3368. doi: 10.13040/IJPSR. 0975-8232.4(9).3363-68
6. Preeti Gupta, Ajay Kumar, Nisha Sharma, Madhvendra Patel , Anita Maurya and Shweta Srivastava. A review on phytomedicines used in treatment of most common skin diseases. Indian Journal of Drugs, 2017, 5(4), 150-164

БРОНХІТИ У ДІТЕЙ ТА ДЕЯКІ ПРИНЦИПИ ТЕРАПІЇ

Жерносекова І.В.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,

м. Дніпро, Україна

Актуальність питання, яке присвячене проблематиці лікування бронхітів у дітей не послаблюється і сьогодні. Це пов'язано з високим рівнем появи рецидивів патологічного процесу в бронхах, ростом обструктивних його форм, а також довготривалим перебігом, що супроводжується збільшенням резистентності інфекційного агенту до фармакотерапевтичних препаратів [7].

Відомо, що верхні дихальні шляхи є вхідними воротами для більшості патологічних мікроорганізмів і захисна функція респіраторного тракту проявляється через кашель, який може швидко набувати патологічного характеру [5, 9]. Проте, у дітей до 6 років локальний імунітет верхніх дихальних шляхів сформовано не остаточно і секреторні імуноглобуліни класу А та протизапальні цитокіни синтезуються у недостатній кількості. Тому, інфекція у дітей з носоглотки та горла легко просувається до нижніх дихальних шляхів і викликає запалення [10].

Найбільш розповсюдженим захворюванням респіраторного тракту у дітей вважається бронхіт. Перебіг захворювання може бути гострим та хронічним. Гострий бронхіт характеризується гострим запаленням слизової оболонки без прояву ураження легеневої тканини, а хронічна форма – ураженням усіх шарів

бронхіальної стінки [12, 13]. Найчастіше гострий бронхіт виникає на тлі гострої респіраторної вірусної інфекції (віруси грипу, парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус та ін.) або асоціації з бактеріями (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moxarella catarrhalis*) [12, 13, 15]. Клінічна картина гострого бронхіту характеризується підвищенням стомленості, порушенням сну, появленям нежиті, кашлю, дифузних сухих та вологих хрипів у легенях [7, 12]. У дітей раннього віку бронхіт може проходити з синдромом обструкції (гострий обструктивний бронхіт), який характеризується дифузним ураженням бронхів і проявляється експіраторною задишкою, диханням зі свистом і хрипами у легенях [12, 15].

Гостро стає питання хронічного бронхіту, який виявляється як запальне ураження бронхів, що супроводжується продуктивним кашлем, вологими хрипами у легенях, наявністю 2–3-х загострень на рік протягом двох років поспіль. Даний процес може продовжуватися при досягненні хворим зрілого віку [20]. Важкою формою хронічного бронхіту вважається облітеруючий бронхіоліт – запалення дрібних дихальних шляхів. За короткий час у дитини формуються емфіземи та прогресує легенево-серцева недостатність. Захворювання починається з риніту і швидко прогресує до ураження нижніх дихальних шляхів з техніпною, дрібноміхурцевими хрипами, участю допоміжних м'язів в акті дихання та роздуванням крил носа [3]. Зазвичай гострий бронхіоліт викликається вірусними інфекціями у немовлят віком від 1-го до 23-х місяців, який проявляється гіперсекрецією, набряком та некрозом епітеліальних клітин [26]. Факторами ризику важкого перебігу бронхіоліту вважаються: недоношеність, вік дитини менше за 10 тижнів, коморбідні стани (серцева недостатність, хронічне захворювання легень, імунодефіцит тощо), пасивне куріння, раннє штучне вигодування та ін. [22].

Головний принцип лікування дітей на бронхіти пов'язан з придушенням інфекційного агенту (бактерії, віруси) та поліпшенням мукоциліарного очищення бронхів (зняття набряку слизової оболонки, ліквідацією гіперсекреції бронхіального слизу, спазму гладкої мускулатури бронхів). Провідним чинником терапії виступає антибіотикотерапія.

Відомо, що в амбулаторній практиці для лікування бронхітів використовують 3 групи антибіотиків: пеніцеліни, цефалоспорини II – III поколінь і макроліди [12, 13]. У зв'язку зі збільшенням резистентності мікроорганізмів до пеніцилінів все більш використовують препарати, які містять інгібітори β -лактамаз (клавуланат, сульбактам, тазобактам). Такі «захищені» препарати мають більш широкий спектр дії по відношенню до грамнегативних бактерій та здатні підвищувати ефективність антибактеріальної терапії [27]. Серед вискоефективних препаратів з відносно низьким рівнем токсичності заслуговують уваги цефалоспорини (цефуроксим аксетил, цефатоксим, цефтриаксон). Проте, за умов атипічного і тривалого перебігу бронхіту або нездатності переносити β -лактами, першочерговими препаратами стають макроліди.

За власним дослідженням Чернишової із співавт. сформульовано основні та відносні показники щодо призначення антибактеріальної терапії при гострих

бронхітах у дітей. Так, основними показниками були: наявність виражених симптомів інтоксикації та тривалий гіпертермін (більш 3-х діб), особливо для немовлят; тривалий перебіг захворювання (протягом 10 діб), клінічна та клініко-рентгенологічна картина бронхіоліту; наявність бронхообструктивного синдрому, який важко піддається терапії; наявність у дитини несприятливого преморбідного фону – модифікуючі фактори. До модифікуючих факторів автори віднесли недоношених дітей, гіпотрофію II та III ступеню, важку енцефалопатію, спадкові вроджені та набуті захворювання, які створюють передумови для несприятливого перебігу захворювання (муковісцидоз, бронхолегенева дисплазія). Відносними показниками до антибіотикотерапії автори вважали розвиток гострих бронхітів у дітей, що часто хворіють та дітей з хронічним захворюванням носоглотки [13].

Лікування дітей з бронхітами обов'язково потребує використання препаратів, які поліпшують дренажну функцію бронхів. У зв'язку з погіршенням реологічних властивостей бронхіального слизу, елімінація якого ускладнюється під час сухого болісного кашлю, призначають протикашльові препарати, а також муколітичні препарати прямої та непрямой дії. Відомо, що найчастіше до медиків пацієнти звертаються з симптомами кашлю [18]. Симптоматична терапія кашлю направлена на відновлення прохідності дихальних шляхів, видалення секрету і відновлення мукоциліарного транспорту бронхіального секрету [17]. У статті Юлиш Е.И. із співавт. розглянуто методи протикашльової терапії дітей за присутності сухого, непродуктивного кашлю, який спостерігали при різних формах бронхіту. Фізіологічно кашльовий рефлекс спрямовано на видалення з дихальних шляхів речовин, які потрапили зовні (запахи, холодне та сухе повітря, пил, дим, мікроорганізми), а також і ендогенних компонентів (частки бронхіального епітелію, слиз). Автором приділено особливу увагу до препарату Бронхолітин, який відноситься до протикашльових препаратів центральної дії, що придушує функцію кашльового центру продовгуватого мозку. Автор дає опис клінічних досліджень терапевтичної ефективності препарату як для пацієнтів з хронічним обструктивним бронхітом у комплексній терапії, так і для пацієнтів дитячого віку з діагнозом «гострий бронхіт». Так, у пацієнтів з обструктивним бронхітом на 10-ту добу лікування кашель повністю зник у 42% хворих, а зменшення частоти та інтенсивності кашлю спостерігалось у 58%, задишка зникла у 67% хворих. Щодо пацієнтів з гострим бронхітом, на 10-ту добу лікування залишився незначний кашель лише у трьох пацієнтів. Таким чином, використання препарату Бронхолітин сприяло розвитку значного протикашльового ефекту у пацієнтів [15].

У педіатричній практиці широко використовують муколітичний препарат прямої дії – похідний цистеїну (ацетил цистеїн – АЦЦ), який призначають тільки за умов підвищених показників в'язкості мокротиння [8, 9, 12, 13]. Препарат АЦЦ чинить пряму муколітичну дію та здатен викликати зменшення в'язкості мокротиння. На тлі зменшення в'язкості й адгезивності мокротиння підвищується мукоциліарний кліренс, тобто проявляється додаткова муколітична дія препарату [9]. Показано, що АЦЦ може проявляти

антиоксидантну активність і підвищувати протівірусний імунітет [6]. У статті Речкіної О.О. показано, що препарат АЦЦ використовували для лікування бронхолегеневих захворювань у дітей віком від 2-х до 6-ти років з метою виявлення його терапевтичної ефективності та здатності переноситися. За результатами досліджень виявлено, що позитивна динаміка за характером кашлю, ступенем в'язкості мокротиння, його кількості спостерігалася у хворих, які приймали АЦЦ. Крім того, у даній групі хворих кашель повністю зник на 5-8 добу, проте у пацієнтів контрольної групи, що приймали інші препарати строки були більш довгими. Високу ефективність препарату було досягнуто у 75 % хворих, а серед контрольної групи цей показник склав 50 %. Препарат дає можливість перевести сухий кашель у вологий та продуктивний. За констатацією авторів, препарат може використовуватися для лікування гострих трахеїтів і бронхітів, муковісцидозу з перших днів захворювання [8]. Серед препаратів прямої дії призначають Бромгексин, Амброксол та мукорегулятори на основі мукоцистеїну. Дані препарати здатні прискорювати мукоциліарний транспорт, проявляти протизапальну дію, а розріджене мокротиння не супроводжується збільшенням його об'єму [2, 12].

Відомо, що практика комплексної терапії бронхітів пов'язана з широким використанням препаратів рослинного походження (корінь солодки, алтея, оману та ін.). Закордонні експерти вважають, що хворих на гострі респіраторні захворювання доцільно лікувати фітопрепаратами [16, 19]. Саме Kardos P. висловлює надію, що перспективним підходом для лікування гострих респіраторних інфекцій, зокрема гострого бронхіту, є використання рослинних компонентів з широким спектром фармакологічної дії. Також фітопрепарати можуть бути ефективними не тільки як терапевтичні засоби, а й профілактичні [19]. Так, у практиці лікування захворювань дихальних шляхів (бронхіт, кашель різної інтенсивності, бронхіальна астма) широко використовують препарати на основі ісландського моху (центрарія ісландська) як в офіційній, так і народній медицині. Завдяки наявності у складі препарату Гербіон (сироп ісландського моху) вуглеводів, дубільних речовин, мікроелементів, вітамінів, він є ефективним протикашльовим засобом для терапії сухого кашлю у дітей та покращення показників якості життя [5].

Про лікарські засоби рослинного походження серії Пектолван (Пектолван Плющ, Пектолван Стоп, Пектолван Ц) доповідається в роботах деяких авторів [1, 4, 14]. За умов вивчення клінічної ефективності сиропу Пектолван Плющ у дітей з гострим респіраторним захворюванням та безпечності його використання для дітей з алергічними реакціями, було встановлено високий відсоток ефективності препарату, який склав 93,4 %. Препарат призводив до зниження кашльового синдрому, поліпшення дренажної функції трахеобронхіального дерева, сприяв відходженню мокротиння та добре переносився [14].

Механізм дії даного препарату пояснюється у роботі Абатурова О.Є., який полягає у подразненні рецепторів слизової оболонки шлунка, активації парасимпатичної нервової системи, що призводить до збільшення секреції бронхіальних залоз, підвищення активності миготливого епітелію й частоти

перистальтичних скорочень бронхіальних м'язів [24]. Муколітичний ефект обумовлюється дією сапонінових глікозидів і пояснюється впливом препарату на альвеоцити другого типу. Бронхоспазмолітична дія препарату здійснюється за рахунок α -гедерину, що утворюється із сапонінів плюща [25]. Показанням до застосування препарату автор вважає наявність гострих запальних захворювань дихальних шляхів, що супроводжуються кашлем та симптоматичне лікування хронічних запальних захворювань бронхів [1].

Здатністю розріджувати мокротиння та сприяти відкашлюванню характеризувався препарат Гербіон (сироп плюща), використання якого полегшувало кашель у 98,4 % пацієнтів, а повне його зникнення було виявлено у 16 % дітей хворих на гострий бронхіт [21]. Крім того, препарат Гербіон призводив до зниження нападків кашлю на третій день лікування, а після 10 днів його використання кашлю не мали 92,5 % дітей. Тобто, Гербіон сприяв ефективному регресу кашлю [11]. Ефективність препарату Nedussin (сухий екстракт листя плюща) у терапії продуктивного кашлю складала 93,3 %, зменшення болю у грудях при кашлі зазначали у 84,7 %, хрипів – у 90 %, задишки – у 88,7 % хворих [23].

Протикашльова активність препарату Пектолван Стоп пов'язана з наявністю в його складі бутамірату цитрату, що поєднан з гвайфенезимом. Саме останній помірно збільшував секрецію бронхіальних залоз, полегшував відходження в'язкого слизу і змінював його консистенцію на більш рідку [4]. Також увагу приділено використанню комбінованого засобу на основі амброксолу та карбоцистеїну – сиропу Пектолван Ц. Даний препарат дозволяє комплексно впливати на в'язкий патологічний слиз, посилюючи муколітичну дію. Ефекти складових чинників у сиропі взаємодоповнюють дію один одного для більш якісного розрідження мокротиння та його виведення з дихальних шляхів [2, 4].

Висновки

Узагальнюючи літературні дані, наведені у статті, можна констатувати, що огляд літератури, присвячений проблемі бронхітів у дітей, містить інформацію вітчизняних та закордонних авторів. Особливу увагу було приділено питанню, що розкриває специфіку гострого та хронічного бронхітів. У статті розглянуто основні принципи лікування бронхітів у дітей як з боку антибактеріальної терапії, так і з позиції використання препаратів, що поліпшують дренажну функцію бронхів. Представлено позитивну дію лікарських засобів рослинного походження як моно-, так і комплексних препаратів щодо гострих респіраторних захворювань дихальних шляхів у дітей.

Отже, симптоматична і патогенетична терапія гострих респіраторних інфекцій у дітей пов'язана з використанням провідних чинників терапії – антибіотиків і стандартизованих протикашльових, муколітичних препаратів, а також фітопрепаратів, що проявляють муколітичну, секретолітичну і бронхоспазмолітичну дію.

Література

1. Абатуров О.С., Бабич В.Л., Токарева Н.М. Відхаркувальна терапія при гострих респіраторних інфекціях у дітей//Здоровье ребенка.–2018.–Т. 13, № 5.– С. 478–483.
2. Беш Л.В., Мацюра О.І. Сучасні аспекти вибору мукоактивної терапії кашлю в педіатричній практиці// Здоровье ребенка.– 2018.– Т. 13, № 6.– С. 565–569.
3. Гончарь М.О., Муратов Г.Р., Логвінова О.Л., Башкірова Н.В. Світові стандарти діагностики та лікування гострих бронхітів у дітей // Современная педиатрия.– 2018.– 2(90).– С. 81–87.
4. Крамарьов С.О., Закордонець Л.В. Кашель у дітей. Можливості лікування // Современная педиатрия.– 2018.– 4(92).– С. 98–104.
5. Марушко Ю.В., Грищак Т.В. Ефективність екстракту ісландського моху при сухому кашлі у дітей // Современная педиатрия.– 2018.– 6(94).– С. 71–77.
6. Намазова-Баранова Л.С., Котлярова М.С., Ровенская Ю.В. и др. Сравнение эффективности и безопасности фито- и антибиотикотерапии при лечении острого бронхита у детей: результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования // Педиатрическая фармакология.– 2014.– Т. 11, № 5.– С. 22–29.
7. Пархоменко Л.К., Нечепуренко О.Н. Новые возможности клинической терапии острого бронхита у детей // Научные ведомости. Сер. Медицина. Фармация.– 2013, № 11(154). Вып. 22.– С. 119–123.
8. Речкина А.Е. Кашель у детей: современные подходы к лечению // Здоровье ребенка.– 2016, № 2(70).– С. 67–71.
9. Речкіна О.О. Місце муколітиків у педіатричній практиці //Современная педиатрия.– 2018.– 5(93).– С. 94–98.
10. Самсыгина Г.А. Фенспирид: что показал 16-летний опыт использования у детей // Педиатрия.– 2014. 36–38.
11. Синоверська О.Б., Макян С.В. Ефективність препарату «Гербіон сироп плюща» у лікуванні дітей із гострим бронхітом //Современная педиатрия.– 2017.– 1(81).– С. 75-83.
12. Смирнова М.О., Сорокина Е.В. Бронхиты у детей: принципы современной терапии // Трудный пациент.– 2009, № 8-9.– С. 19-23.
13. Чернышова О.Е., Поповиченко Л.Л. Рстрые бронхиты у детей // Здоровье ребенка.– 2009.– 6(21).– С. 69-75.
14. Чернышова О.Е., Сорока Ю.А. Муколитическая терапия при респираторных заболеваниях у детей // Здоровье ребенка.– 2011.– 7(34).– С. 34–38.
15. Юлиш Е.И. Бронхиты у детей и выбор противокашлевой терапии // Здоровье ребенка.– 2015, № 2(61).– С. 133–140.
16. Ashok Mahashur. Chronic dry cough: Diagnostic and management approaches // Lung India.– 2015.– 32(1).– P. 44-49.
17. Beketova G.V. Cough in children is a symptom requiring attention of a doctor // Zdrov'ja Ukrainy. Pediatrija.– 2013.–(26).– P. 27.
18. Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M. et al. Etiologies of Chronic Cough in Pediatric Cohorts:CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST Expert Cough Panel.– 2017.– 152(3).– P. 607-617.
19. Kardos P. Phytotherapy in acute bronchitis: what is the evidence?// Clinical Phytoscience, 2015; 1: 2. DOI: 10.1186/s40816-015-0003-2.
20. Klein R.B., Huggins B.W. Chronic bronchitis in children // Semin. resp. infect.– 1994.– 9 (1).– P. 13-22.
21. Natasa Uranic, Breda Barbic-Zagar. Efficacy and safety of Herbion ivy surup in patients with cough bronchitis //Современная педиатрия.– 2018.– 1(89).– С. 39-44.
22. Ricart S., Marcos, M.A., Sarda, M. et al. Clinical risk factors are more relevant than respiratory viruses in predicting bronchiolitis severity // Pediatr. Pulmonol.–2013.– 48(5).– P. 456-463.
23. Schönknecht K., Fal A.M., Mastalerz-Migas A., Joachimiak M., Doniec Z. Efficacy of dry extract of ivy leaves in the treatment of productive cough.// Wiad. Lek. –2017.– 70(6 pt 1).– P. 1026-1033.

24. Song K.J., Shin Y.J., Lee K.R., Lee E.J. et al. Expectorant and antitussive effect of *Hedera helix* and *Rhizoma coptidis* extracts mixture // *Yonsei Med. J.*– 2015.– 56(3).– P. 819-824.
25. Sun D., Shen W., Zhang F. et al. α -Hederin inhibits interleukin 6 – induced epithelial-to-mesenchymal transition associated with disruption of JAK 2/STAT 3 signaling in colon cancer cells // *Biomed. Pharmacother.*– 2018.– 101.- P. 107-114.
26. Valerie J., King, Vismanathan, Meera, Clayton Bordley, W. et al. Pharmacologic Treatment of Broncholitis in Infants and Children // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*– 2014.– 158(2).– P. 127-137.
27. White A.R., Kaye C., Poupard J. et al. Augmentin (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community- acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent // *J. Antimicrob. Chemother.*– 2004.– 53(1).– P. 3-20.

ВЛИЯНИЕ СОПОЛИМЕРА ДИМЕТИЛАМИНОЭТИЛМЕТ АКРИЛАТА С АКРИЛАМИДОМ НА ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ НАТРИЙКАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ

Зокирова Н.Т., Хазраткулова С.М.

Ташкентский фармацевтический институт, г.Ташкент

При смешении катионактивного полимера с анионактивным обычно происходит взаимодействие полимеров за счет разноименно заряженных функциональных групп, что отражается и на электрокинетическом потенциале смеси полимеров [1]. Определены [2] зависимости плотности поверхностного заряда, электрокинетического потенциала и электропроводности частиц микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) от величины рН и концентрации электролитов (HCl, NaOH, NaCl и CaCl). Найдены значения рН, соответствующие точке нулевого заряда (рН_{тнз}) и изоэлектрической точке (рН_{изт}). Показано, что учет электропроводности частиц приводит к более высоким значениям потенциала, рассчитанного по данным электрофоретической подвижности частиц (по Генри), чем по классической формуле Смолуховского.

Материалы и методы. Нами было изучено изменение электрокинетического потенциала натрийкарбоксиметилцеллюлозы (Na КМЦ) с молекулярной массой $10 \cdot 10^4$ и со степенью полимеризации 450, содержащей 360 функциональных- COO-Na групп, способных ионизироваться в водных растворах с образованием отрицательно заряженной полимерной цепи, которая нейтрализуется добавлением положительно заряженного сополимера диметиламиноэтилметакрилата с акриламидом (ДМАЭМА-АА) при соотношении 1:1. Для смешения 0,01%-ные водные раствора исследуемых полимеров при различных соотношениях.

Результаты и их обсуждения. В качестве боковой жидкости готовили раствор хлористого натрия с таким же значением электропроводности и рН среды. Что и исходный раствор полимеров NaКМЦ и ДМАЭМА-АА. Это дало возможность при разбавлении сохранить конформации макромолекул и соответственно получить линейную зависимость вязкости от концентрации

(рис. 1-3), соответственно более точно получить и рассчитать скорость движения комплексов макромолекул.

| № | Система | С % | L | T секунд |
|---|---------|-------|---|----------|
| 1 | Na КМЦ | 0,008 | 1 | 88,6 |
| | | | 2 | 90,2 |
| | | | 3 | 90,4 |
| | | | 4 | 92 |
| 2 | | 0,006 | 1 | 82,2 |
| | | | 2 | 82,8 |
| | | | 3 | 84,8 |
| | | | 4 | 86,6 |
| 3 | | 0,004 | 1 | 80 |
| | | | 2 | 80,6 |
| | | | 3 | 82,2 |
| | | | 4 | 82,7 |
| | | 0,002 | 1 | 78,8 |
| | | | 2 | 80,44 |
| | | | 3 | 82 |
| | | | 4 | 82,6 |

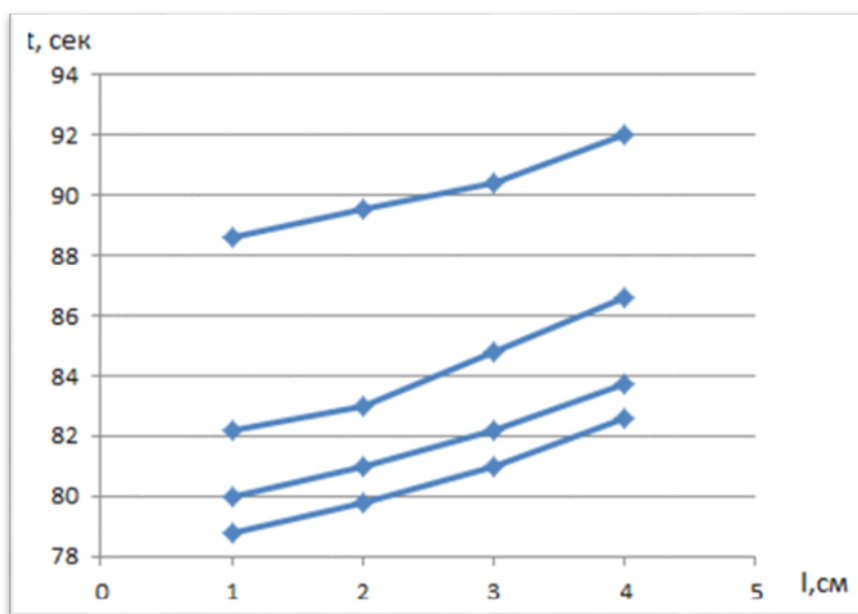


Рис.1. Калибровочные кривые, для расчета зависимости времени истечения растворов Na КМЦ при концентрациях: 1. 0,008%; 2. 0,006%; 3. 0,004%; 4. 0,002%

| № | Система | С % | L | T секунд |
|---|---------|-------|---|----------|
| 1 | СПЛ | 0,008 | 1 | 86,8 |

| | | | | |
|---|--|-------|---|------|
| | | | 2 | 88 |
| | | | 3 | 88,6 |
| | | | 4 | 88,8 |
| 2 | | 0,006 | 1 | 86,4 |
| | | | 2 | 88,2 |
| | | | 3 | 90,2 |
| | | | 4 | 92 |
| 3 | | 0,004 | 1 | 86,6 |
| | | | 2 | 86,8 |
| | | | 3 | 88,4 |
| | | | 4 | 88,8 |
| | | 0,002 | 1 | 86,8 |
| | | | 2 | 88,2 |
| | | | 3 | 88,8 |
| | | | 4 | 90,8 |

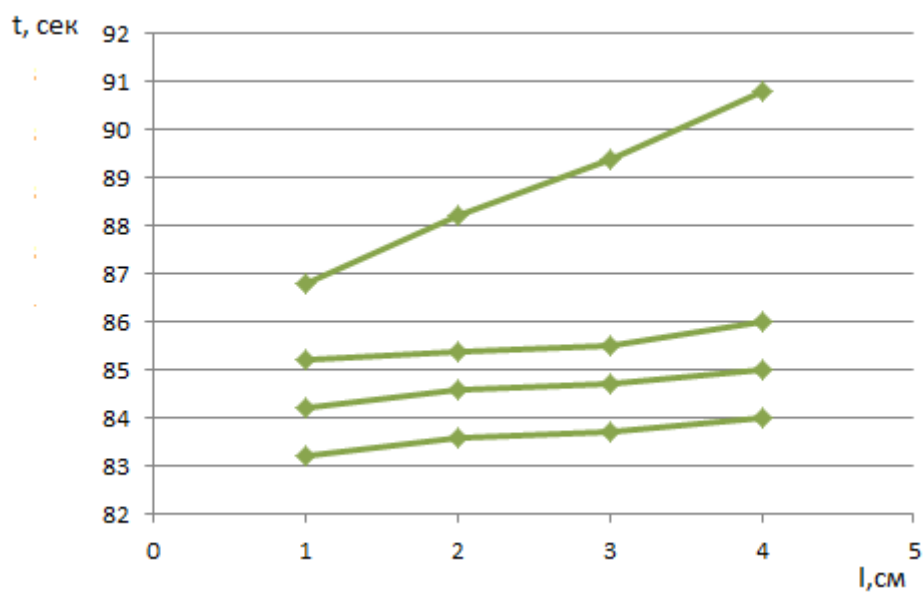


Рис.2. Калибровочные кривые, для расчета зависимости времени истечения растворов СПЛ при концентрациях: 1. 0,008%: 2. 0,006%: 3. 0,004%: 4. 0,002%

| № | Система | С % | L | T секунд |
|---|-------------|-----|---|----------|
| 1 | СПЛNa : КМЦ | 6:4 | 1 | 85.2 |
| | | | 2 | 85.6 |
| | | | 3 | 85.5 |
| | | | 4 | 86 |
| 2 | СПЛNa : КМЦ | 4:6 | 1 | 84.2 |
| | | | 2 | 84.6 |
| | | | 3 | 84.7 |
| | | | 4 | 85 |
| 3 | СПЛNa : КМЦ | 5:5 | 1 | 83.2 |
| | | | 2 | 83.6 |
| | | | 3 | 83.7 |

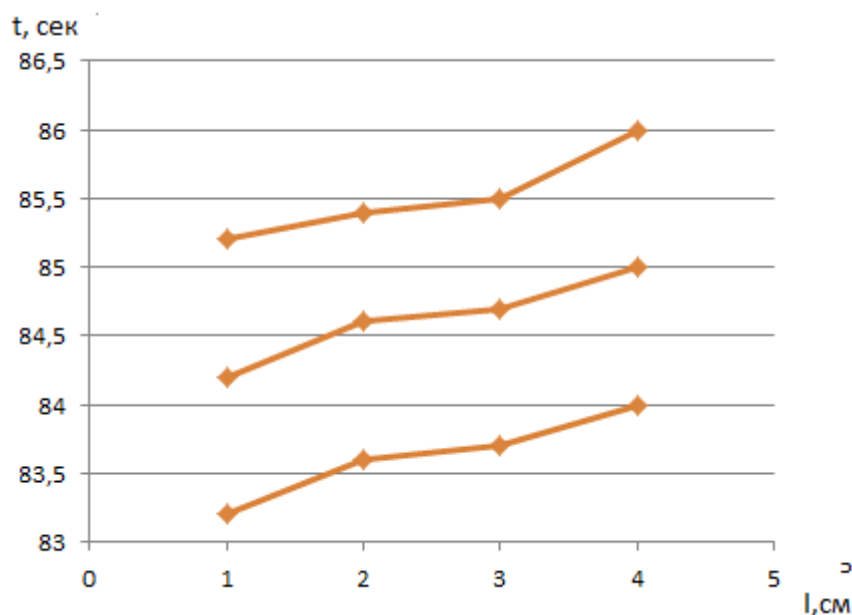


Рис.3. Калибровочные кривые, для расчета зависимости времени истечения растворов смеси при соотношениях: 1.СПЛ: NaКМЦ=6:4; 2. СПЛ:Na КМЦ=4:6; 3. СПЛ:Na КМЦ=5;5

Электрофорез макромолекул проводили на приборе для электрофореза (по Рабиновичу и Фодимана) [3], используя изменения зависимости вязкости от пути макромолекул, за определенной время электрофореза. Расчет ξ -потенциала комплексов (NaКМЦ+ДМАЭМА-АА) проводили по уравнению [4]:

$$\xi = \frac{4 \pi \eta U}{DE} 300^2, \text{ мВ}$$

Получены калибровочные зависимости времени истечения раствора от предполагаемого пути пройденного макромолекулами для растворов Na КМЦ, ДМАЭМА-АА и их смесей по которым и определяли скорость движения макроионов при наложении разности потенциалов. По экспериментальным данным рассчитывали ξ -потенциал исходных полимеров и их смесей

Электрокинетический потенциал для исходных полимеров отличается по знаку и по величине, а для смесей, как показывают кривые зависимости ξ -потенциала от состава смесей (рис.4) наблюдается отклонение от аддитивности, минимум которой приходится при соотношении компонентов 1:1. Это можно объяснить, тем что при небольших добавках ДМАЭМА-АА образуется комплекс полимеров, аминогруппы сополимера полностью нейтрализованы и эффективный электрокинетический потенциал комплекса определяется ионизацией карбоксильных групп с образованием более заряженного комплекса (ξ -потенциала уменьшается). При более высоких концентрациях СПЛ ξ -потенциала изменяется более резко и происходит перезарядка комплекса до +55 мВ.

Полная нейтрализация NaKMЦ полимером происходит при соотношении NaKMЦ:DMAЭМА-АА 2:1. Это указывает на то, что DMAЭМА-АА нейтрализует NaKMЦ двумя функциональными группами:

Таким образом при взаимодействии полимерных электролитов происходит образование поликомплексов за счет взаимодействия карбоксильных функциональных групп NaKMЦ с протонированными третичным азотом и амидов сополимера, на что указывает изменение электрокинетического потенциала.

Литература

1. Ю.М. Чернобереженский, Д.Ю. Батуренко, А.Н. Жуков, А.В. Лоренцсон. «Нанохимия: новые подходы и созданию полимеров систем со специфическими свойствами»/ Сборник тезисов.-Ташкент.-2003.-С. 36-37.
2. Н.Т. Зокирова, А.Ю. Яркулов. Магистратура талабаларининг илмий ишлари тўплами /(Биология ва кимё).-Тошкент.-2004.-С.126-129.
3. Р.С. Тиллаев, Н.Т. Зокирова, Х.И. Акбаров. «Композиционные материалы: структура, свойства и применение» Материалы республиканской научно-технической конференции с участием зарубежных ученых.-Ташкент.-2008.-С. 14-15.
4. А.К. Осербаева, Н.Т. Зокирова, Х.И. Акбаров. Профессор-ўқитувчилари ва ёш олимларнинг илмий-амалий конференцияси.- Тошкент.-2010.-С. 157-159.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАСЛИЧНОСТИ, ЖИРНОКИСЛОТНОГО И БЕЛКОВОГО СОСТАВА ТРАВЫ ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ ВЫРАЩИВАЕМОЙ В УЗБЕКИСТАНЕ

Зупарова Зулфия Ахрор кизи¹, Олимов Немат Каюмович¹, Исмоилова Гузалой Мухутдиновна¹, Матазимов Мухаммажон Тохиржон угли¹

¹Ташкентский фармацевтический институт

Целенаправленные исследования, связанные с внедрением в медицинскую практику лекарственных препаратов растительного происхождения, изучение их химического состава и разработка оптимальных технологий получения на их основе доступных лекарственных средств является актуальной задачей. Своими целебными свойствами лекарственные растения обязаны оптимальному соотношению и гармоничному взаимодействию комплекса содержащихся в них биологически активных веществ[1,2].

Для профилактики и лечения состояний иммунодефицита особой популярностью пользуются препараты из растений рода Эхинацеи. Эхинацея обладает мощным иммуномодулирующим, противоаллергическим, противовирусным, противовоспалительным и антиканцерогенным эффектом. Благодаря богатому составу полезных элементов в растении, применение лекарственных средств, с содержанием эхинацеи способствует быстрому и эффективному лечению многочисленных болезней и патологических состояний[4].

Таким образом, разработка новых эффективных дешёвых отечественных иммуномодулирующих лекарственных средств на основе местного растительного сырья эхинацеи является весьма актуальным.

Материалы и методы. Определение содержания масла в растениях (сырую масличность) определяли стандартным методом исчерпывающей экстракции бензином.

Определение жирнокислотного состава проводили методом хромато-масс-спектрометрического анализа метиловых эфиров жирных кислот

Анализ проводили на хромато-масс-спектрометре фирмы «AgilentTechnology» GC/MS AT 5973Nc применением капиллярной колонки размером 30мх×0,25 мм с 5% фенилметилсилоксана при температуре инжектора 280 °С, температураMS источника - 230⁰С, температура MS квадруполя - 180⁰С, при программировании температуры термостата колонки от 170 до 280 °С, скорость подъема температуры 10⁰С/мин, величина пробы 1 мкл. в режиме без деления потока

Определение содержания белка в растениях проводили стандартным методом [3]. Измерения проводили на электро-фотоколориметре КФК-3

При определении количественного содержания белка, использовали метод Каар-Каля. Спектрофотометрический метод количественного определения белка основан на способности ароматических аминокислот (триптофан и тирозин) поглощать ультрафиолетовый свет с максимумом поглощения 280 нм. Измеряя величину оптической плотности при этой длине волны, судили о

количестве белка, присутствующем в растении. Для характеристики белка из листьев проводили определение аминокислотного состава. Полученный гидролизат после кислотного гидролиза 5,7 Н соляной кислотой в течение 24 часов при 110°C в вакуумных условиях передавали на аминокислотный анализатор. Аминокислотный состав определяли методом ВЭЖХ. Синтез и определение фенилтиокарбония (ФТК) производных аминокислот проводили по методу Steven A., Cohen D. Идентификацию ФТК аминокислот проводили на хроматографе Agilent Technologies 1200 серии на колонке 75x4,6 Discovery HSC₁₈. Раствор А: 0,14 CH₃COONa + 0,05 ТЭА, рН 6,4; В: CH₃CN*CH₃CN. Скорость потока 1,2 мл/мин, поглощение 269 нм.

При определении масличности травы эхинацеи пурпурной образцы подсушивали в сушильном шкафу при температуре 105°C в течение 2-х час. Подсушенное растение измельчали в лабораторной дробилке до превращения их в тонкую однородную массу без заметных включений шелухи. Измельченную траву тщательно перемешивали шпателем, из перемешанной массы брали на аналитических весах навеску 8-10 г.

Экстракционный патрон из фильтровальной бумаги взвешивали на аналитических весах. Навеску измельченной травы помещали во взвешенный экстракционный патрон, сверху патрона клали небольшой слой ваты, затем края патрона завертывали и помещали его в экстрактор - аппарат Сокслета. К экстрактору присоединяли чистую колбу, предварительно высушенную в течение 1 часа при 100-105°C и взвешенную после охлаждения в эксикаторе. Через водяной холодильник при помощи маленькой воронки наливали в экстрактор необходимое количество предварительно перегнанного экстракционного бензина (t кип. 75-80°C).

Экстракцию масла вели в течение 20-22 часов. Пробу на полноту экстракции производили через 12 ч путем проверки капли экстракта на фильтровальной бумаге по отсутствию жирного пятна после высыхания на ней экстракта. После полного извлечения масла приемную колбу с экстрактом масла отсоединяли, и бензин отгоняли на роторном испарителе. Остатки бензина удаляли высушиванием масла в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С до постоянного веса.

Первое взвешивание проводили через 1 час сушки, последующие - через каждые 30 мин. Сушку считали законченной, если разница между двумя последними взвешиваниями составляла 0,0002-0,0004 г.

Содержание масла в семенах в % (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{(P_1 - P_2) \cdot 100}{P},$$

где P₁- вес колбы с маслом, в г,
P₂ - вес пустой колбы, в г,
P - навеска семян, в г.

Показатель масличности высушенной травы эхинацеи пурпурной составил 1,54% при фактической влажности и за вычетом значения влажности в пересчете на абсолютно сухое вещество (а.с.в.).

При определении жирнокислотного состава отбирали навески массой по 5 г в двух повторностях из измельченной травы эхинацеи и проводили многократную исчерпывающую экстракцию толуолом. Для выделения масла из экстрактов удаляли растворитель методом высушивания до постоянной массы в потоке воздуха под тягой при комнатной температуре.

Из выделенного масла отбирали аликвоту 0,20 мл. в двух повторностях во флаконы, приливали по 1 мл. толуола и алкилирующего раствора (трифторбората в 10% метаноле). Метилирование проводили путем нагревания на водяной бане при температуре 60⁰Св течение 10 мин, затем охлаждали, приливали по 1 мл дистиллированной воды, перемешивали и после расслаивания фаз отбирали верхний слой на анализ.

Результаты и их обсуждения. Анализ полученных хроматограмм и масс-спектров метилированных растворов масел свидетельствует о том, что в исследуемом сырье эхинацеи пурпурной были выявлены пики соответствующие метиловым эфирам насыщенных и ненасыщенных жирных кислот: миристиновой, пальмитиновой, линолевой, линоленовой, стеариновой, арахидиновой, бегеновой, монтановой кислотам.

Относительное содержание метиловых эфиров жирных кислот в исследуемых объектах определяли по площади хроматографического пика метилового эфира соответствующей кислоты, выраженной в %, по отношению к сумме площадей выше указанных пиков метиловых эфиров жирных кислот. Результаты проведенного анализа приводятся в таблице 1.

Таблица 1

Состав жирных кислот травы эхинацеи пурпурной

| Наименование жирной кислоты | Относительное %-ное содержание жирной кислоты |
|-----------------------------|---|
| Миристиновая C14:0 | 1,04 |
| Пальмитиновая C16:0 | 19,84 |
| Линолевая C18:2 | 43,52 |
| Линоленовая C18:3 | 24,81 |
| Стеариновая C18:0 | 5,29 |
| Арахидиновая C19:0 | 1,33 |
| Бегеновая C22:0 | 1,24 |
| Лигноцериновая C24:0 | 1,19 |
| Монтановая C28:0 | 1,75 |

Как видно из приведенных данных высушенная трава эхинацеи пурпурной обладает низким содержанием жира – масличность составила не более 1,54%. При этом выделенное масло обладает богатым жирнокислотным составом с наличием длинноцепочечных жирных кислот, таких как арахидиновая, бегеновая,

лигноцериновая и монтановая кислоты. В жирнокислотном составе масла преобладают ненасыщенные жирные кислоты: линолевая - 43,5% и линоленовая - 24,81%. Суммарное содержание ненасыщенных и насыщенных жирных кислот в выделенном из высушенного образца эхинацеи пурпурной масле составило: насыщенных – 31,67, ненасыщенных -68,33% (соотношение насыщенных и ненасыщенных 1:2).

Для выделения белков сырьё травы эхинацеи измельчали до разрушения клеточных стенок, получая гомогенат. В термостойкие колбы, к отобранной навеске из гомогената приливали концентрированную серную кислоту H_2SO_4 (ρ 1,84 г/см³). Колбы помещали на песчаную баню, устанавливая температуру, равную 400 °С. При этом, не допускалось бурное кипение. В охлажденные колбы по стенкам осторожно приливали дистиллированную воду и количественно переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл. После охлаждения, доводили объем в колбах до метки и тщательно перемешивали. Из мерной колбы, после минерализации, для определения содержания белка по азоту, отбирали аликвоту, в зависимости от предполагаемого содержания белка. При высоком содержании азота в пробах, проводили разведение. К отобранной аликвоте, добавляли до половины объема дистиллированной воды. Затем раствор нейтрализовали. И добавили 1 мл реактива Несслера. Растворы в колбах доводили до метки водой и тщательно перемешивали. При этом растворы были совершенно прозрачными. Через 15 минут после закрашивания, определяли оптическую плотность растворов

Таблица 2

Результаты анализа суммарного белка высушенного сырья травы эхинацеи пурпурной

| образец | Навеска, г | Аликвот | 400 нм | Белок, % | Среднее значение, % |
|---------|------------|---------|--------|----------|---------------------|
| Опыт 1 | 0,405 | 0,2 | 0,092 | 7.1 | 7,5 |
| Опыт 2 | 0,412 | 0,2 | 0,098 | 7,6 | |

Выделение связанных аминокислот суммарного белка из травы эхинацеи пурпурной проводили при помощи экстракции 0.2 н гидроокисью натрия при периодическом перемешивании на магнитной мешалке 1000 об/мин в течение 1 часа. Полученный экстракт центрифугировали на рефрижераторной центрифуге при 6000 об/мин в течение 30 мин. Прозрачный супернатант для осаждения белка обработали 80%-ным сухим сульфатом аммония, (на 100 мл раствора 52,58 г) выдерживали раствор в холодильнике в течение 16 часов для формирования осадка белка. Осадок отделяли центрифугированием и растворяли в 30 мл дистиллированной воды. Полученный белковый раствор обессоливали, диализовали против проточной воды в течение 24 часов. Обессоленные растворы лиофильно сушили при высоком вакууме и низкой температуре (-35°C).

Полученные лиофильно высушенные белки исследуемых образцов взвешивали (50 мг), проводили кислотный гидролиз 5,7н соляной кислотой при 110⁰С в вакуумных условиях в течение 24 ч. Гидролизаты упаривали и передавали для анализа на аминокислотный состав.

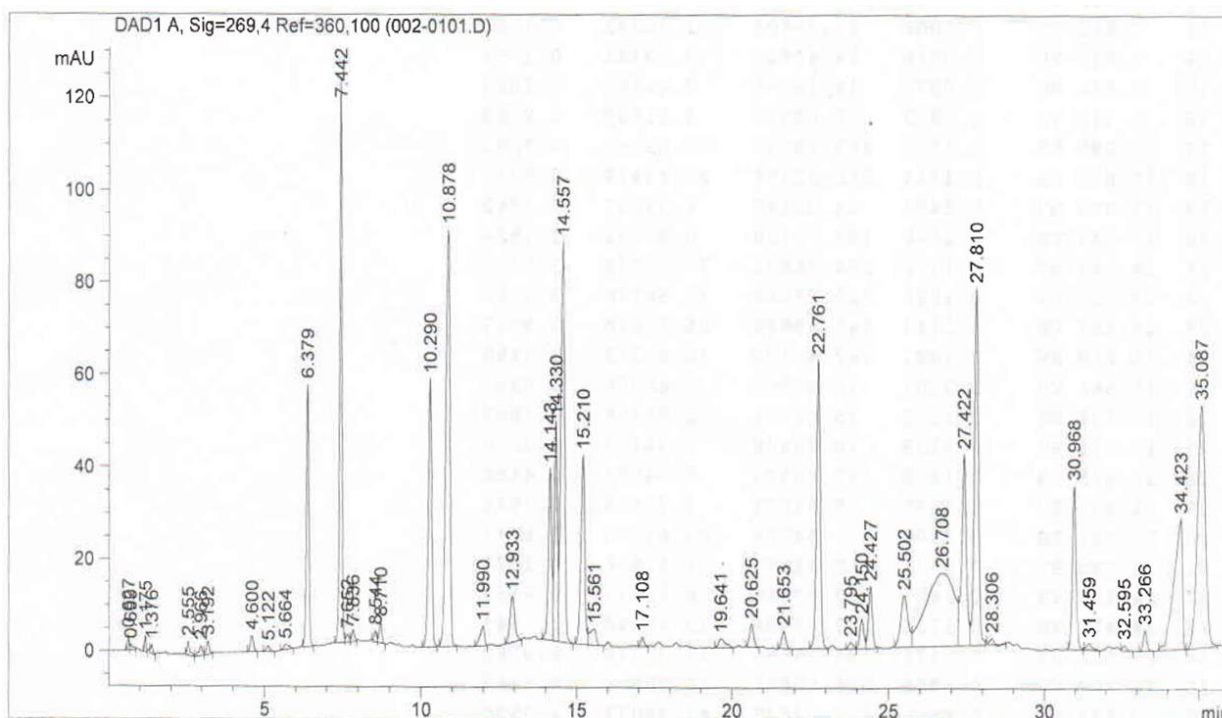


Рис.1 хроматограмма аминокислотного состава травы эхинацеи пурпурной

В результате исследования аминокислотного состава травы эхинацеи пурпурной установлено наличие 17 аминокислот, девять из которых являются незаменимыми.

Выводы

1. Показатель маслячности высушенной травы эхинацеи пурпурной составил 1,54%

2. В жирнокислотном составе масла преобладают ненасыщенные жирные кислоты: линолевая и линоленовая. Суммарное содержание ненасыщенных и насыщенных жирных кислот в выделенном из высушенного образца эхинацеи пурпурной масле составило соотношение насыщенных и ненасыщенных 1:2.

3. Исследуемые образцы травы эхинацеи пурпурной отличаются хорошим содержанием общего белка -7,5%. Белок сбалансирован по заменимым и незаменимым аминокислотам, среди которых преобладают глутаминовая кислота и лейцин. Эти показатели свидетельствуют о полноценности белка в данном сырье.

Литература

1. Куркин В.А., Климова Л.Д., Вельмяйкина Е.И., Первушкин С.В. и др. Исследование по созданию иммуномодулирующего лекарственного средства- таблеток с экстрактом эхинацеи // Известия Самарского научного центра Российской академии наук .2014. Т.16. № 5(2). С. 990-994.

2. Куркин В.А. Лекарственные растения как источник импортозамещающих препаратов // Фундаментальные исследования. 2013. №8(1). С.139-142.
3. Умарова Г.К., Комилов Х.М. Определение белка и аминокислотного состава надземной части якорцев стелющихся /Т.: Фармацевтический журнал.- 2013.- №2.-С.17-20.
4. Эхинацея [Электронный ресурс] – Киев, 2011. – режим доступа: <http://www.argo-shop.com.ua>

КИНЕТИКА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИЗ ПОЛИКОМПЛЕКСНОГО КОМПОЗИТА ПОЛУЧЕННОГО НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ НАТРИЙКАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ

Инагамов С.Я., Каримов А.К., Мухамедов Г.И.

Ташкентский фармацевтический институт, г.Ташкент., Узбекистан

Поликомплексы (ПК) и поликомплексные композиты (ПКК) являются продуктами межмолекулярных реакций. Они образуются либо в результате взаимодействия противоположно заряженных полиэлектролитов, либо в результате матричных полиреакций [1,2]. При взаимодействии между противоположно заряженными разнородными макромолекулами образуется устойчивая межмолекулярная связь. Причина устойчивости межмолекулярных связей заключается в кооперативности системы этих связей. Изучение кооперативных взаимодействий между разнородными макромолекулами и продуктов реакций – полимерных комплексов имеет важное значение, как с научной, так и с практической точек зрения, так как межполимерное комплексообразование является одним из перспективных путей модификации полимеров.

Кроме того, поликомплексы и поликомплексные композиты представляют собой новый класс полимерных соединений, которые находят практическое применение в качестве структурообразователей для ряда дисперсных систем (почв, грунтов, дисперсных пород), полупроницаемых мембран, покрытий, материалов медицинского и биотехнологического назначения, лекарственных средств и др[3,4].

Материалы и методы. В работе использовали очищенную натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) продукт Наманганского химического завода, со степенью замещения 70 и степенью полимеризации 450. Второй компонент поликомплекса относится к азотосодержащим полимерам, который получен на основе мочевины и формальдегида. Использовали мочевины марки ч.д.а. без дополнительной очистки, ГОСТ 6691-77, формалин марки "ФМ"-30-40%-ный раствор формальдегида в воде, содержание метанола 5-11%. Реакционные смеси готовили при смешении концентрированных (С=0,4 осн.моль/л) растворов Na-КМЦ и МФО в определенных технологических условиях и в определенных соотношениях компонентов [3,4].

pH растворов электролитов и их смесей проводили на универсальном иономере ЭВ-74 с использованием стеклянного (измерительный) и хлоросеребристого (сравнительный) электродов. Точность измерения pH – 0,2

ед. рН. Перед измерением прибор настраивали по стандартным растворам. Титрование проводили при постоянном перемешивании и при температуре 22-24⁰С. Определение потери в массе при нагревании образцов проводили согласно методики ГФ XI, вып. I с 114.. 1 г препарата (точная навеска) помещали в предварительно высушенный и взвешенный бюкс с диаметром 35 мм и высотой 60 мм и нагревали на кипящей водяной бане в течении 1 часа. Затем помещали в эксикатор для охлаждения на 50 мин и взвешивали. За меру устойчивости поликомплексных композитов была принята их способность более или менее разрушаться под воздействием высоких и низких температур, а также при центрифугировании.

Центрифугированию подвергали поликомплексные системы сразу после приготовления, после замораживания при -100⁰С с последующим оттаиванием при комнатной температуре, а также после нагревания в термостате при -40⁰С. Замораживание с последующим центрифугированием после оттаивания и метод нагревания проводили общепринятыми методами, для основ мягких лекарственных форм. Исследования производили для 5 образцов каждого варианта ПКК.

10 г основа помещали в стеклянную пробирку, ставили в холодильник и охлаждали до заданной температуры. Время замораживания основы отсчитывали от момента достижения ею требуемой температуры до начала процесса оттаивания. Оттаивание системы производили в термостате при 20⁰С. После оттаивания поликомплексные композиты были проанализированы визуально по отделившимся слою воды и выбрали наиболее устойчивые. Поликомплексные композиты устойчивые к замораживанию были подвергнуты нагреванию. Для этого 10 г основа помещали в закрытый бюкс диаметром 40-45 мм и оставляли в термостате при температуре 40±0, 2⁰ на 6 часов. Потом производили центрифугирование в центрифуге (в течении 5 минут, число оборотов ротора равно 1500 об/мин).

Результаты и их обсуждения. Одним из основных свойств в лекарствах является кинетика высвобождения лекарственного препарата из основы по требуемой терапевтической программе. Определение кинетики высвобождения лекарственных веществ из мазей проводили методом Крувчинского. Прибор для определения кинетики высвобождения лекарственных веществ состоит из наружного стеклянного сосуда – химического стакана вместимостью 500 мл и внутреннего сосуда без дна – диализной трубки. В качестве диализной полупроницаемой мембраны используют нелакированную целлофановую пленку общей площадью контакта 20 см² [5,6]. 2,0 г мази (точная навеска) с помощью шпателя наносят равномерным слоем на целлофановую пленку, которую неподвижно укрепляют на конце диализной трубки резинкой обхваткой.

Диализную трубку вносят в химический стакан с диализной средой (объем 25 мл) и погружают в глубину не более 2 мм. Диффузия лекарственных веществ через целлофановую мембрану протекает при температуре 37 ±0,5⁰С в термостате (перед проведением испытаний термостат включают в электросеть и устанавливают на заданную температуру) в течение 5 – 6 часов. Отбор проб

диализата проводят через 30, 60, 90, 120, 150, 180 минут и так далее по 5 мл пипеткой с обязательным восстановлением диализной среды. Опыт проводят в 3-кратном повторении на трех навесках мази одного образца.

Для количественного определения лекарственных препаратов в диализате используют метод ультрафиолетовой спектрофотометрии. Определение содержания лекарственного вещества в диализате проводится после проведения соответствующих разведений.

Параллельно проводят слепой опыт по измерению оптической плотности мазовых основ в УФ-области спектра, где наблюдается максимальное поглощение препаратами. 0,5 г (точная навеска) мазовой основы в бюксе, осторожно растворяют и извлекают соответствующим растворителем в мерную колбу вместимостью 100 мл (раствор А). 2 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и вновь разводят соответствующим растворителем (раствор Б). 5 мл раствора Б переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и измеряют оптическую плотность полученного раствора (D_0) при длинах волн от 180 до 250 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, применяя в качестве стандартного нулевого раствора соответствующий растворитель.

Количество высвободившегося лекарственного препарата и обнаруженного в диализате в процентах (С) рассчитывают по формуле:

$$C = \frac{DAV}{E_{cp}qr}, \% \quad (1)$$

где D - оптическая плотность пробы диализата;

A - разведение отобранной пробы;

V - общий объем диализной среды, мл

E_{cp} - удельный показатель поглощения;

q - объем диализата, взятый для анализа, мл;

r - количество лекарственного препарата в навеске мази, мг.

На рис.1 представлен теоретический расчет кинетики высвобождения лекарственного препарата из низкомолекулярной и высокомолекулярной основы. Из рисунка видно, что кинетика высвобождения лекарственного препарата из низкомолекулярной основы выделяется сразу после приёма –

т.е. при малых значениях времени, а из основы полученной с помощью высокомолекулярного соединения с медленными дозами, в продолжительной времени [5].

Выделенная лекарства из поликомплексного композита при малых значениях времени:

$$\frac{M_t}{M_0} = 4\sqrt{\frac{D_t}{\pi l^2}} \quad (2)$$

где M_t – количество лекарства, выделившегося за время t, M_0 – общее начальное количество лекарства в поликомплексном композите, D- коэффициент

диффузии лекарства в поликомплексном композите, l - расстояние преодолеваемое лекарством в поликомплексном композите.

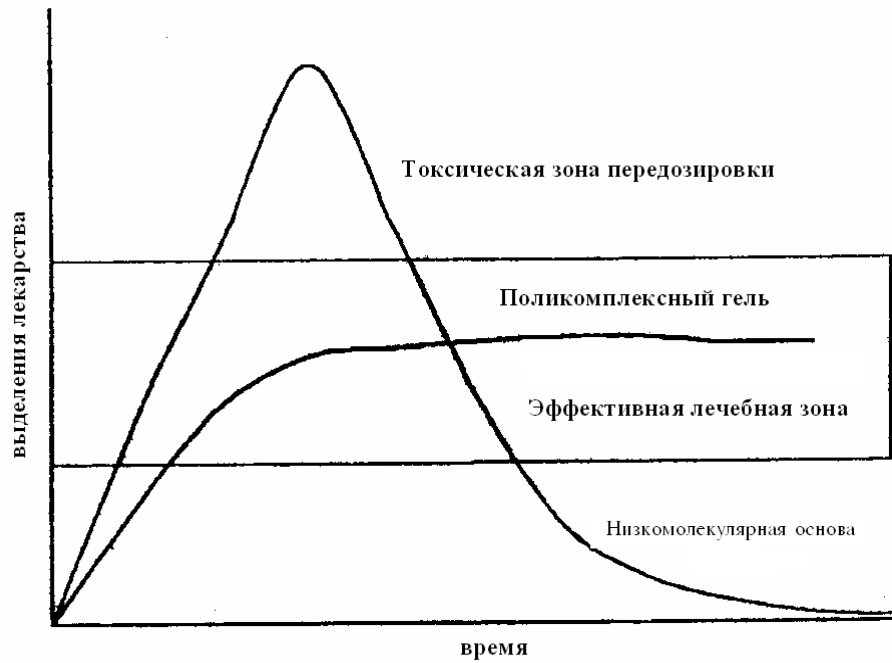


Рис.1. Ключевое отличие выделения лекарства из низкомолекулярной и высокомолекулярной основы

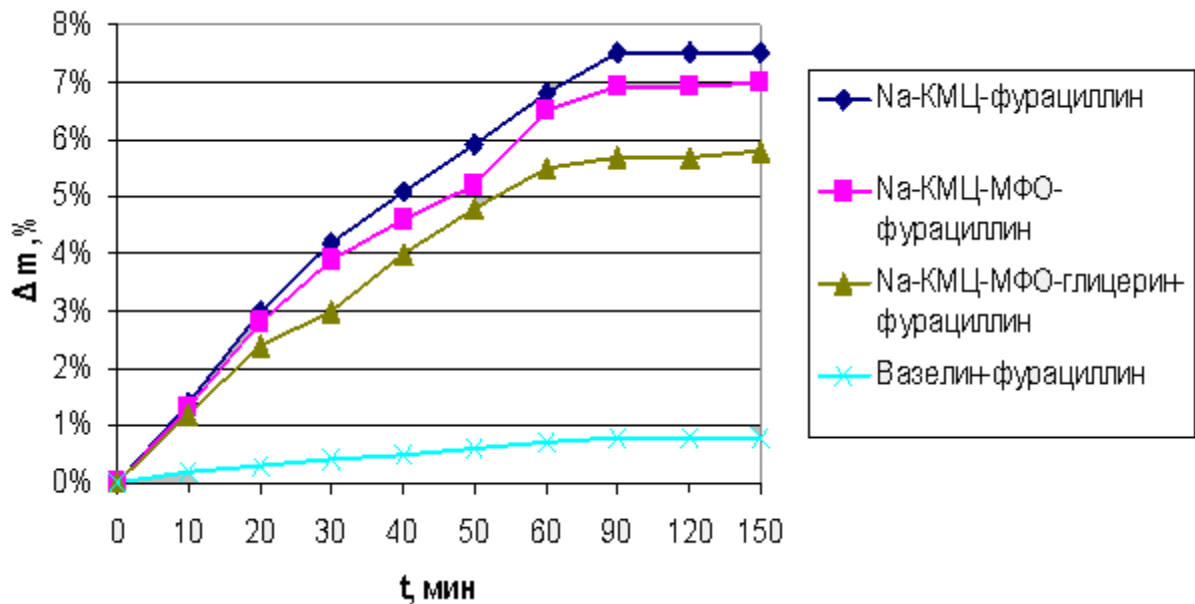


Рис.2. Кинетика потери масс (Δm , %) фурацилиновой мази полученной на основе Na-КМЦ и МФО в зависимости от времени (t , мин) при влиянии температуры.

При больших значениях времени:

$$\frac{M_t}{M_0} = 1 - \left(\frac{8}{\pi^2} \right) \exp \left(-\frac{\pi^2 D t}{\ell^2} \right) \quad (3)$$

В любой простейшей системе:

ПКК + лекарство

в которой не происходит дополнительных явлений, таких как эрозия или деструкция полимера, любое взаимодействие между компонентами абсолютно корректно описывается этими двумя кинетическими уравнениями:

первый этап выделения лекарства 60 масс %

$$\left(m.c. 0 \leq \frac{M_t}{M_0} \leq 0,6 \right) \quad (4)$$

согласно уравнению (2)

Второй этап выделения лекарства: 40 масс. %

$$\left(m.c. 0,6 \leq \frac{M_t}{M_0} \leq 1,0 \right) \quad (5)$$

согласно уравнению (3)

А с практической точки зрения, т.е. экспериментальные данные по изучению поликомплексного композита полученные на основе Na-КМЦ и МФО доказывают вышеизложенные теоретические данные.

Важным показателем качества мази является способность обеспечивать оптимальную биологическую доступность лекарственного вещества. Для этого должны быть оценены способность лекарственного вещества к высвобождению из мази и его резорбцию через кожи [5,6].

О способности лекарственного вещества к высвобождению из мази можно судить по результатам исследования его диффузии. Для этого могут быть пригодны модельные опыты, проводимые «in vitro», которые проводили по изучению кинетики высвобождения лекарственного препарата из фурацилиновой мази на основе поликомплексного композита по методу Кривчинского [5,6].

На рис.2 представлено кинетика высвобождения фурацилина из мази для различных составов. Анализ данных, представленных на рис.2 свидетельствует о том, что в процессе высвобождения фурацилина из ПКК Na-КМЦ и МФО независимо от состава наблюдаются определенные закономерности. Максимальная концентрация фурацилина содержится в диализате через 8 часов для составов Na-КМЦ – фурацилин и вазелин-фурацилин, 24 часов для составов Na-КМЦ - МФО- фурацилин и Na-КМЦ - МФО- глицерин-фурацилин.

Выводы

Проведенные исследования позволяют сделать вывод о том, что мазь на основе поликомплексного композита обладает пролонгирующим действием по сравнению с исходным раствором ПКК, а наибольшая полнота высвобождения фурацилина из поликомплексного композита Na-КМЦ - МФО- глицерин является аргументом для рекомендации его в качестве мазевой основы.

Литература

1. Инагамов С.Я., Мухамедов Г.И. Интерполимерные комплексы в фармации. Монография. Ташкент - Изд. «Университет», 2019 г., 202 с.
2. Зансохова М.Ф., Рогачева В.Б., Гуляева Ж.Г., Зезин А.Б. Взаимодействие амфолитных дендримеров с линейными полиэлектролитами // Высокомолек. соед. – Москва, 2008. – Т.А50 - №6. – С. 1009-1019.
3. Хафизов М.М., Каримов З.Ш., Ахмедов А.М., Мухамедов Г.И. Электронно-микроскопическое исследование структур возникающих при взаимодействии полиэлектролитных макромолекул // XX Российская конференция по электронной микроскопии. -Черноголовка, 2004. - С.196.
4. Мун Г.А., Нуркеева З.С., Хуторянский В.В., Мангазбаева Р.А. Интерполимерные комплексы метилцеллюлозы с поликарбонowymi кислотами в водных растворах // Высокомолек. соед. - Москва, 2001.- Т. А43.- №3. – С. 552 - 556.
5. Горшкова М.Ю., Волкова И.Ф., Алексеева С.Г., Молоткова Н.Н., Скорикова Е.Е., Изумрудов В.А. Водорастворимый модифицированный хитозан и его взаимодействие с полистиролсульфонатным анионом// Высокомолек. соед. - Москва, 2011.- Т. А53.- №1. – С. 60-69.
6. Саримсаков А.А. Средне – и низкозамещенная карбоксиметилцеллюлоза – получение, свойства и применение. Ташкент, «Фан». -2005г. – 132 с.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ФЛЕБОДИА 600 В ЛЕЧЕНИИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С ВАРИКОЗНОЙ БОДЕЗНЬЮ

Ихтиярова Г.А., Сулейманова Г.С.

Бухарский государственный медицинский институт, г. Бухара, Узбекистан

В последние годы, несмотря на значительные достижения в лечении фетоплацентарной недостаточности, продолжается поиск новых методов и подходов к коррекции данной акушерской патологии. Необходимо отметить, что патогенез фетоплацентарной недостаточности сложен и до конца не изучен, однако выявлено много факторов, влияющих на развитие данного заболевания [1, 2]. Морфологическим субстратом, как известно, являются нарушения в строении, расположении, прикреплении плаценты, а также ее васкуляризации. Для коррекции нарушений существуют внутренние процессы, которые объединены в понятие компенсаторно-приспособительных реакций. Если же эти реакции не развиваются или недостаточны при наличии морфофункциональных нарушений в плаценте, то формируется фетоплацентарная недостаточность, которая в конечном итоге приводит к нарушению развития эмбриона и плода, задержке его развития и гибели [1-4]. К возникновению и прогрессированию фетоплацентарной недостаточности могут привести: нарушения процессов nidации плодного яйца и плацентации, дистрофические и воспалительные изменения эндометрия, инфекции, гормональные нарушения, соматические заболевания, сосудистые расстройства, коагулопатии и др. [1, 2, 5].

Как показало морфологическое исследование плацент, у женщин с явлениями фетоплацентарной недостаточности, в том числе и инфекционного генеза, имеют место расстройства как артериального, так и венозного кровотока, причем в венозном русле изменения сходны с классическими проявлениями хронической венозной недостаточности: стаз крови, снижение тонуса вен, повышение проницаемости капилляров, отек стромы, тромбозы [1-4].

Целью исследования явилось оценка эффективности препарата "Флебодиа 600", действующим компонентом которого является биофлавоноид диосмин.

Материал и методы. В исследование были включены 52 пациентки с явлениями фетоплацентарной недостаточности в сроки от 26 до 36 нед беременности, из которых 20 получали традиционное лечение и составили контрольную группу, и 32 - в дополнение к традиционной терапии принимали флебодиа 600 по 2 таблетки в сутки в течение 15 дней (основная группа). В состав традиционного курса лечения входили инфузии актовегина (200 мг внутривенно 5-7 дней), курантил (75 мг в сутки 15 дней), поливитамины для беременных в обычном режиме. В основной группе пациентки получали в доовлении флебодиа 600.

Критериями постановки диагноза фетоплацентарной недостаточности явились: асимметричная форма задержки развития плода (случаи симметричной формы были исключены из исследования в силу высокой частоты хромосомных аномалий у плодов и бесперспективности коррекции данной патологии) по данным ультразвукового исследования, нарушение маточно-плацентарного кровотока (НМПК) в системе мать-плацента-плод при использовании доплерометрии.

Для выяснения переносимости и побочных действий проводился опрос женщин, получавших терапию препаратом "Флебодия 600". Следует отметить, что основная и контрольная группы были абсолютно сопоставимы по возрасту, социальному статусу и сопутствующей патологии.

Обращал на себя внимание тот факт, что более 60% женщин из обеих групп имели несколько факторов риска по развитию фетоплацентарной недостаточности, что, вероятно, обусловило довольно высокую частоту не только НМПК, но и внутриутробной задержки развития плодов. Кроме того, около половины всех женщин страдали расстройствами венозного тока крови - варикозным расширением вен нижних конечностей и геморроем.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного лечения нами отмечено улучшение течения беременности в обеих группах, однако в основной группе отметился ряд интересных, с нашей точки зрения, особенностей. Во-первых, в основной группе у 42,4% женщин с НМПК I Б степени после проведенного курса лечения маточно-плацентарный кровоток нормализовался, а у 83,3% с НМПК II отметилось улучшение маточно-плацентарного кровотока до первой степени. В контрольной группе подобные изменения наблюдались в 20% случаев ($p < 0,05$). Проводимое лечение препаратом "Флебодия 600" способствовало более быстрому увеличению массы тела плодов по сравнению с традиционной терапией. Так, в 53% случаев в основной группе после предложенного лечения, новорожденные с диагностированной ранее задержкой внутриутробного развития, родились с нормальной массой тела, тогда как в контрольной группе таких случаев было достоверно меньше - 33% ($p < 0,05$).

Таким образом, флебодия 600 действует однонаправленно с препаратами, улучшающими маточно-плацентарный кровоток, и потенцирует их действие. Фактором, подтверждающим предположение об улучшении функции фетоплацентарного комплекса, явилось то, что исходно пониженный для определенного срока беременности ТБГ в основной группе повышался активнее, чем в контрольной группе.

К сожалению, ввиду небольших групп, не получились достоверными различия в показателях массы тела новорожденных при рождении, которые составили $2939,4 \pm 68,3$ г в основной группе и $2798,5 \pm 196,6$ г в контрольной группе. Однако при исследовании плацент оказалось, что компенсаторно-приспособительные реакции (являющиеся показателями степени адаптации плода и плаценты к неблагоприятным условиям - в данном случае фетоплацентарной недостаточности инфекционного генеза) присутствовали достоверно чаще в основной группе (91%) против 70% случаев в контрольной группе ($p < 0,05$).

При исследовании особенностей течения родов и послеродового периода оказалось, что у женщин, получавших препарат "Флебодиа 600", достоверно ниже физиологическая кровопотеря в родах ($145,3 \pm 12,3$ мл), в то время как в контрольной группе она составила $249,4 \pm 27,7$ мл ($p < 0,01$). В то же время при оперативном родоразрешении нами не было выявлено достоверных различий.

Следует отметить, что при назначении препарата "Флебодиа 600" значительно уменьшались проявления гестоза, особенно его отечной формы. Так, в основной группе отеки исчезли у 82% женщин против 56% в контрольной группе ($p < 0,01$). Кроме того, пациентки отмечали исчезновение тяжести в ногах, онемения, чувства покалывания и др. в нижних конечностях. Объективно оказалось, что у 85,7% женщин с варикозным расширением вен нижних конечностей наблюдался регресс заболевания, несмотря на рост беременной матки, что достоверно выше, чем в контрольной группе - 25% ($p < 0,01$). В 100% случаев при применении препарата "Флебодиа 600" было выявлено уменьшение геморроидальных узлов, их отечность, что способствовало существенному улучшению качества жизни женщины.

Заключение.

Выявлено достоверное улучшение маточно-плацентарного кровотока, нормализация гормонопродуцирующей функции плаценты, а также показателей гемостаза у беременных женщин, получающих курсовое лечение венотоником "Флебодиа 600", что привело к рождению детей большей массы тела. Применение препарата "Флебодиа 600" достоверно уменьшает послеродовую кровопотерю. При явлениях фетоплацентарной недостаточности инфекционного генеза рекомендуемая доза препарата "Флебодиа 600" составляет 1200 мг в сутки.

Литература

1. Артымук Н.В. Варикозное расширение вен органов малого таза // Рос. вест. акуш.гинеколога. -2007. № 6. - С. 74-77.
2. Агеева М.И. Допплерометрические исследования в акушерской практике. М.: Видар, 2000. 112 с.
3. Бабаджанова Г.С., Ихтиярова Г.А., Дустова Н.К. Особенности беременности и родов у пациентов с варикозно расширенными венами таза // Фундаментальные и практические вопросы иммунологии и инфектологии Сборник научных статей участников международной научно-практической конференции – 2018. С. 74-76.
4. Дустова Н.К. Применение флеботонических препаратов беременным с варикозным расширением вен таза в разные сроки гестации / Мат. Спутникового форума по общественному здоровью и политике здравоохранения - 2018. - 32 с.
5. Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Прокубовский В.И. Варикозная болезнь вен малого таза. Флебология. Под ред. В.С. Савельева. М: Медицина 2008; 246.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРИОДОНТА

Казеко Л.А.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск,
Республика Беларусь

Периодонтит — воспалительное заболевание, которое характеризуется вовлечением в патологический процесс всех поддерживающих структур зуба.

Периодонтальная инфекция, являющаяся одной из наиболее распространенных в человеческой популяции, инициируется микроорганизмами биопленки зубного налета [9, 10, 22, 23].

Периодонтальная терапия, направленная на механическое удаление зубного налета и его бактериального содержимого, расценивается как золотой стандарт лечения и представляет широко используемый и принятый метод лечения и профилактики. Механические методы, включая нехирургические и хирургические, способствуют удалению бактериальных биопленок и предотвращению возобновления их роста путем устранения экологических ниш. Однако, практикующие стоматологи, особенно периодонтологи, пришли к пониманию того, что постоянное и полное уничтожение бактерий не представляется возможным [17,23].

Открытие ассоциаций определенных видов бактерий со здоровьем или патологией периодонта, описание подробной характеристики различных бактериальных комплексов привели к уточнению «классических» постулатов Коха в контексте периодонта, современному пониманию периодонтальной инфекции и разработке подходов в противомикробной терапии периодонта [22]. Основной целью как нехирургических, так и хирургических методов лечения заболеваний периодонта является устранение бактерий, представляющих основную мишень, и зубодесневых карманов для поддержания свободных от микробной биопленки зубных рядов [16]. В противомикробной терапии наряду с механическими методами дополнительно используются системные и местные схемы лечения антибиотиками, антисептиками [15].

Системная антибиотикотерапия стала использоваться в лечении периодонтита, особенно быстро прогрессирующих («агрессивных») форм, с тех пор, как было установлено, что такие периодонтопатогены как *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Porphyromonas gingivalis* обладают хорошей способностью проникать в ткани периодонта, в связи с чем их полное механическое удаление невозможно.

В связи с многообразием групп микроорганизмов, среди которых при воспалительных заболеваниях периодонта преобладают факультативные и облигатные анаэробы, при системной антибиотикотерапии применяются препараты широкого спектра действия или их комбинация. Системное введение препаратов приводит к созданию терапевтических концентраций в очаге инфекции, но в течение коротких промежутков времени.

В список хорошо изученных антибактериальных препаратов, применяемых в периодонтологии, обычно включают амоксициллин, метронидазол, тетрациклин, доксициклин, хлоргексидин [21].

Для лечения заболеваний периодонта наиболее широко применяется амоксициллин, антибиотик пенициллинового ряда, поскольку он активен в отношении нескольких периодонтальных патогенов, и его концентрация в десневой жидкости достигает терапевтически активной.

Тетрациклины, клиндамицин и эритромицин имеют широкий спектр действия и обладают бактериостатическим эффектом. В дополнение к антимикробному действию, химически модифицированные низкодозированные тетрациклины способны ингибировать коллагеназы, способствующие деструкции кости [7].

Нитроимидазолы (метронидазол и орнидазол) и хинолоновые антибиотики (ципрофлоксацин) действуют путем ингибирования синтеза ДНК. Метронидазол активен именно в отношении облигатной анаэробной микрофлоры, которая включает многие, хоть и не все бактерии, ассоциированные с периодонтитом.

Комбинации антимикробных препаратов могут увеличивать спектр антибактериальной активности и способствовать снижению бактериальной резистентности по сравнению с назначением отдельных препаратов, что может быть особенно полезно при воздействии на «сложную» поддесневую микрофлору, в состав которой могут входить несколько периодонтопатогенов с различной восприимчивостью к антибиотикам.

Предпочтительной комбинацией противомикробных средств в настоящее время является амоксициллин (по 250 мг 3 раза в день) с метронидазолом (по 250 мг 2 раза в день) в течение 8 дней. Это одна из наиболее эффективных лекарственных схем, которая в качестве дополнительной терапии к основному лечению показывает хорошие клинические результаты [6,18, 20].

Результаты исследований указывают на преимущество дополнительной антибиотикотерапии в виде схемы «амоксициллин+метронидазол» независимо от диагноза и протокола проводимого лечения, так как в настоящее время ни одно рандомизированное клиническое исследование не смогло продемонстрировать превосходство любого другого алгоритма применения антибактериальных препаратов при клинически или микробиологически установленной форме периодонтита [3, 4, 8,18].

В связи с тем, что проведение микробного тестирования может быть ограничено определёнными условиями (исследование невозможно, разные результаты в различных лабораториях, смешанная микрофлора и т.д.), использование вышеуказанной эмпирической комбинации антибиотиков иногда является более клинически и экономически эффективным, чем идентификация бактерий и определение чувствительности к антибиотикам.

Несомненно, «системная антибактериальная терапия в периодонтологии направлена на устранение или заметное подавление специфических микроорганизмов, обладающих потенциалом для разрушения периодонтального прикрепления у восприимчивых пациентов» [25].

Разнообразие микрофлоры, связанной с различными формами патологии, и многочисленные взаимодействия между микроорганизмами биопленки придают достаточно иллюзорный характер концепции обнаружения и уничтожения конкретного патогена.

В последнее время все больше внимания уделяется неантибактериальным эффектам антибиотиков. С этой точки зрения интерес представляют тетрациклиновые антибиотики. В малых концентрациях, в 5 раз ниже антибактериальных, они способны ингибировать протеиназы, вызывающие деструктивные процессы в костной ткани при воспалительных заболеваниях периодонта [7]. Periostate (США) - капсула, содержащая 20 мг доксициклина. Клинические исследования свидетельствуют, что у пациентов, которые принимают по две капсулы в день, не происходит дальнейшей потери прикрепления, уменьшается глубина зондирования периодонтального кармана. Доза 40 мг ежедневно настолько низка, что не оказывает никакого антибактериального эффекта.

Антибактериальная терапия несет в себе риск возможного развития бактериальной резистентности к антибиотикам. Общеизвестно, что инфекция в форме биопленки, устойчива в целом к антимикробной терапии, поэтому во всех случаях антимикробной терапии должно предшествовать тщательное механическое разрушение структурированных бактериальных агрегатов [5].

В настоящее время неизвестно, насколько усугубляется проблема микробной резистентности при лечении периодонтальной инфекции антибиотиками, особенно если используется комбинация двух препаратов, таких как амоксициллин и метронидазол, один раз в жизни в контролируемой ситуации наряду с другими видами периодонтальной терапии. Антибиотики принимаются тысячами пациентов в мире ежедневно, их назначают по различным медицинским причинам лицам с недиагностированными или непролеченными заболеваниями периодонта.

Исходя из этого, протокол лечения периодонтальной патологии для предотвращения развития микробной резистентности может выглядеть следующим образом: легкие формы периодонтита могут и должны быть лечены нехирургическими методами и без назначения антибиотиков; при наличии у пациента глубоких карманов перед назначением антибиотиков необходимо проведение процедуры полного устранения биопленки; профилактическое применение антибиотиков показано только пациентам с высоким риском развития «агрессивных» форм периодонтальной патологии [8].

Помимо системного применения были разработаны и изучены различные методы введения антимикробных агентов в периодонтальные карманы: ирригация периодонтальных карманов, аппликация антибиотикосодержащих мазей и гелей, применение лекарственных средств для замедленного высвобождения. Местное применение противомикробных препаратов является приемлемым вариантом лечения, особенно в тех случаях, когда определяются глубокие периодонтальные карманы, места с обильным выделением экссудата, неадекватно реагирующие на проводимое нехирургическое лечение и системную антибиотикотерапию. Местное использование противомикробных

средств обеспечивает более высокие концентрации препарата в инфекционном очаге, кроме того, оно возможно у пациентов с аллергией на системное введение антибиотиков [11, 12]. Некоторые местно используемые противомикробные препараты в сочетании с удалением микробной пленки обеспечивают дополнительное преимущество в уменьшении глубины периодонтального кармана. Решение о местном использовании дополнительной противомикробной терапии зависит от клинического случая, фазы лечения и состояния пациента. За последние десятилетия были разработаны препараты с замедленным выделением основного действующего вещества [Localle Delivered Drugs].

Местная антимикробная терапия может быть использована при лечении «остаточных» карманов, для управления ростом микрофлоры, несовместимой со здоровьем периодонта, так как эти участки требуют особого внимания со стороны периодонтолога и подвергаются частой инструментальной обработке [13,24]. Системное применение антибиотиков не показано в ситуациях, требующих повторного вмешательства.

Наряду с современными технологиями местного воздействия на патогенную микрофлору, такими как лазеротерпия [14], фотодинамическая терапия [2], особое место занимают локальные средства с пролонгированным высвобождением лекарственных препаратов, в частности антибиотиков и антисептиков, обеспечивающие долгосрочное и эффективное лечение в гораздо меньших дозах [19].

Периодонтальный карман представляет естественный резервуар, омываемый жидкостью зубодесневой борозды, доступный для систем локальной доставки препаратов (СЛД), так называемых систем с замедленным, контролируемым, пролонгированным высвобождением, пролонгированным действием. СЛД состоят из биосовместимой матрицы и лекарственного препарата либо нескольких препаратов, могут применяться на всех этапах периодонтологического лечения.

Главным требованием для матрицы СЛД является биоадгезия. На матрицах могут быть абсорбированы препараты не только для этиотропной терапии, но и для патогенетического (антиоксиданты, НПВС, ГК, средства, направленные на регенерацию) и симптоматического (анестетики, гемостатики и др.) лечения.

Противомикробные препараты для местной терапии по механизму действия подразделяются на антисептические (окислители, галогенсодержащие препараты, катионные детергенты, препараты растительного происхождения); антимикробные (антибиотики, синтетические химиотерапевтические препараты); бактериофаги[1].

СЛД бывают небioresорбируемые иioresорбируемые. Преимуществом систем первого типа является контролируемое удаление препарата (врач контролирует время экспозиции) и процессы регенерации. Преимуществомioresорбируемых систем является экономия времени пациента. В качестве основы для СЛД могут выступать инъекционные системы, микрочастицы, гели, волокна, пленки, полоски, везикулярные системы, наночастицы [1].

Преимущество инъекционных систем - удобство внесения, быстрота, безболезненность; система может заполнить весь объем периодонтального кармана и достичь большей части периодонтопатогенов [24].

Достаточно эффективны микросферы с миноциклином, которые используются для элиминации *Porphyromonas gingivalis* в периодонтальном кармане. Так, например, Arestin (Ora Pharma ine) апплицируется после скейлинга и плэнинга на поверхность корня в периодонтальный карман, гидрохлорид миноциклина выделяется на протяжении 14 дней, после чего препарат резорбируется.

Достаточно часто используются гелевые формы. Так, Метронидазол-гель (Elyzol 25% Dentagel) включает в качестве несущей субстанции сезамовое масло. При нагревании до температуры тела его вязкость падает, он беспрепятственно затекает в периодонтальный карман. Контакт с десневой жидкостью делает его клейким, что обеспечивает связывание геля с поверхностью зуба и мягкими тканями. Применение геля в комбинации с механической обработкой поверхности корня показало хорошие отдаленные результаты (уменьшение глубины зондирования ПК на 1,5 мм, в контрольной группе — на 1 мм). Хлоргексидин (ХГ) - катионный детергент, мишенью которого является клеточная стенка бактерий, активен по отношению к грамотрицательным и грамположительным микроорганизмам, дерматофитам и липофильным вирусам. ХГ обладает бактерицидным действием. Примером средства с комбинацией антибактериальных препаратов является «Метрогил Дента», содержащий 1 г/100 г метронидазола и 50 мг/100 г хлоргексидина, легко вводится в ПК, при заглатывании абсорбируется около 1%. Хорошие результаты показали масляные и гидрогели — носители тетрациклина (2,5%), метронидазол (25%), метронидазолBeHSoaT (40%), комбинация тетрациклина (2,5%) и метронидазола бензоата (40%). Эффективен Atridox, который выпускается в двух шприцах, содержит 48,5% доксициклина. Препарат предварительно смешивается, вносится в ПК с помощью шприца, после чего затвердевает в присутствии десневой жидкости и слюны. Оказывает терапевтическое воздействие в течение 7 дней, по истечении которых полностью рассасывается[1].

Появляются новые высокоэффективные биологические природные полимеры. Биоадгезивные полутвердые полимерные системы легко проходят через канюлю в периодонтальный карман, где затвердевают и обеспечивают пролонгированную доставку лекарственного средства. Эти системы термозависимы: при комнатной температуре жидкости, при температуре 34-37°C — гели [1].

В качестве матриц для волокон могут выступать экапролактон, поликапролактон, полиуретан, полипропилен, ацетат целлюлозы и этилвинилацетат (ЭВА), коллаген. Известны волокна с тетрациклином и хлоргексидином. После удаления зубных отложений они вводятся в периодонтальный карман подобно ретракционной нити.

Популярными формами являются чипы. Наиболее часто используется Periochip — мембрана, содержащая хлоргексидин. После введения в ПК

Periochip выделяет хлоргексидин на протяжении 7-10 дней, потом рассасывается. В течении первых 24 часов происходит выделение 40% ХГ, равномерно в течение 7-10 дней рассасывается остальной, происходит уменьшение глубины кармана на 2 мм в сравнении с контролем.

Полоски — тонкие вытянутые матрицы, в которых препарат распределен по всему объему. Полоски, в основном, крепятся за счет межзубных промежутков. Акриловые полоски изготавливаются из смеси полимеров, мономеров и различных концентраций антибактериальных агентов. Они содержат тетрациклин, метронидазол или хлоргексидин и показывают хорошую эффективность в отношении извитых форм, в частности спирохет.

Перспективными системами, требующими дальнейшего изучения, являются везикулярные системы и наночастицы.

Несмотря на биоадгезию и биоинертность, удобную форму введения и пролонгированное выделение лекарственного препарата, время, достаточное для достижения терапевтического эффекта, создание высокой концентрации действующего вещества в месте введения, контролируемые параметры рассасывания, СЛД как самостоятельная форма для моно лечения заболеваний периодонта в настоящее время не рассматривается, хотя перспективность этой лекарственной формы очевидна.

Выводы

Для лечения воспалительных заболеваний периодонта предпочтительной комбинацией противомикробных средств в настоящее время является амоксициллин (по 250 мг 3 раза в день) с метронидазолом (по 250 мг 2 раза в день) в течение 8 дней, как одна из наиболее эффективных лекарственных схем в качестве дополнительной терапии к основному лечению. Использование вышеуказанной эмпирической комбинации антибиотиков является более клинически и экономически эффективным, чем идентификация бактерий и определение чувствительности к антибиотикам. Возможность побочных действий антибактериальной терапии всегда должна быть ниже потенциальных последствий отсутствия лечения.

Предлагаемые стратегии снижения риска бактериальной резистентности включают: назначение двух препаратов с синергическим или комплементарным эффектом, введение антибиотиков в высоких дозах в течение короткого периода времени, комбинированную антимикробную терапию, проводимую совместно с обязательным механическим устранением бактериальной биопленки. Предпочтение должно быть отдано терапевтическому нежели профилактическому применению антибактериальных препаратов.

Реакция на микробную атаку опосредована регулированием местного и системного воспалительного ответа, который оказывает воздействие на формирование биопленки и предполагает новую парадигму в клиническом лечении заболеваний периодонта в будущем: смещение акцента с периодонтальной инфекции на периодонтальное воспаление, как цель фармакологических вмешательств при лечении патологии.

Литература:

1. Орехова, Л.Ю. Системы локальной доставки лекарственных препаратов в пародонтологии / Л.Ю. Орехова, Т.В. Кудрявцева, Ю.С. Бурлакова // Пародонтология. – Том 21. - 2016. №1, С. 34-39.
2. Azarpazhooh A., Shah P.S., Tenenbaum H.C., Goldberg M.B. The effect of photodynamic therapy for periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.*, 2010, vol.81, pp.4-14.
3. Berglundh T., Krok L., Liljenberg B., Westfeit E., Serino G., Lindhe J. The use of metronidazole and amoxicillin in the treatment of advanced periodontal disease: a prospective, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.*, 1998, vol.25, pp.354-362.
4. Cionca N., Giannopoulou C., Ugolotti G., and Mombelli A. Microbiologic testing and outcomes of full-mouth scaling and root planing with or without amoxicillin/metronidazole in chronic periodontitis. *J Periodontol.*, 2010, vol.81, pp.15-23.
5. Dannewitz B., Pohl S., Eickholz P., Kim T.S. Clinical and microbiological effects of a combined mechanic- antibiotic therapy in subjects with *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *Am J Dent.*, 2007, vol.20, pp.153-156.
6. Flemmig T.F., Milian E., Kopp C., Karch H., Klaiber B. Differential effects of systemic metronidazole and amoxicillin on *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in intraoral habitats. *J Clin Periodontol.*, 1998, vol.25, pp.1-10.
7. Golub L.M., Wolff M., Lee H.M., McNamara T.F., Ramamurthy N.S., Zambon J., Ciancio S. Further evidence that tetracyclines inhibit collagenase activity in human crevicular fluid and other mammalian sources. *J Periodontal Res.*, 1985, vol.20, pp.12-23.
8. Guerrero A., Griffiths G.S., Nibali L., Suvan J., Moles D.R., Laurell L., Tonetti M.S. Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in nonsurgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.*, 2005, vol.32, pp.1096-1107.
9. Haffajee A.D., Socransky S.S. Microbial etiologic agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000*, vol.5, pp.78-111.
10. Haffajee A.D., Socransky S.S. Microbiology of periodontal diseases: introduction. *Periodontol*, 2005, vol.38, pp.9-12.
11. Hallmon W.W., Rees T.D. Local anti-infective therapy: mechanical and physical approaches: a systematic review. *Ann Periodontol*, 2003, vol. 8, pp.99-114.
12. Hanes P.J., Purvis J.P. Local anti-infective therapy: pharmacological agents: a systematic review. *Ann Periodontol.*, 2003, vol.8, pp.79-98.
13. Harper D.S., Robinson P.J. Correlation of histometric, microbial, and clinical indicators of periodontal disease status before and after root planing. *J Clin Periodontol.*, 1987, vol.14, pp.190-196.
14. Karlsson M.R., Diogo Lofgren C.I., Jansson H.M. The effect of laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment in subjects with chronic periodontitis: a systematic review. *J Periodontol*, 2008, vol.9, pp. 2021-2028.
15. Krayner J.W., Leite R.S., Kirkwood K.L. Non-surgical chemotherapeutic treatment strategies for the management of periodontal diseases. *Dent Clin North Am.*, 2010, vol.54, pp.13-33.
16. Lindhe J., Nyman S. The effect of plaque control and surgical pocket elimination on the establishment and maintenance of periodontal health: a longitudinal study of periodontal therapy in cases of advanced disease. *J Clin Periodontol.*, 1975, vol.2, pp.67-79.
17. Magnusson I., Lindhe J., Yoneyama T., Liljenberg B. Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. *J Clin Periodontol.*, 1984, vol. 11, pp.193-207.
18. Matarazzo F., Figueiredo L.C., Cruz S.E., Faveri M., Feres M. Clinical and microbiological benefits of systemic metronidazole and amoxicillin in the treatment of smokers with chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol*, 2008, vol.35, pp.885-896.

19. Medlicott N. J. Delivery systems for the administration of the drugs to the periodontal pocket. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 1994, vol.13, pp. 181-203.
20. Rooney J., Wade W.G., Sprague S.V., Newcombe R.G., Addy M. Adjunctive effects to non-surgical therapy of systemic metronidazole and amoxycillin alone and combined. A placebo controlled study. *J Clin Periodontol.*, 2002, vol.29, pp. 342-350.
21. Slots J., Greenwell H., Fiorellini J., Giannobile W., Offenbacher S., Salkin L. Systemic antibiotics in periodontics. *J Periodontol.*, 2004, vol.75, pp.1553-1565.
22. Socransky S.S., Haffajee A.D. Microbial mechanisms in the pathogenesis of destructive periodontal diseases: a critical assessment. *J Periodontal Res.*, 1991, vol.26, pp.195-212.
23. Socransky S.S., Haffajee A.D. Periodontal microbial ecology. *Periodontol.*, 2005, vol.38, pp.135-187.
24. Soskolne W. A. Subgingival delivery of therapeutic agents in the treatment of periodontal diseases: crit. rev. *Oral Biol. Med.*, 1997, no 8, pp. 164-174.
25. Winkelhoff A.J., Rams T.E., Slots J. Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontol.*, 2000, 1996, vol. 10, pp.45-78.

ЗАСТОСУВАННЯ ОСОБИСТІСНО ОРІЄНТОВАНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У НАВЧАЛЬНОМУ ПРОЦЕСІ ВИЩОГО МЕДИЧНОГО НАВЧАЛЬНОГО ЗАКЛАДУ

Карнаух Е. В.

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків,
Україна

Сучасна система вищої освіти ставить завдання неухильно вдосконалювати форми і методи навчання, максимально наближати його організацію до сучасних вимог, дати кожному студенту якісну й ефективну освіту. Пріоритетними напрямками державної політики у розвитку вищої освіти є особистісна орієнтація, постійне підвищення якості освіти, оновлення її змісту і форм, запровадження освітніх інноваційних технологій, інтеграція вітчизняної освіти до європейського та світового освітніх просторів [1].

В умовах освітніх інновацій і реформування системи освіти, підвищення рівня якості є важливою соціальною проблемою, що зумовлена процесами глобалізації і потребами формування умов для індивідуального розвитку людини. У нашій державі відбуваються зміни в організації навчального процесу, що спрямовані на покращення якості підготовки фахівців, зокрема застосування особистісно орієнтованих технологій навчання.

Під особистісно-орієнтовним навчанням учені О. Балл, О. Бондаревська, В. Серіков, І. Якиманська та інші розуміють це таке навчання, центром якого є особистість людини, її самобутність, самоцінність, де суб'єктний досвід кожного спочатку розкривається, а потім узгоджується зі змістом освіти [5].

Саме тому співпрацювати зі студентом як з партнером, не спускатися, а підніматися до рівня молоді мета особистісно орієнтованого навчання, в центрі уваги якого знаходиться молодь як суб'єкт діяльності. Основою технології особистісно орієнтованого навчання є принцип суб'єктивності освіти, який реалізується в дидактичних вимогах до змісту навчального процесу [2 – 4].

Розглянувши теоретичні аспекти особистісно орієнтованих технологій навчання, найбільш ефективними виявляються технологія модульного інтерактивного навчання, REAL-методика Н. Маслової, навчальне портфоліо, особистісно орієнтована педагогічна ситуація [6].

Матеріали та методи дослідження. Експериментальне дослідження застосування особистісно орієнтованих технологій навчання проводилося на базі Харківського національного медичного університету серед студентів 3-го курсу першого медичного факультету. Оскільки Е. В. Карнаух захистила кандидатську дисертацію за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія, понад 20 років викладала дисципліну «Фармакологія», яка є однією з головних теоретичних дисциплін як доклінічної, так і клінічної підготовки майбутніх лікарів, є обов'язковою для всіх студентів-медиків, вивчається протягом двох семестрів і закінчується іспитом – тому й на прикладі вивчення цієї дисципліни була розроблена методика застосування особистісно орієнтованих технологій навчання для формування та удосконалення знань студентів-медиків.

Метою цього дослідження є теоретичне обґрунтування й експериментальна перевірка ефективності застосування особистісно орієнтованих технологій у навчальному процесі вищого медичного закладу.

Об'єктом цього дослідження є процес професійної підготовки студентів-медиків, а предметом дослідження є формування знань студентів-медиків з дисципліни «фармакологія» саме із застосуванням сучасних особистісно орієнтованих технологій навчання.

Результати та їх обговорення. В експерименті взяли участь 105 студентів, які на початку експерименту були розділені на експериментальну і контрольну групи, відповідно 51 і 54 студенти.

Технологія модульного інтерактивного навчання базується на ідеї відтворювального навчального циклу, у зміст якого входять: загальна постановка мети навчання; перехід від загального формулювання мети до її конкретизації; попередня (діагностична) оцінка рівня обізнаності студентів; сукупність навчальних процедур; оцінка результату. Навчальний модуль складається з трьох структурних частин: вступної, діалогової й підсумкової.

Ми розробили алгоритм проведення практичних занять, на яких відповідно до тем змістовних модулів використовуються різні варіанти практичних завдань, такі форми навчальної роботи, які найбільше відображають зміст теми заняття.

Практична робота студентів з дисципліни «фармакологія» складається з виписування рецептів, що дає можливість коментувати не тільки рецептурні моменти, але й характеристику препаратів за всіма фармакологічними критеріями; вирішує проблемні завдання відповідно до основних теоретичних питань; приймає рішення з ситуаційних задач, пов'язаних з практичними аспектами (показання, протипоказання, побічна дія, швидка допомога), та обов'язково займається тестами на зразок «КРОК-1» для підготовки та тренування до ліцензійного іспиту.

Прикладом виконання таких тестів може бути завдання пояснити вибір варіанта відповіді, студенти діляться на дві групи і кожна обирає і обґрунтовує свою повну розгорнуту відповідь, чому саме цей варіант потрібно обрати із запропонованих. Таким чином, працюючи в групах, студенти допомагають один одному поповнити прогалини у знаннях, вчать вести дискусії на професійні теми, а також повторюють теоретичний матеріал, що є досить складним і великим за обсягом.

REAL-методика Н. Маслової розглядає особистість як органічну, відкриту, самоорганізуючу систему – частину єдиної системи світу. В основі REAL-методики – біоадекватний підхід до викладання, орієнтований на організацію в процесі навчання гармонійної діяльності обох півкуль головного мозку. За формою REAL-методика – релаксаційно-активна, в якій етапи релаксації (накопичення інформації, робота правої творчої півкулі) чергується з етапами активності (тренування лівої півкулі: логіка, аналіз, структурування інформації). Ця REAL-методика має таку етапність: перший етап – репрезентація інформації (введення нового матеріалу на основі особистого досвіду й вибору); другий етап – сприйняття інформації (залучення в роботу

різноманітних центрів мозку; третій етап – осмислення інформації (розуміння інформації через логічне осмислення); четвертий етап – представлення в слові (володіння матеріалом) та п'ятий етап – архівування інформації.

На лекційних заняттях студенти отримують психолого-педагогічне спрямування для організації всіх ланок своєї діяльності. Розглядаються сучасні міжнародні класифікації ліків і фармакологічні характеристики еталонних препаратів кожної групи. Механізм дії ліків розглядається на основі останніх досягнень фундаментальної фармакології.

Лекційний матеріал найчастіше подається у формі пошуком відповідей на них. Мотиваційна функція лекції спонукає студентів до навчальної самостійної діяльності для опанування професійних знань, умінь і навичок, до постійного пошуку нових відомостей, до професійної та громадської активності, розвитку і формування позитивних інтересів тощо. Перед початком лекції увагу студентів концентрують на сприйнятті навчального матеріалу, створенні позитивного емоційного фону для ефективнішого подальшого сприймання лекційного матеріалу. Позитивне емоційне тло та цікаві запитання сприяють гальмуванню нервових збуджень у корі головного мозку від попередніх подразників і допомагають спрямувати думки в бажаному напрямі.

Таким чином, застосування REAL-методики Н. Маслової, де чергуються активні розумові дії і відпочинок, допомагають на практичних і лекційних заняттях максимально використовувати інтелектуальний потенціал студентів-медиків.

Наступним методом, який ми застосовували під час вивчення фармакології, було навчальне портфоліо – набір робіт студентів з певної проблеми, теми, дисципліни або всього курсу навчання (реферати, презентації, усні або постерні доповіді на конференціях та інших навчально-наукових заходах, участь у предметних олімпіадах, дипломи переможця, гранти тощо).

Результативність використання портфоліо певною мірою пов'язана не стільки із поглибленням і міцністю засвоєння змісту дисципліни, скільки з реальними змінами у мотиваційній і комунікативній сфері конкретного студента.

За результатами навчальних портфоліо зі студентів обираються найсильніші, їх залучають до груп поглибленого навчання. Також студентам пропонується у формі академічних завдань готувати фактичний матеріал. Кращі роботи заслуховуються у вигляді доповідей на підсумкових студентських наукових конференціях різного рівня (міжвузівські, всеукраїнські, міжнародні).

Ще одним методом, який ми запровадили до навчального процесу під час вивчення дисципліни «фармакологія», була особистісно орієнтована педагогічна ситуація. Це така навчальна ситуація, опинившись в якій, студент повинен шукати свій шлях її вирішення:

- добір запитань і завдань для актуалізації суб'єктного досвіду, вироблення особистісного ставлення до інформації;
- трансформація змісту, типології, структури лекції чи семінарського заняття, що забезпечує засвоєння навчального матеріалу на діяльнісній основі;

- оптимальне поєднання колективної, парно-групової та індивідуальної діяльності студента й зорієнтованість на мету та структуру навчально-виховного процесу.

Як приклад наведемо наступну ситуацію, завдання, яке пропонувалося студентам на занятті, можна виконувати в групах або парах. Для стимуляції лейкопоезу лікар призначив імуностимулятор, що отриманий шляхом генної інженерії – рекомбінантний людський гранулоцито-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF). Назвіть цей препарат та його аналоги. Пояснить його походження та механізм дії. Вкажіть його побічні ефекти.

Група ділиться на 4 пари, кожна з пар повинна дати правильну, повну відповідь, назвати правильний препарат та декілька аналогів, відповідно до різних ускладнень та протипоказань у хворих. Під час виконання завдання студент має можливість продемонструвати і практичні навички (правильно виписати рецепт згідно з його встановленою структурою), показати правильність, діапазон своїх знань з теми заняття, тобто для рецепта обрати само відповідний запропонованому завданню препарат.

Після виконання завдання кожна з пар оголошує свої відповіді і далі відбувається обговорення важливості правильної відповіді для здоров'я людини. Під час виконання цього завдання студенти повинні не тільки прагнути отримати високу оцінку, а й усвідомити значення своїх дій для життя людини, яку вони лікують. Викладач повинен знайти підхід до кожного студента, допомогти йому знайти помилки, пояснити, наголосити на важливості вивчення фармакології для майбутньої діяльності лікаря, щоб студенти усвідомили особисту відповідальність за виконувану роботу.

Узагальнення ефективності застосування особистісно орієнтованих технологій у навчальному процесі надано у таблиці:

Рівень знань з фармакології студентів-медиків в контрольній й експериментальній групах

| Рівні знань | До експерименту | | Після експерименту | |
|-------------|---------------------|---------------------------|---------------------|---------------------------|
| | Контрольна група, % | Експериментальна група, % | Контрольна група, % | Експериментальна група, % |
| Високий | 0 | 0 | 18,52 | 35,29 |
| Середній | 12,96 | 11,76 | 48,15 | 52,95 |
| Низкий | 87,04 | 88,24 | 33,33 | 11,76 |

Висновки

За результатами проведеного дослідження рівень знань з фармакології студентів-медиків в експериментальних групах із застосуванням сучасних особистісно орієнтованих технологій навчання значно вищий за всіма показниками.

Це дослідження є основою дипломної роботи Карнаух Е.В., захист якої відбувся у січні 2016 р., за результатами якого присуджена ступінь магістра та

кваліфікація «Викладач вищих навчальних закладів» (друга вища освіта за спеціальністю 8.18010021 – Педагогіка вищої школи).

Література

1. Ільченко А. М. Вища освіта і Болонський процес: навчально-методичний посібник / Автори-укладачі : Ільченко А. М., Шейко С. В. – Полтава : РВВ ПДАА, 2014. – 316 с.
2. Карнаух Е. В. Особливості сучасної дидактики у проблемі вищої медичної освіти та формування світогляду майбутніх лікарів / Е. В. Карнаух, О. С. Олефір // Досягнення і перспективи впровадження кредитно-модульної системи організації навчального процесу у вищих медичних (фармацевтичному) навчальних закладах України, присвяченої 160-річчю з дня народження І. Я. Горбачевського (з дистанційним під'єднанням ВМ(Ф)НЗ України за допомогою відеоконференц-зв'язку) : матеріали Всеукр. навч.-наук. конф. з міжнар. участю (Тернопіль, 15-16 травня 2014 р.) : у 2-х ч. / Тернопільський держ. мед. університет ім. І. Я. Горбачевського. – Тернопіль: ТДМУ, 2014. – Ч. 2. – С. 620 – 621. URI: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/6109>
3. Karnaukh E. V. Modern didactic's problems in the higher medical education today / E. V. Karnaukh, A. S. Olefir // Curriculum and professional competence of the teacher of the higher medical school: materials of the International Scientific Conference, France (Paris), March, 14-21, 2014 // International journal of experimental education. – 2014. – № 4. – P. 21 – 22. URL: www.rae.ru/meo/?section=content&op=show_article&article_id=5069 URI: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/6357>
4. Karnaukh E. V. The latest technology and methods of higher medical education - priority of medicine in Ukraine / E. V. Karnaukh, A. S. Olefir // Priority areas of science, technology and engineering: materials of the International Scientific Conference, Italy (Rome - Florence), April, 12 – 19, 2014 // International journal of experimental education. – 2014. – № 4. – P. 21. URL: www.rae.ru/meo/?section=content&op=show_article&article_id=5068 URI: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/6360>
5. Професійна педагогічна освіта: особистісно орієнтований підхід : монографія / за ред. О. А. Дубасенюк. – Житомир : Вид-во ЖДУ ім. І. Франка, 2012 – 436 с.
6. Розлуцька Г. М. Інноваційні технології в педагогічному процесі вищої школи [Електронний ресурс] / Г. М. Розлуцька // Науковий вісник Ужгородського національного університету. Серія “Педагогіка, соціальна робота“. Випуск 20. – С. 121–123. Режим доступу : <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/5547/1/>

КОНТЕНТ-АНАЛИЗ АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Касимова Д.Б., Тиллаева У.М., Рахманова З.А., Тиллаева Г.У.,
Гаибназарова Д.Т., Рахманова З.А., Олимов Х.К., Саттарова К.Т.,
Мирзаолимова М.А.

Республика Узбекистан, Ташкент, Ташкентский Фармацевтический институт

В настоящее время во всем мире отмечается рост частоты аллергических заболеваний (АЗ), представляющих собой серьезную проблему для здравоохранения. АЗ занимают третье место после сердечнососудистых и онкологических заболеваний (в некоторых экологически

неблагоприятных регионах АЗ выходят на первое место). Согласно данным отдела медицинской статистики департамента здравоохранения администрации Ташкента, заболеваемость аллергическим ринитом, бронхиальной астмой увеличивается, особенно среди подростков и детей. Современная фармакология располагает довольно широким спектром лекарственных средств (ЛС), позволяющих контролировать аллергический процесс.

Антигистаминные средства (АГС) занимают среди них особое место. Именно эти лекарственные препараты явились первыми научно обоснованными противоаллергическими средствами, которые на протяжении 70 лет эффективно используются для лечения разных АЗ.

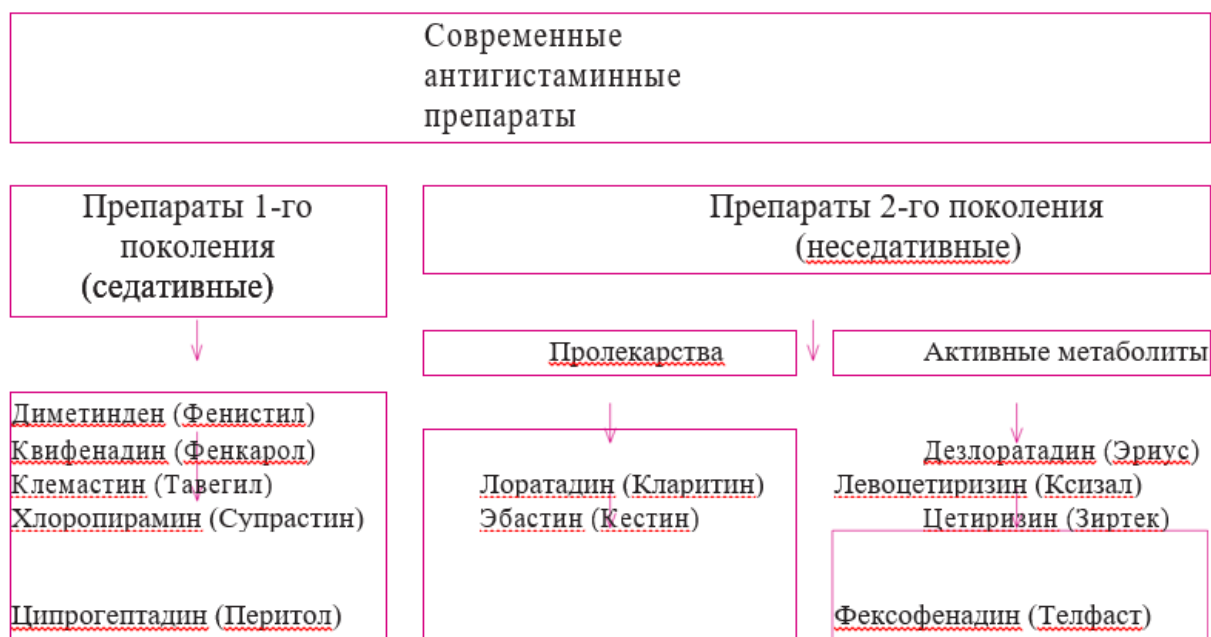
Несмотря на большой арсенал противоаллергических средств, в том числе антигистаминных препаратов, лечение АЗ является важной медицинской проблемой. Это объясняется многими причинами. Одной из них является некоторое отставание медицинских технологий, а также информированности врачей о современных противоаллергических средствах. В настоящее время созданы новые АГС, оказывающие слабое действие или полностью лишённые

антихолинергического и седативного эффектов, обладающие дополнительными противовоспалительными свойствами. Однако многие врачи и фармацевтические специалисты по сложившимся традициям продолжают рекомендовать больным ЛС 1-го поколения или, в лучшем случае, 2-го поколения. Очевидно, это связано с недостаточной информированностью медицинских работников. На наш взгляд, второй причиной является недостаточное использование данных доказательной медицины при назначении АГС. Третья причина - нерациональный ассортиментный портфель и информационное сопровождение, не отвечающее современным знаниям. (литература №1)

Изучение общих и индивидуальных свойств препаратов, входящих в наименования АГП и проведение контент - анализа номенклатуры антигистаминных лекарственных средств.

Антиаллергические препараты, контент анализ.

В исследованиях нами была разработана и использована следующая схема проведения контент-анализа:



Существует несколько классификаций антигистаминных препаратов. По химической структуре их подразделяют на следующие группы:

1.Этаноламины

Дименгидрилат (авиомарин)
Дифенгидрамин (димедрол, бенадрил)
Доксиламин
Клемастин (тавегил)
Сетастин (лодерикс)

2.Этилендиамины

Пириламин*
Трипеленамин*
Хлорпирамин (супрастин)

3.Пиперидины

Астемизол (гисталонг)
Азатадин*
Бамипин (совентол)
Дифенилпиралин*
Левакабастин (гистимет)
Лоратадин (кларитин, ломилан)
Терфенадин (трексил)
Фексофенадин (телфаст)

4. Пиперазины

Гидроксизин (атаракс)
Цетиризин (зиртек)
Меклозин (бонин)

5. Алкиламины

Акривастин (семпрекс)
Дексхлорфенирамин*
Бромфенирамин*
Диметинден (фенистил)
Трипролидин*
Хлорфенамин,
хлорфенирамин (авил)

6.Фенотиазины

Квифенадин (фенкарол)
Прометазин (празин,
пипольфен)

7. Разные

Азеластин (аллергодил)
Траниласт
Мебгидролин (диазлин)
Оксатомид(тинсет)

Ципрогептадин (перитол)
Эбастин (кестин)

Фенспирид (эреспал)
(литература №2)

1 поколение

Дифенгидрамин

Мебгидролин

Прометазин

Хлоропирамин

2 поколение

Доксиламин

Хифенадин

Клемастин

Ципрогептадин

3 поколение

Акривастин

Астемизол

Диметинден

Терфенадин

4 поколение

Эбастин

Азеластин

Лоратадин

Фексофенадин

Фенспирид

Анализ изменения соотношения номенклатур позиций антигистаминных лекарственных средств по странам

| Год | Общее количество | Зарубежные страны | | СНГ | | Узбекистан | |
|------|------------------|-------------------|---------|------------|----------|------------|---------|
| | | Количество | % | Количество | % | Количество | % |
| 2018 | 119 | 49 | 41,176% | 25 | 21,0084% | 45 | 37,815% |
| 2019 | 195 | 112 | 57,436% | 33 | 16,92% | 50 | 25,64% |

Анализ изменения соотношения номенклатур позиций антигистаминных лекарственных средств 1-ого поколения по странам

| Год | Общее количество | Зарубежные страны | | СНГ | | Узбекистан | |
|------|------------------|-------------------|---------|------------|----------|------------|----------|
| | | Количество | % | Количество | % | Количество | % |
| 2018 | 37 | 7 | 18,919% | 15 | 40,5405% | 15 | 40,5405% |
| 2019 | 54 | 18 | 33,333% | 17 | 31,4815% | 19 | 35,185% |

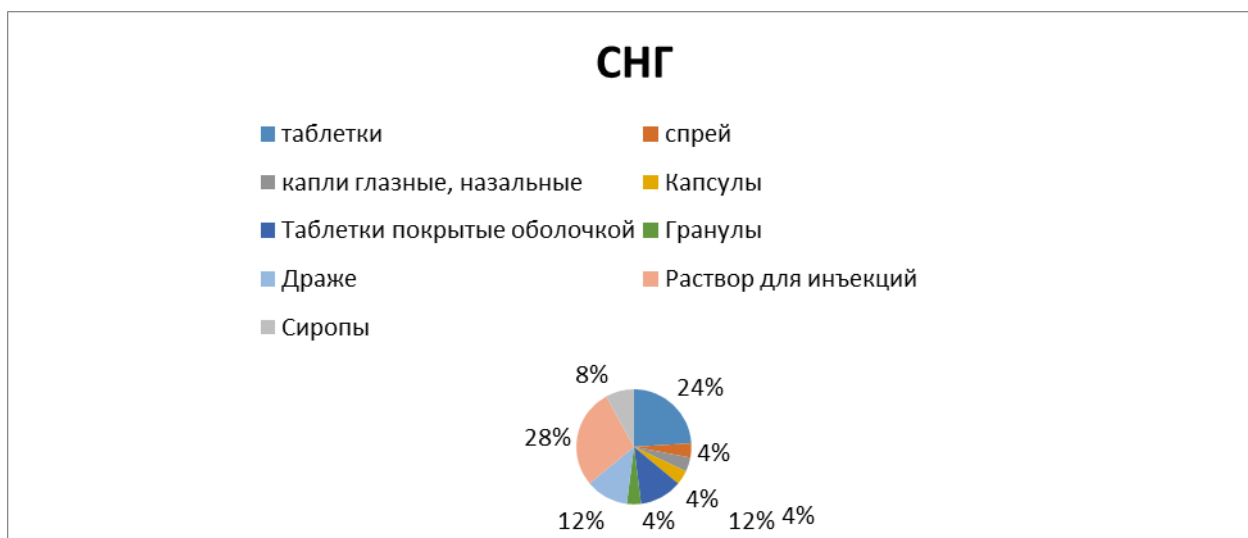


Анализ изменения соотношения номенклатур позиций антигистаминных лекарственных средств 2-ого поколения по странам

| Год | Общее количество | Зарубежные страны | | СНГ | | Узбекистан | |
|------|------------------|-------------------|----------|------------|----------|------------|---------|
| | | Количество | % | Количество | % | Количество | % |
| 2018 | 82 | 42 | 51,2195% | 10 | 12,195% | 30 | 36,585% |
| 2019 | 141 | 94 | 66,666% | 16 | 11,3475% | 31 | 21,986% |



Соотношение лекарственных форм производителей стран снг за 2018 год.



Соотношение лекарственных форм отечественных производителей за 2018 год.



Соотношение лекарственных форм зарубежных производителей за 2018 год.



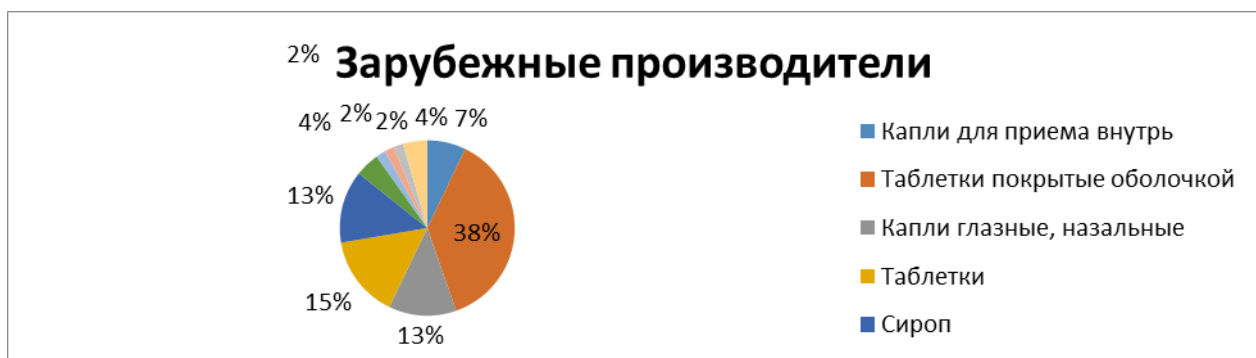
Соотношение лекарственных форм производителей стран СНГ за 2019 год.



Соотношение лекарственных форм отечественных производителей за 2019 год.



Соотношение лекарственных форм зарубежных производителей за 2019 год.



Литература:

- 1- АБРАМОВА МАРИЯ ВИКТОРОВНА ОПТИМИЗАЦИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЯ АНТИГИСТАМИННЫМИ СРЕДСТВАМИ НАСЕЛЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ)
- 2- Ю.Г. Левина^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, А.А. Алексеева^{1, 2}, Е.А. Вишнёва¹, К.Е. Эфендиева^{1, 2}, А.Ю. Томилова^{1, 2}:
 - 1 Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация
 - 2 Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация
 - 3 Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

К ВОПРОСУ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ФАРМАКОТЕРАПИИ И ЕЕ ОПТИМИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА В ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ.

Кац П.С.¹, Касымов А.Ш.²

Ташкентский институт усовершенствования врачей, г.Ташкент,
Узбекистан¹

Ташкентский фармацевтический институт, г.Ташкент, Узбекистан²

Одной из основных закономерностей изменения структуры населения во многих странах мира последних десятилетий стал заметный рост числа пожилых людей. Так, доля лиц в возрасте 65 лет и старше в Японии составляет 25% (2018), Швеции - 17,1%, в США и России - 13% (данные ВОЗ, 2014 г), в Украине -15,5% (2015г). В Узбекистане в первой половине 2019 г доля лиц старше 65 лет составила 10,4%. По прогнозу, составленному международной благотворительной организацией Help Age international при поддержке ООН (2014 г, рейтинг Global Age Watch index) ожидается, что число пожилых в Узбекистане к 2050 году достигнет 19,4% от общей численности населения, а в мире - увеличится примерно в 2 раза. При этом, именно эта группа населения является наиболее уязвимой в плане здоровья. Пожилые больные страдают от множества заболеваний (от 3-4 до 11-12, по данным ВОЗ) и возрастных изменений психики, что создает значительные трудности при их лечении. В результате мульти- или полиморбидности пациенты данной популяции вынуждены одновременно получать значительное число лекарственных средств (ЛС), что приводит к полифармации и полипрагмазии. При этом, для гериатрических пациентов - полипрагмазия скорее правило, чем исключение. Полипрагмазия у лиц 60-69 лет встречается в 7,428,6 % случаев, а в возрасте 80 лет и старше - в 18,6-51,8% вне зависимости от пола. В Германии на лиц в возрасте 65 лет и старше в 2016 году приходилось более 55% всех выписываемых лекарств, в то время как их доля в популяции составила только 22% (Bundesapothekerkaemmer, Берлин, 12 марта 2019 г). И одной из главных проблем является постоянный рост потребности в лекарственных препаратах с возрастом. Популяционные исследования, проведенные в США, показали, что количество пациентов, принимающих более 5 лекарств неуклонно растет: с 54% в 1998г до 67% в 2003г, а получающих более 10 препаратов - с 19% до 28% соответственно. При этом, среднестатистический пациент старше 65 лет ежегодно получает 10,7 новых или возобновленных рецептов, следовательно, на долю пожилых пациентов приходится более трети всех ЛС, выписываемых в стране. При этом, полипрагмазия у пожилых больных достаточно часто не обоснована не только клинически, но также по сочетанию лекарств, их дозам и длительности терапии.

Прием большого количества медикаментов приводит к повышению частоты развития побочного действия (ПД) лекарственных препаратов: у лиц старше 60 лет более чем в 2 раза, а старше 70-лет даже в 7 раз (по сравнению с пациентами других возрастных групп). Наибольшее число смертельных

случаев, связанных с осложнением лекарственной терапии, приходится на возраст старше 70-80 лет. Значение имеет и вероятность неблагоприятных результатов взаимодействия ЛС между собой, с пищей и алкоголем.

Происходящие с возрастом и постепенно прогрессирующие сдвиги в структуре и функции клеток, органов и систем приводят к снижению резервных адаптационных возможностей организма пожилых людей и изменению его реактивности. А следовательно, обуславливают возрастные отличия в клиническом течении ряда заболеваний, множественность патологии, и, естественно, особенности фармакотерапии (выбор отдельных препаратов и их комбинаций, режим дозирования, длительность применения, методы контроля и др.). Подходы к лечению подобных пациентов требуют знаний врача не только об особенностях течения той или иной патологии, но и, что очень важно, об особенностях действия лекарств в пожилом возрасте и у стариков. К сожалению, в ходе специальных исследований был выявлен целый ряд ошибок, допускаемых при проведении медикаментозного лечения гериатрических пациентов. К ним относятся:

- Назначение медикаментозной терапии без учета возрастных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики ЛС.
- Назначение в ряде случаев неадекватной фармакотерапии, вследствие значительных трудностей в распознавании и диагностике тех или заболеваний у пожилых из-за частого атипичного их течения.
- Не согласованное назначение ЛС врачами разных специальностей.
- Отсутствие учета возможных межлекарственных взаимодействий и взаимодействие ЛС с пищевыми компонентами.
- Проведение фармакотерапии без мониторинга эффективности и безопасности применяемых ЛС;

Помимо этого, следует отметить, что проводится мало исследований по особенностям фармакотерапии в данной популяции больных. Так, при метаанализе 214 рандомизированных исследований, в которых изучались подходы к лечению острого инфаркта миокарда, в 2/3 случаев из них исключали пациентов в возрасте старше 75 лет. В аннотации (листок-вкладыш) к лекарственным препаратам редко можно встретить рекомендации по применению препаратов в пожилом и старческом возрасте.

Трудности в фармакотерапии гериатрических пациентов создает также их склонность к самолечению. Они нередко принимают ЛС соответственно рекламе или по совету родственников, соседей, друзей, полагая, что имеют те же заболевания. Помимо этого, у многих пожилых и, особенно, старых людей отсутствует приверженность к проведению лечения. Более 40% из них нарушают полученные от врача рекомендации, что выражается в произвольном изменении дозы или отмене ЛС. Наряду с отказом от приема лекарств у пожилых существует и «фармакомания» - биологическое и/или психологическое привыкание к препарату.

ЛС у пожилых пациентов могут оказывать непредсказуемое действие, что обусловлено тем, что фармакодинамика и фармакокинетика ряда препаратов подвержены значительным возрастным изменениям. Значение имеют,

характерные для гериатрических пациентов, сниженная физическая активность; меньшее потребление пищи и воды; склонность к запорам; витаминная недостаточность; ухудшение кровоснабжения тканей; относительное преобладание в нервной системе процессов возбуждения.

В результате структурных возрастных изменений существенно изменяются функции и чувствительность рецепторов из-за сокращения диапазона приспособительных возможностей. Так, например, с возрастом снижаются функции систем, регулирующих артериальное давление: уменьшается активность ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпато-адреналовой систем, барорефлекторная активность сосудов, насосная функция сердца и эластичность сосудистой стенки. Снижается функция почек. Нарушается водно-электролитный обмен, повышается проницаемость гемато-энцефалического барьера. Данные обстоятельства, без сомнения, влияют на выбор фармакологических групп и отдельных препаратов для лечения пожилых пациентов вообще и, в частности, антигипертензивных ЛС для лечения артериальной гипертонии. В Рекомендациях Британской ассоциации врачей BHS/NICE по лечению артериальной гипертонии в зависимости от возраста (2010 г) указывается, что больным в возрасте менее 55 лет лечение следует начинать с препаратов, влияющих на РААС – ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II; больным старше 55 лет - с блокаторов медленных кальциевых каналов или диуретиков.

Применение антикоагулянтов и антиагрегантов следует проводить под более тщательным контролем свертывающей системы крови, так как с возрастом изменяется их фармакодинамика (и фармакокинетика тоже) и возможно развитие нежелательных эффектов при применении обычных доз. Так, варфарин гораздо сильнее тормозит синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови у пожилых, чем у лиц среднего возраста, поэтому дозы непрямых антикоагулянтов в этой популяции рекомендуется снижать в 1,5-2 раза. С возрастом изменяется чувствительность симпатоадреналовых рецепторов, при этом неоднозначно – может усиливаться или ослабляться. Так, у пожилых при применении жирорастворимых бета-адреноблокаторов (например, пропранолола в обычных дозах) может появляться спутанность сознания, усиление расстройств периферического кровообращения, гипотермия. При применении калийсберегающих диуретиков более часто развивается гиперкалиемия и носит более выраженный характер. Повышается чувствительность к петлевым диуретикам, их гипотензивному действию и нарушениям электролитного баланса. У этой популяции пациентов они могут вызвать развитие циркуляторного коллапса и тромбоэмболических осложнений. Необходимо также учитывать возможность: увеличения частоты гипотонических реакций в ортостазе при назначении гипотензивных ЛС вследствие нарушения функции барорецепторного аппарата; гипотермических реакций при использовании психотропных ЛС; спутанности сознания при применении некоторых ЛС, действующих на ЦНС (холиноблокаторы, трициклические антидепрессанты и др.). В ряде случаев развитие избыточного фармакодинамического эффекта представляет для больных более серьезные

проблемы, чем то заболевание, по поводу которого был назначен препарат. Так, приблизительно у 1/2 больных пожилого возраста на фоне лечения метилдопой или циннаризином развивается лекарственный паркинсонизм, нарушающий качество жизни. Как указывал проф. В.В. Фролькис (1965 г), чувствительность организма в старости к различным веществам изменяется не одинаково, а чувствительность различных тканей к одним и тем же веществам также изменяется не одинаково.

С возрастом существенно изменяются практически все параметры фармакокинетики ЛС. Нарушаются процессы всасывания. Например, для пожилых характерна прогрессирующая гипокинезия желудка и кишечника, гипохлоргидрия и даже ахлоргидрия. Снижение эвакуаторной функции желудка приводит к более медленному поступлению лекарств в тонкую кишку и нарушению процессов всасывания. Гипохлоргидрия изменяет растворимость некоторых ЛС, например, тетрациклинов (для их растворения необходима кислая среда). Степень растворимости лекарств в желудке в значительной степени определяет скорость и объем всасывания в тонкой кишке. В связи с гипохлоргидрией ухудшается всасывание солей железа, витаминов группы В, азольных противогрибковых средств. Характерные для этого возраста атрофические изменения слизистой оболочки желудка и кишечника и ухудшение кровоснабжения этих отделов также способствуют снижению скорости и полноты всасывания. При подкожном и внутримышечном введении лекарств также наблюдается замедление всасывания из-за снижения скорости кровотока и изменения проницаемости сосудистой стенки.

Изменяется и распределение ЛС, что связано с возрастным уменьшением мышечной массы, увеличением содержания жира, снижением содержания воды в организме. Известно, что в период с 25 до 60 лет мышечная масса тела уменьшается на 20%, количество жира увеличивается на 10-20%. Содержание воды постепенно уменьшается, снижаясь на 10-15%, а после 50 лет - на 18-20%. Накопление жира у людей старшего возраста способствует увеличению депо жирорастворимых препаратов, что приводит к повышению их кумулятивного действия и даже к токсическим эффектам (пропранолол, дигитоксин и др.). Возрастает объем распределения таких липофильных препаратов как бензодиазепины, транквилизаторы, фенитоин, барбитураты. У очень пожилых людей, напротив, наблюдается тенденция к уменьшению жира в общей массе тела, что у стариков может привести к повышению концентрации морфина, лития, леводопы, дигоксина в плазме крови.

Нарушается связь лекарственных препаратов с белками плазмы, так как в пожилом возрасте их количество уменьшается примерно на 10-15%, особенно значительно снижается содержание альбуминов. Увеличивается свободная от белка, а следовательно и фармакологически активная фракция лекарства, повышается его концентрация в крови и риск развития побочного действия (ПД). Так например, большинство непрямых антикоагулянтов более чем на 90% связываются с белками плазмы крови. Их концентрация в крови при гипопроотеинемии (гипоальбуминемии) оказывается значительно повышенной даже при назначении обычных доз, что приводит к увеличению частоты

геморрагических ПД непрямых антикоагулянтов у пожилых. Это же касается нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Так например, средняя концентрация напроксена у пожилых в 2 раза превышает таковую у молодых, поэтому доза препарата должна быть снижена.

Вследствие структурно-функциональных изменений в печени (уменьшение ее массы в среднем на 18-25%; ухудшение печеночного кровотока на 35-45%; снижение активности микросомальных ферментов, ответственных за метаболизм лекарств и т.д.), снижается скорость и интенсивность метаболизма многих лекарственных препаратов, их печеночный клиренс. С возрастом изменяются реакции биотрансформации как I (окисление, восстановление, гидролиз), так и II типов (глюкоронизация, ацетилирование, сульфатирование). Так например, снижается печеночный клиренс и удлиняется период полувыведения ($T_{1/2}$) диазепама, хлордиазепоксида и клонезепама, подвергающихся процессам окисления. У оксазепамы и лоразепамы элиминация происходит при помощи конъюгации, и их клиренс не изменяется с возрастом (кумуляция или длительный седативный эффект мало вероятны). Снижение интенсивности печеночного метаболизма барбитуратов, диазепама, имипрамина, нортриптилина, пропранолола, хинина, хинидина и др. приводит к повышению их концентрации в крови и риска развития ПД. Назначая эти препараты, следует снижать дозу, так как при приеме стандартных доз могут развиваться симптомы лекарственной интоксикации. Характерно повышение биодоступности антагонистов кальция из-за снижения интенсивности их пресистемного метаболизма; увеличение $T_{1/2}$ и максимальной концентрации в крови в 2 раза, что несомненно влияет на выбор терапевтических доз этих препаратов. Повышается биодоступность также у трициклических антидепрессантов и большинства транквилизаторов

У пациентов пожилого и старческого возраста следует особенно тщательно учитывать способность отдельных ЛС стимулировать или угнетать метаболизм других препаратов. Так например, прием макролидных антибиотиков ингибирует (блокирует) метаболизм теофиллина в печени, что приводит к значительному повышению его концентрации в крови и развитию кардио-, церебро- и гастротоксичности, особенно тяжело протекающих у пожилых. Прием более 2-х недель таких индукторов печеночного метаболизма, как барбитураты, аминазин, амитриптилин, диазепам и др., может значительно снизить эффект непрямых антикоагулянтов. Поэтому при одновременном назначении последний следует принимать в повышенной дозе; при отмене индукторов требуется обязательное снижение дозы антикоагулянтов из-за риска геморрагических осложнений. Мощным индуктором печеночного метаболизма также является рифампицин. Что важно, длительный прием индукторов метаболизма пожилыми людьми способен вызывать ускорение биотрансформации фолиевой и аскорбиновой кислот, витаминов B₆ и D, что может привести к развитию мегалобластической анемии, гиперхолестеринемии. Иная ситуация у пожилых курильщиков. Индукция печеночных ферментов никотином с возрастом снижается, поэтому снижение дозы препаратов,

метаболизирующихся в печени, из-за возраста может привести к неадекватной терапии у пожилых курильщиков.

Происходят и возрастные изменения в процессах выведения ЛС почками. Дело в том, что почечный кровоток после 70 лет в 2 раза ниже, чем у лиц среднего возраста; число функционирующих нефронов, к 65 годам уменьшается на 25-30%; эффективность клубочковой фильтрации начиная с 40 лет снижается на 1% в год, а при сахарном диабете - еще быстрее. У 1/3 пациентов старше 85 лет скорость клубочковой фильтрации менее 35 мл/мин, но более чем у трети из них, этот факт не принимается во внимание при назначении препаратов. Вследствие указанных изменений удлиняется $T_{1/2}$ ЛС, удаляемых из организма с мочой. Так например, у пожилых пациентов значительно удлиняется $T_{1/2}$ H_2 -гистаминоблокаторов и повышается их концентрация в крови, а также риск развития ПД. Вследствие снижения почечного клиренса удлиняется $T_{1/2}$ дигоксина (на 30-50%); большинства НПВС (более чем на 50% у пациентов в возрасте старше 70 лет) и, следовательно, повышается максимальная концентрация препаратов в крови и риск развития ПД. Замедляется выведение пенициллинов, аминогликозидов, некоторых цефалоспоринов, назначаемых в больших дозах; аллопуринола, препаратов лития и др. Все это приводит к повышению их концентрации в крови при назначении стандартных доз и развитию нежелательных эффектов. В связи с этим, при назначении аминогликозидов пожилым рекомендуется снижать их дозы и/или удлинять интервалы введения в соответствии с величиной клиренса креатинина. Рекомендуется удлинение интервалов дозирования цефалоспоринов при снижении клиренса креатинина менее 50 мл/мин; снижение дозы на 50% при назначении цефаклора, цефалоридина, цефатентана. При выраженном нарушении функции почек у пожилых не рекомендуется назначение таких препаратов, как хлорпропамид, сульфаниламиды длительного действия, литий, тетрациклины, фурудонин. Многие часто назначаемые препараты несут серьезный риск, если их применять у пожилых пациентов с нарушением функций почек. Прямые пероральные антикоагулянты (ривароксабан, дабигатран, апиксабан) и низкомолекулярные гепарины могут накапливаться в крови, повышая риск кровотечения. Тиазидовые диуретики могут вызвать тяжелую гипокалемию и обезвоживание; метформин, накапливаясь в крови, повышает риск развития лактоацидоза. Повышается чувствительность к бензодиазепинам, антихолинергическим средствам, нейролептикам (возбуждение, бред) и трициклическим антидепрессантам. Могут развиваться парадоксальные реакции на снотворные и седативные средства (бессонница, возбуждение).

Учитывая изменения фармакодинамики и фармакокинетики ЛС в целом, неполноценность печеночного метаболизма и снижение выделительной функции почек, в частности, для снижения риска развития ПД начальные дозы ЛС у пожилых следует уменьшать на 30-50%, т.е. в 1,5-2 раза.

Недоучет всех этих факторов приводит к значительному повышению риска развития ПД ЛС. Так, по литературным данным при назначении пожилым пациентам более 6-9 лекарственных препаратов частота ПД возрастает до 25% -

50% и более. Так например, при применении бензодиазепаина частота ПД у пожилых достигает 40% (!), если не учитываются возрастные особенности. Исследования, проведенные в разных странах мира, показали, что частота нежелательных побочных реакций (НПР) при приеме только одного препарата у пожилых может достигать 10% случаев, при приеме свыше 10 препаратов - практически 100%, а летальность приближается к 10%. По данным отдела фарм.надзора Государственного фармацевтического центра МЗ Украины на 1 января 2007 года при применении более 3 ЛС у лиц пожилого и старческого возраста развитие ПД регистрировалось в 22,6% случаев. Особенно опасны такие токсические эффекты лекарственных препаратов, как синдром приобретенного удлинения интервала QT, кровотечения при приеме антикоагулянтов, антихолинергические эффекты, дофаминовая блокада и др. Было отмечено повышение риска развития аритмий, вплоть до фибрилляции желудочков, более чем у 22% гериатрических пациентов, получающих такие препараты, удлиняющие интервал QT, как amitриптилин, тиоридазин, литий и др. Возникающие НПР у пожилых часто носят тяжелый, угрожающий жизни и даже фатальный характер. К препаратам, наиболее часто вызывающим ПД у пожилых пациентов относятся кардиоваскулярные средства, антибиотики, диуретики, антикоагулянты, стероиды, НПВС. При этом, имеющая место полипрагмазия, особенно у пожилых и стариков, способствует существенному сужению границ между активной и опасной зон действия лекарств. Поэтому положение *«Частота ПД возрастает пропорционально количеству одновременно назначаемых ЛС и возрасту пациента»* абсолютно справедливо.

Возникающие НПР у гериатрических пациентов могут протекать также не типично, как и основная патология, и могут во время не распознаваться. Помимо этого, давая новую клиническую симптоматику, они далеко не всегда учитываются врачами, поскольку расцениваются как проявления одного из факторов полиморбидности, что влечет за собой назначение еще большего количества ЛС.

Потенциальная проблема в геронтологической фармакотерапии - взаимодействие ЛС между собой, а также с пищей и алкоголем. Комбинации ЛС, которые принимают больные, могут изменять активность цитохрома P450, ответственного за метаболизм ЛС в печени. Например, потенциальные ингибиторы СУРЗА4, как ципрофлоксацин, норфлоксацин, эритромицин и кетоконазол, угнетают метаболизм таких часто принимаемых пожилыми препаратами, как amitриптилин, доксепин, бензодиазепин, пропранолол, амлодипин, нифедипин, что может привести к развитию серьезных НПР последних. Интоксикация литием может наступить при сочетании с тиазидовыми диуретиками или НПВС. При сочетанном применении АСК и других НПВС может повышаться активность антикоагулянтов, а также и гипогликемический эффект пероральных сахароснижающих препаратов более существенно, чем у молодых пациентов. К нежелательным, а иногда трагическим результатам может привести потенцирование действия ЛС алкоголем.

Осложняет фармакотерапию и тот факт, что прием большого числа медикаментов приравнивается к «стрессовым» ситуациям, таким же как тяжелая физическая или психо-эмоциональная нагрузка, требующих мобилизации всех резервов приспособительных механизмов. Любой стресс, в том числе и медикаментозный, у пожилых и стариков может быть причиной тяжелых нарушений функций различных органов и систем. Больные этой возрастной группы могут забыть принять очередную дозу препарата, либо принять ее повторно. Крайне затруднено применение внутрь жидких лекарственных форм из-за снижения остроты зрения и тремора рук, крупных таблеток и капсул из-за проблемы с проглатыванием. В ряде случаев имеются трудности с извлечением лекарств из упаковки или блистера, при открытии пузырьков и т.д.

Таким образом, гериатрическая фармакотерапия представляет собой довольно сложную задачу, так как имеется целый ряд ЛС и их комбинаций, назначение которых *потенциально опасно для применения у стареющих пациентов* и, следовательно, они не должны быть рекомендованы данной популяции больных. Но в практической работе об этом часто забывают, и они продолжают назначаться. По имеющимся данным от 17 до 23%, назначенных врачами ЛС и/или их комбинации, потенциально опасны, и в части случаев, даже приводят к летальным исходам. Смертность от НПП занимает 4-5 место в структуре смертности населения среди пожилых в развитых странах. В связи с этим, при назначении лекарства пожилым больным, рекомендуется решить несколько вопросов: жизненно ли необходимо назначение ЛС данному пациенту; если да, то какой выбрать препарат и есть ли альтернатива данному препарату; является ли конкретное лекарство препаратом выбора для данного пациента, как повлияет на качество жизни, какая должна быть начальная доза, как часто принимать, повлияет ли на сознание больного и сопутствующие заболевания, имеется ли готовность к сотрудничеству (комплаентности).

В помощь врачам и фармацевтам в США, Канаде и ряде стран Европы разрабатывают перечни так называемых «потенциально неподходящих» ЛС. Финансируются совместные проекты (PRISCUS), в рамках которых эксперты работают над оптимизацией терапии для пожилых. В 2008г в Ирландии были разработаны методы оптимизации фармакотерапии - критерии STOPP/START (STOPP – the Screening Tool of Older Persons Prescriptions). С расширением доказательной базы по эффективности и безопасности ЛС группа ученых из 13 европейских стран, в которую вошли 19 экспертов, имеющих признанный опыт в гериатрии и фармакотерапии у пожилых людей, пересмотрела STOPP/START-критерии, и в 2014г. переиздала их (Рекомендации Национальной службы здравоохранения Великобритании, NHS). В состав критериев включили 80 препаратов STOPP, которые не рекомендуется назначать пожилым, и 34 препарата START, показанных для назначения. Немецкий вариант перечня включает 83 действующих веществ из 18 классов ЛС, которые могут *не подходить* для лиц пожилого возраста. Препараты, включенные в данные критерии, разделены по группам по влиянию на ту или иную систему организма: сердечно-сосудистую, эндокринную, нервную и т.д.

Применение этих критериев позволило повысить качество лечения пожилых, а в стационарных условиях снизить риск ПД на 9,3% и сократить продолжительность госпитализации на 3 дня. Так например, не рекомендуется назначение НПВС пожилым (STOPP), одновременно страдающим заболеваниями костно-мышечного аппарата и хронической сердечной недостаточностью, артериальной гипертонией или хронической почечной недостаточностью с клиренсом креатинина менее 50-25 мл/мин 1,73м². Не показан также длительный прием НПВС или колхицина при подагре; глюкокортикостероидных гормонов (более 3-х месяцев) - при ревматоидном артрите или артрозоартрите. При паркинсонизме назначение метклопрамида может спровоцировать его прогрессирование. В Европейских рекомендациях также было закреплено разрешение (START) на прием пожилыми пациентами целого ряда ЛС. Например, варфарина при фибрилляции предсердий (под контролем состояния свертывающей системы крови); клопидогрела пациентам с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе; статинов при атеросклерозе коронарных, мозговых и периферических сосудов; леводопы при болезни Паркинсона с явлениями функциональных нарушений и инвалидности и т.д.

В США для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии у пожилых пациентов еще в 1991 году были разработаны Критерии Бирса, которые в последующем перерабатывались и дополнялись Американской гериатрической ассоциацией (последний раз в 2015г). В обновленные Критерии Бирса были: 1) применения которых следует избегать у пожилых людей; 2) потенциально не рекомендованные ЛС, применения которых следует избегать у пожилых людей с определенными заболеваниями и синдромами, поскольку данные лекарства могут спровоцировать их обострение; 3) ЛС, которые следует применять у пожилых людей с осторожностью.

Так, к препаратам, которые следует избегать у пожилых, был отнесен антипсихотический препарат тиоридазин (тиодазин, сонапакс и др.). У пациентов, принимавших тиоридазин, отмечается повышенный риск аритмий, вплоть до фибрилляции желудочков и внезапной смерти. Пируэтная тахикардия развивается из-за способности нейролептиков, особенно тиоридазина, удлинять интервал QT за счет непосредственного влияния на проницаемость ионных каналов клеточных мембран (уменьшают проницаемость калиевых каналов). Риск опасного для жизни удлинения интервала QT возрастает у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Рекомендуется избегать назначения трициклических антидепрессантов, в том числе amitриптилина, из-за их выраженного холинолитического действия. За счет влияния на α -адренергические рецепторы они могут вызвать ортостатическую гипотонию, а также седативные эффекты. Однако, при необходимости они могут быть назначены с большой осторожностью, под постоянным контролем врача.

Особую осторожность следует соблюдать при назначении ЛС пожилым пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Например, для них характерно быстрое наступление гликозидной интоксикации, что связано с такими возрастными особенностями фармакокинетики, как: увеличение

всасывания в кишечнике из-за ослабления перистальтики и склонности к запорам; повышение содержания активной свободной фракции в плазме крови из-за возрастной гипоальбуминемии; замедление биотрансформации в печени и выведения почками. В результате концентрация сердечных гликозидов в плазме крови у пожилых повышается в 1,5-2 раза по сравнению с лицами среднего возраста при назначении в одинаковой дозе. Значение имеет и нарушение фармакодинамики дигоксина - повышение чувствительности и снижение толерантности миокарда к сердечным гликозидам; более выраженный аритмогенный эффект. В связи с этим в гериатрической практике следует использовать уменьшенные в 1,5-2 раза дозы сердечных гликозидов. Амиодарон у пожилых пациентов может вызвать выраженную брадикардию и остановку синусового узла. При метаанализе данных исследования VALLANT было установлено, что у больных, принимавших амиодарон, общая и сердечно-сосудистая смертность значительно выше в раннем и отдаленном периоде по сравнению с теми, кому он не назначался. Ввиду способности спиронолактона повышать активность РААС, указывается, что пожилым и старым пациентам его рекомендуется назначать в малых дозах (не более 25 мг/сут) в комбинации с ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II. В исследовании RALES комбинация спиронолактона 25 мг/сут (но не более) с ингибиторами АПФ была безопасной и эффективной: выживаемость больных с III-IV функциональными классами хронической сердечной недостаточности увеличилась, при этом не отмечалось значительной гиперкалиемии. Риск развития НПВС-гастропатии у пожилых возрастает в прямой зависимости от возраста - опасность образования язв и кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта в 6 раз чаще наблюдалась у больных старше 60 лет, чем в возрасте до 60 лет. К числу потенциально опасных препаратов в этой категории больных относят и ацетилсалициловую кислоту (аспирин) для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Критерии Бирса и Американская гериатрическая ассоциация, 2015, рекомендуют пациентам старше 80 лет назначать аспирин с большой осторожностью.

Поскольку оптимальное функционирование различных систем в пожилом возрасте обусловлено холинергическими механизмами, то к числу оптимально не рекомендованных ЛС относятся антихолинергические препараты (антидепрессанты, атропин, препараты белладонны, антигистаминные препараты 1 поколения и др.), особенно в случаях сочетанного их применения. Риск развития ПД у пожилых значительно выше, чем в других возрастных группах (тахикардия, сухость, запор, задержка мочи, расстройство сознания, нарушение координации с падениями и др.). Неправильная трактовка указанных симптомов и недоучет их возможной связи с приемом антихолинергических препаратов может быть источником диагностических ошибок, а следовательно приведет к неадекватной терапии и запоздалой отмене «подозреваемого» препарата.

Таким образом, фармакотерапия больных пожилого возраста представляет собой достаточно сложную задачу и требует от врача знаний особенностей гериатрической фармакотерапии, индивидуального и грамотного подхода к

выбору ЛС или их комбинации в каждом конкретном случае. Для проведения рациональной фармакотерапии следует отдавать предпочтение тем ЛС, которые в различных рандомизированных исследованиях проявили себя как эффективные и безопасные в данной возрастной группе. Грамотно выбранные ЛС не только обеспечивают выживаемость при различных нарушениях в организме пожилых пациентов, но и снижают абсолютный и относительный риск возникновения побочного действия. При назначении фармакотерапии пациентам старших возрастных групп следует соблюдать некоторые положения:

1. Не всегда многочисленные жалобы больных пожилого возраста обусловлены наличием выраженных органических изменений. Не всегда имеющиеся одновременно хронические заболевания требуют фармакотерапии. Во избежание полипрагмазии необходим четкий выбор ведущего заболевания.

2. При выборе ЛС и их комбинаций отдавать предпочтение только тем, для которых на основании исследований по доказательной медицине доказана высокая эффективность и безопасность в гериатрической практике.

3. Помнить, что в старости переносимость нагрузок, в том числе фармакологических, значительно снижена, в связи с чем даже незначительные интоксикации представляют значительную опасность для жизни.

4. По возможности стремиться к использованию наиболее простых способов введения ЛС, обязательно учитывая клинический статус больного, социальные возможности, условия жизни, наличие постороннего ухода.

5. Дозы ЛС должны подбираться индивидуально, с учетом всех особенностей клинической ситуации и состояния элиминирующих органов. Терапию начинать с доз лекарственных препаратов на 30-50% (в 1,5-2 раза) ниже рекомендуемых и при необходимости титровать до достижения стойкого эффекта. Придерживаться принципа «Start low and go slow»

6. Во избежание лекарственной интоксикации необходимо употребление значительного количества жидкости, следить за водным и солевым рационом больных, количеством выделяемой мочи.

7. При длительном приеме успокаивающих, обезболивающих, снотворных ЛС у пожилых развивается привыкание (раньше и чаще чем в других возрастных группах). Во избежание этого, рекомендуется назначать эти ЛС в достаточных дозах на короткий срок, часто заменять препараты другими, оказывающими аналогичное действие, делать перерывы в приеме ЛС.

8. Осуществлять контроль за эффективностью и, что очень важно, безопасностью фармакотерапии.

Все это позволит добиться специфической цели фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста - поддержание и/или улучшение функционального статуса (физического и когнитивного) пациента с сохранением максимально возможной его независимости от помощи посторонних лиц, а следовательно - улучшения прогноза и удлинения жизни.

Литература:

1. Бертрам Г., Катцунг П. Базисная и клиническая фармакология в 2-х томах. С.Питербург, 2008. 1120 стр.
2. Верлан Н. Новая аптека. Эффективное управление. 2018
3. Гериатрия в деятельности врача общей практики, учебник, под редакцией проф Н.Н. Насридиновой, Ташкент, 2004г. Стр 240-268
4. Кантемирова Р.К., Чернобай В.Г., Арьев А.Л., Дзахова З.Д. Фармакотерапия в гериатрической практике. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2010. 160 с.
5. Кац П.С. Мавлянов И.Р. Фармацевтический вестник Узбекистана, 2002, №1, стр 49-53.
6. Коркушко О.В. Сердечно-сосудистая система и возраст, М.Медицина, 1983г
7. Кукес В.Г. Учебник для медицинских вузов. М.,ГОЭТАР, 2008
8. Лазебник Л.Б., Вёрткин А.Л., Конев Ю.В., Ли Е.Д., Скотников А.С. Старение. Профессиональный врачебный подход. М.: Эксмо, 2014.
9. Мавлянов И.Р., Кац П.С., Азимова К.С. Общие аспекты побочного действия лекарств у лиц пожилого и старческого возраста. Здравоохранение Узбекистана №15, 2002г
10. Общие принципы фармакотерапии у лиц пожилого и старческого возраста. Метод. Рекомендации, под общей редакцией проф. Н.Ткачевой. М., 2019
11. Остроумова О.Д. и соав. Лечебное дело, 2018, №4, стр 7-18.
12. Парахонский А.П. Фармакотерапия пожилых больных. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2009, №5
13. Руководство по геронтологии. Под редакцией Д.Ф.Чеботарева, В.В.Фролькиса и со. М.,1982г
14. Руководство по кардиологии, 2015. Глава 4. Особенности применения лекарственных средств в пожилом и старческом возрасте.
15. Сычев Д.А. и соав. Клиническая фармакология и терапия. 2016, 25 (2)
16. Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблемы и решения. Учебное пособие для врачей, Санкт Петербург, 2016
17. Харьков Е.И., Давыдов Е.Л., Гринштейн Ю.И., Кусаев В.Г. Особенности фармакотерапии в пожилом и старческом возрасте. Сибирский мед. журнал, 2010
18. Cavallari L.H., Shin J., Perera M.A. Role of pharmacogenomics in the management of traditional and novel oral anticoagulants // Pharmacotherapy. 2011, Dec. 31(12):
19. Elliott R., Lee C.Y. Anticholinergic load and adverse outcomes in older people // Australian Pharmacist. 2009. 28(11): 970–975.
20. Hovstadius B., Hovstadius K., Astrand B., Petersson G. Increasing polypharmacy - an individual-based study of the Swedish population 2005-2008 // BMC Clinical Pharmacology. 2010, Dec. 10: 16. DOI: 10.1186/1472-6904-10-16.
21. Walckiers D., Van der Heyden J., Tafforeau J. Factors associated with excessive polypharmacy in older people // Archives of Public Health. 2015, Nov. 73: 50.

РИТУКСИМАБ - ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД В ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА.

Киреев В.В.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз, г.Ташкент,
Узбекистан

Ревматоидный артрит (РА) – системное прогрессирующее заболевание с преимущественным поражением суставов и внутренних органов неизвестной этиологии, характеризующееся чрезвычайно сложным и до конца не расшифрованным патогенезом. Несмотря на то, что в лечении РА достигнуты значительные успехи, проблема его лечения далека от окончательного разрешения.

В настоящее время существует целый класс базисных противоревматических препаратов, главных из которых является метотрексат, считающийся «золотым стандартом» в лечении РА и применяющийся в лечении с 1972 г. Однако, несмотря на наличие весьма большого числа базисных препаратов (метотрексат, сульфосалазин, лефлюнамид, эндоксан, проспидин, азатиоприн), во многих случаях отмечается отсутствие эффекта от проводимого базисного лечения. С 2004 г официально существует термин метотрексатрезистентность. Все вышеперечисленное диктовало необходимость поиска других противоревматоидных препаратов.

Благодаря фундаментальным работам Panayi [14], показавшим ведущую роль В-клеточной активации в развитии РА, с развитием молекулярной биологии, биотехнологии стало возможным создание препаратов, способных блокировать конкретные звенья иммунопатогенеза РА.

Ритуксимаб - химерные моноклональные антитела к CD20 антигену В-клеток. состоит из полученных методом генной инженерии химерных (мышь-человек) анти-CD20 моноклональных антител. Содержит переменные участки тяжелых (451 аминокислота) и легких (213 аминокислот) цепей иммуноглобулина мышинового происхождения и константный участок капсацепи IgG1 человека. Аффинность к CD20 антигену - 8.0 нмоль. Препарат характеризуется длительным T_{1/2}: После 2-х инфузий по 1000 мг t_{1/2} 19-22 сут [.

Выбор CD20 молекулы в качестве мишени для моноклональных антител связан с особенностями дифференцировки В-клеток, которые в процессе созревания от стволовых клеток в плазматические клетки проходят несколько последовательных стадий, для каждой из которых характерна экспрессия определенных мембранных молекул. Экспрессия CD20 наблюдается на мембране "ранних" и зрелых В-лимфоцитов, но не стволовых, "ранних" пре-В, дендритных и плазматических клеток. Поэтому их истощение не отменяет регенерацию пула В-лимфоцитов и не влияет на синтез "нормальных" антител плазматическими клетками. Кроме того, CD20 не высвобождается с мембраны В-лимфоцитов и отсутствует в циркулирующей (растворимой) форме, которая потенциально могла бы мешать взаимодействию анти-CD20 антител с В-клетками. Полагают, что способность ритуксимаба элиминировать В-клетки

реализуется за счет нескольких механизмов, в том числе комплемент-зависимой и антитело-зависимой клеточной цитотоксичности, а также индукции апоптоза [3,4, 7,11].

Основным механизмом действия ритуксимаба является [3,9,13,15]:

1. Ослабление антиген-презентирующей функции В клеток в отношении индукции пролиферации и синтеза цитокинов CD4+ Т клетками

2. Деструкция аберрантных ростковых центров: снижение образования аутоантиген-специфичных В-клеток памяти, плазматических клеток и синтеза антител

3. Истощение предшественников плазматических клеток: подавление синтеза антител и образования иммунных комплексов

4. Модуляция активности других аутореактивных клеток за счет нарушения функции Т-клеток

5. Активация Т-регуляторных клеток (CD4+ CD25+)

В настоящее время возможность эффективного контроля аутоиммунных патологических состояний путем истощения (и/или модуляции функции) В клеток, доказана большим числом клинических исследований. Об этом свидетельствует высокая эффективность ритуксимаба при РА и других аутоиммунных заболеваний, что послужило основанием для регистрации препарата для лечения этого заболевания. В настоящее время проведены и продолжаются исследования, подтвердившие высокую эффективность ритуксимаба при РА как у больных резистентных к терапии "стандартными" БПВП, так и ингибиторами ФНО-а, что позволяет рассматривать ритуксимаб как высокоэффективный базисный противовоспалительный генно-инженерный биологический препарат. При этом повторные курсы терапии ритуксимабом столь же эффективны как и первый, а терапевтический эффект первого курса может сохраняться в среднем 40-50 недель. Эти данные свидетельствуют о том, что применение ритуксимаба позволяет максимально индивидуализировать лечение РА и тем самым повысить эффективность и безопасность фармакотерапии в целом. На фоне повторных курсов ритуксимаба не отмечено нарастания частоты побочных эффектов, включая инфекционные осложнения, а частота (и интенсивность) постинфузионных реакций достоверно снижается [1,3,7,12,16,17].

У больных с неэффективностью ингибиторов ФНО применение ритуксимаба в большей степени подавляет активность пораженных суставов (DAS 28).

Первое регистрационное РКИ REFLEX с включением 499 больных РА показало преимущество комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом перед монотерапией метотрексатом. Отчетливый эффект от лечения (клиническое и рентгенологическое улучшение) отмечен практически у всех больных I группы, при этом эффективность монотерапии метотрексатом была в 3 раза ниже. При проведении повторных курсов ритуксимаба наблюдалось нарастание эффекта от терапии. Доказана достаточная безопасность длительного применения ритуксимаба : не было выявлено увеличения риска оппортунистических инфекций, в том числе туберкулеза,

реактивации вирусных инфекций и роста онкологических заболеваний [6,8,13,15].

По данным Российского регистра больных РА, получающих ГИБП, после первого курса лечения ритуксимабом через 24 недели ремиссия была достигнута в 15,3% случаев, что сопоставимо с данными ретроспективного анализа N. Assosus и соавторов[2,4].

Исследование MIRROR, включавшее 378 больных РА с тяжелым течением и недостаточной эффективностью метотрексата в дозе 10–25 мг/нед, показало, что ритуксимаб в стандартной дозе 1000 мг на курс восстанавливал или повышал клинический эффект у больных с вторичной резистентностью к инфликсимабу и другим ингибиторам ФНО [2,3].

Возможность применения ритуксимаба в качестве препарата первой линии подтвердило исследование SERENE, в которое было включен 12 больных РА. Отмечено нарастание эффекта после каждого курса ритуксимаба. Так, через 48 недель лечения достигнута ремиссия у 11% больных и у 24% получена низкая степень активности [2,3,15].

Современная концепция ранней агрессивной терапии диктует необходимость назначения препарата уже на ранней стадии заболевания, что позволяет приостановить развитие костно-деструктивных процессов в пораженных суставах и уменьшить число пораженных суставов. Также при его раннем применении улучшаются гематологические показатели: уменьшается или совсем исчезает анемия, достоверно повышается число эритроцитов. У пациентов с системными проявлениями значительно снижается или же полностью купируются их проявления (васкулит, кардит, пульмонит и т.д.)

Однако существует иммуногенный эффект ритуксимаба, изначально ответивших на лечение, с течением времени может наблюдаться снижение эффективности терапии (вторичная неэффективность или приобретенная лекарственная резистентность) или развиваются побочные эффекты.

Известно, что моноклональные антитела, являясь белковыми молекулами, обладают антигенными свойствами. Как и все иммуноглобулины, искусственно синтезированные моноклональные антитела, содержат Fab-фрагменты, включающие антигенсвязывающие домены, и Fc-фрагмент, содержащий участки связывания комплемента и Fc-рецепторов фагоцитирующих клеток. Введенные моноклональные антитела распознаются иммунной системой человека как чужеродные антигены, к которым происходит образование антител. Иммуногенными могут быть Fab- и Fc-фрагменты. Кроме того, возможно образование новых антигенных детерминант в искусственных генно-инженерных молекулах.

Иммуногенность генно-инженерного биологического агента напрямую зависит от содержания в составе его молекулы мышинового белка. Химерные моноклональные антитела за счет содержания в своей структуре мышинового компонента могут вызывать образование человеческих антихимерных антител – human anti-chimeric antibodies (НАСА). Полностью человеческие (точнее, идентичные человеческим, не содержащие чужеродного белка) моноклональные антитела обладают низкой иммуногенностью, что

обуславливает их высокую эффективность, безопасность и удобство применения в клинической практике. Однако к человеческим моноклональным антителам тоже могут образовываться антитела – «человеческие античеловеческие антитела» (human anti-human antibodies – НАНА). Следовательно, ритуксимаб обладает иммуногенностью. Появление нейтрализующих антител может приводить к снижению концентрации препарата в крови и формированию вторичной неэффективности терапии, а также увеличению частоты инфузионных реакций [1,3,9,12,13,15,16].

На частоту образования антител к биологическим агентам, по данным ряда исследователей, могут влиять различные факторы, такие как структура молекулы, режим дозирования, наследственная предрасположенность, наличие аутоиммунного заболевания, обуславливающие персистенцию больших концентраций антител и иммунных комплексов, коморбидные состояния, нарушающие распределение белков в организме (нарушения функции кишечника, печени и почек, гематоэнцефалического барьера и т.д.), собственное иммуносупрессивное действие препарата, сопутствующая иммуносупрессивная терапия и др [9-11]..

Интересно, что у больных серопозитивным вариантом РА, являющихся АЦЦР-положительными, отмечается более выраженный ответ на лечение. У больных РА частота развития антител к ритуксимабу составляет 1,1%. Однако, в связи с относительным небольшим сроком применения ритуксимаба в лечении РА (примерно 17-18 лет), а продолжительность жизни больных РА после начала заболевания может достигать 40-50 лет, остается пока неясным, как происходит увеличение частоты развития антител в зависимости от продолжительности заболевания, сероконверсии по ревматоидному фактору и АЦЦР-конверсии [9-11,17].

Показания для назначения ритуксимаба являются:

— ритуксимаб показан при тяжелом и средней тяжести РА, при недостаточном ответе на блокаторы ФНО-а и невозможности их назначения:

— ритуксимаб используется в комбинации с метотрексатом или в монотерапии) курсами по 2 инфузии по 1000 мг (иногда по 500 мг) с интервалом в 2 недели (А);

— повторные курсы ритуксимаба проводят не ранее чем через 16 недель, обычно через 24 недели

— ритуксимаб замедляет рентгенологическое прогрессирование у больных с недостаточным ответом на блокаторы ФНО-а ;

— эффект лечения ритуксимабом может зависеть от наличия ревматоидного фактора (РФ);

— менее отчетливый эффект может наблюдать у пациентов, негативных по РФ и анти-цитруллиновым антителам;

— нет данных о повышении на фоне лечения ритуксимабом частоты туберкулеза, серьезных оппортунистических инфекций и солидных опухолей, осторожность врача должна сохраняться .

Таким образом, применение ритуксимаба является существенным прорывом в лечении РА, позволяя оставить заболевание на ранней стадии, но

следует внимательно контролировать со стояние больного, получающего ритуксимаб.

Литература:

- 1.Александрова Е.Н. Подходы к прогнозированию терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите / // Научно-практическая ревматология. –2009. – Вып. 3, Прил. 3. —С.3-17.
- 2.Каратеев Д.Е. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита //Современная ревматология 2015.-№1-С.84-92.
- 3.Каратеев Д.Е. Вопросы иммуногенности биологических препаратов: теория и практика //Современная ревматология 2009.-№1.-С.67-72.
4. Насонов Е.Л. Ритуксимаб в лечении ревматических болезней. // Науч-практич ревматол 2008; прил. 1:3–10.
5. Насонов Е. Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов // Тер. архив. -2007.- № 5.- С. 5–8.
6. Насонов Е.Л, Каратеев Д.Е, Чичасова Н.В. Рекомендации EULARпо лечению ревматоидного артрита –2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. //Научно-практическая ревматология. 2013-№51(6) С.609–22.
- 7.Сигидин Я. А., Лукина Г. В. Биологическая терапия в ревматологии // Практическая медицина. — 2009. — 302 с.
- 8.Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. Безопасность применения генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите //Современная ревматология 2010.- №1.-С.46-58.
9. Association of rheumatoid factor and anticyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis / C. Potter et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2009. -Vol. 68. - P. 69-74.
10. Influence of anti-infliximab antibodies and residual infliximab concentrations on the occurrence of acquired drug resistance to infliximab in rheumatoid arthritis patients / A. Finckh al.] // Joint Bone Spine.-2010. -Vol. 77. -P.313–318.
11. Emery P. Why is there persistent disease despite biologic therapy? Importance of early intervention. Arthritis Res Ther.2014;16(3):115
12. Emery P., Fleishmann R. et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment // Arthritis Rheum. — 2006. — 54: 1390–1400.
13. Furst D. E., Breedveld F. C., Kalden J. R. et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases // Ann. Rheum Dis. -2007. -66.
- 14.Panayi G.S. B-cells – fundamental role in pathogens RA //Rheumatology (Oxford).-2005.- №44.-Suppl.2.-P.3-7.
15. Smolen J. S., Keystone E. C., Emery P. et al. Consensus statement on the use rituximab in patients with rheumatoid arthritis // Ann. Rheum Dis. -2007. -66: 143- 150.
16. Van de Putte L.B., Atkins C., Malaise M.t al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying anirheumatic drug treatment has failed. Ann Rheum Dis 2004;63(5):508—16.
17. Van den Bemt B.J.F., Vos K., Den Broeder A. et al. A single course of rituximab does not abrogate anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008;67(Suppl. II):128.

АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ТА ФІТОПРЕПАРАТІВ В ЛІКУВАННІ ПАТОЛОГІЙ БІЛІАРНОГО ТРАКТУ

Кіреєв І.В.*, Грицик Р.А.*, Струк О.А.***, Грицик А.Р.**

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків

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

При функціональних розладах біліарного тракту, порушеннях моторики жовчного міхура, тонуусу сфінктерного апарату внаслідок недостатнього чи надлишкового скорочення жовчного міхура порушується процес утворення і виділення жовчі, основним призначенням якої є участь у процесі травлення, зокрема - розщеплення жирів, поліпшення засвоюваності деяких жиророзчинних вітамінів та виконання інших важливих функцій. Застій жовчі у жовчному міхурі, гальмування синтезу жовчних кислот, може призвести до порушення травлення, моторики травного каналу, абсорбування харчових і деяких лікарських речовин та білкового обміну. Для усунення таких розладів чи їх запобігання застосовують жовчогінні засоби, що підвищують секрецію жовчі печінкою або сприяють її виходу із жовчного міхура у дванадцятипалу кишку.

Одним із основних джерел розробки нових лікарських засобів залишаються лікарські рослини, які є малотоксичними, мають м'яку дію, можуть використовуватися довготривалий час у комплексі із дієтою. Дія природних речовин більш фізіологічна для організму ніж синтетичних аналогів, оскільки вони впливають одночасно на кілька систем організму і забезпечують позитивний клінічний ефект.

Актуальним є створення нових лікарських препаратів рослинного походження з жовчогінною дією та розробка методів контролю їх якості.

Метою нашої роботи був аналіз літературних даних щодо застосування лікарських рослин, що проявляють жовчогінну дію; розробка рецептури нового лікувального фітозасобу, з жовчогінною дією.

Об'єктом дослідження був фармакологічний скринінг зборів лікарських рослин з жовчогінною дією, комплексне фармакогностичне дослідження нового жовчогінного збору та його компонентів.

Жовчогінні препарати умовно поділяють на холеретики (*Choleretica, Cholesecretica*), які посилюють секрецію жовчі гепатоцитами; холекінетики (*Cholagoga, Cholekinetica*), що сприяють виділенню жовчі у кишечник; холелітолітики, що сприяють глибокій зміні фізико-хімічних властивостей жовчі й розчиненню каменів у жовчному міхурі [1 - 4].

Основне місце у терапії захворювань біліарного тракту відведено лікарським засобам на основі ЛРС. Це обумовлено тим, що фітопрепарати в порівнянні з синтетичними лікарськими засобами, мають різноплановий патогенетичний механізм дії, добру переносимість тривалих курсів лікування, м'який, але стійкий фармакологічний ефект, відсутність значних побічних явищ [5 – 8]. Крім того, особливу увагу на сьогодні привертають ефірні олії. Їх застосовують як фармацевтичні субстанції, які володіють різноманітними

фармакологічними властивостями, а також як допоміжні речовини – коригенти смаку і запаху [9, 10]. Терапія ефірними оліями при захворюваннях жовчовивідних шляхів обумовлена м'яким подразнюючим ефектом, що сприяє евакуації жовчі. Крім того, вони є активними метаболітами обмінних процесів, проявляють антимікробну, протизапальну та спазмолітичну дії, що особливо важливо при спазмі жовчовивідних шляхів [11, 12].

Багатокомпонентні лікарські засоби рослинного походження заслуговують на все більшу популярність як препарати вибору. Попит зумовлено нешкідливістю, відсутністю токсичності, відносною доступністю лікарської сировини та інколи відсутністю аналогів за дією. Велика сировинна база для культивування, доступ до майже необмеженої кількості сировини робить рослинні препарати перспективними для подальшого дослідження в якості нових потенційних засобів [12].

Матеріали та методи. Нами проведено аналіз літературних джерел для визначення видів ЛРС, що використовують для профілактики та лікування патологій жовчовивідних шляхів. На основі проведеного аналізу літературних джерел ЛР умовно поділили на 3 групи залежно від провідного механізму дії.

Проведено інформаційний аналіз рослинних зборів з жовчогінною дією, проаналізовано 46 зборів лікарських рослин. Визначено сукупність рослин на кожний пропис. В середньому на 1 пропис припадає приблизно 7 рослин. До складу прописів входять 61 вид рослин з 27 родин.

Проведено підрахунок частоти застосування різних морфологічних груп ЛР (надземних, підземних, репродуктивних) у лікарських зборах, які проявляють жовчогінну дію.

При опрацюванні рецептури нового лікувально-профілактичного засобу ми ознайомилися з вже існуючими зборами рослин для лікування і профілактики розладів гепатобіліарної системи.

Вся сукупність рослин, що зустрічаються у досліджуваних зборах, була поділена на 3 групи – А, В, С в залежності від частоти повторення окремих рослин. Встановлена повторюваність однієї рослини у групі А. На основі проведеного дослідження складена блок-схема частоти повторювання лікарських рослин у досліджуваних прописах.

Нами розроблена рецептура нового жовчогінного збору, визнано необхідність проведення більш детального аналізу групи А, до якої ми віднесли 11 лікарських рослин.

Проведений аналіз дає можливість на основі узагальнених даних розробляти композиції лікарських рослин, які проявляють жовчогінну дію, враховуючи досвід народної медицини.

Результати та їх обговорення. На основі проведеного аналізу літературних джерел нами було визначено основну групу ЛРС, що використовується для профілактики та лікування патологій жовчовивідних шляхів. ЛРС було умовно поділено на 3 групи залежно від провідного механізму дії.

До 1 групи відноситься ЛРС холеретичної дії, що викликає підвищення тонусу жовчного міхура, сприяє посиленню секреції жовчі. Холеретики

нормалізують та стимулюють дію на секрецію залоз шлунка, підшлункової залози, підвищення ферментативної активності шлункового соку. Ця група ЛРС проявляє повільну і тривалу дію, тому їх застосовують при хронічних розладах жовчоутворення. Основними біологічно активними сполуками рослин, які віднесені до групи холеретиків є флавоноїди, кумарини, гіркоти, алкалоїди, ефірна олія, гідроксикоричні кислоти, органічні кислоти, таніни тощо. Такими властивостями володіють квіти цмину піщаного (*Flores Helichrysi*); листя, плоди та корені барбарису звичайного (*Folia, radices Berberidis*); стовпчики з приймочками кукурудзи (*Zea mays styli cum stigmatis*); кореневища та корені оману (*Rhizomata et radices Inulae*); листя м'яти перцевої (*Folia Menthae piperitae*); плоди шипшини (*Fructus Rosae*); квіти пижма звичайного (*Flores Tanacetii*); коренеплоди редьки посівної (*Raphanus sativus*); бруньки берези (*Gemmae betulae*); кореневища куркуми (*Rhizomata Curcumae*); листя артишоку польового (*Folia Cynarae*); корені цикорію звичайного (*Radices Cichorii*); листя бобівника трилистого (*Folia Menyanthidis*); трава ласкавця золотистого (*Folia Bupleurum aureum*); корені кульбаби (*Radices Taraxaci*); квітки, листя і трава конвалії (*Flores, folia, herba Convallariae*); плоди розторопші (*Fructus Silibimariani*); трава рутки лікарської (*Herba Fumaria officinalis*); плоди суниць (*Fructus Fragariae*); листя кропиви (*Folium Urticae*); кореневища перстачу (*Radices Potentilla*); плоди горобини (*Fructus Sorbia cupariae*).

До II групи відносяться холекінетики, які посилюють тонус жовчних ходів. Дана сировина та фітопрепарати на її основі активізують рух жовчі в жовчних протоках, ліквідують застійні явища, зменшують запальні явища та утворення каменів. Деякі види ЛРС можуть поєднувати у собі холеретичну і холінокінетичну дії. Основними біологічно активними сполуками рослин, які віднесені до групи холекінетиків є флавоноїди, ефірна олія, кумарини, фенолкарбонові кислоти, органічні та фенольні кислоти, гіркоти, таніни тощо. Такими властивостями володіють ромашки квітки (*Flores Chamomillae*), хмелю супліддя (*Strobuli Humuli lupuli*); трава материнки (*Origanum vulgare Herba*); айру кореневища (*Calami Rhizomata*); золототисячника трава (*Centaurea herba*); деревію трава (*Millefolium herba*); полину гіркою трава (*Herba Artemisiae absinthii*).

До III групи відносять холеспазмолітики, які розслаблюють жовчний міхур і жовчні протоки. Їх призначають при гіперкінетичній формі дискинезії жовчовивідних шляхів і при жовчокам'яній хворобі. Основними біологічно активними сполуками рослин, які віднесені до групи холеспазмолітиків, є ефірна олія, фенолкарбонові кислоти, фенольні сполуки, флавоноїди, алкалоїди, таніни тощо. Такими властивостями володіють звіробою трава (*Herba Hyperici*); меліси листя (*Melissa herba*); валеріани кореневища з коренями (*Valeriana rhizomata cum radicibus*); шавлії листя (*Folia salvia*); чистотілу трава (*Herba chelidonii*); календули квітки (*Calendulae flores*); коріандру плоди (*Coriandri fructus*).

Нами проведений інформаційний аналіз рослинних зборів з жовчогінною дією. В процесі роботи проаналізовано 46 зборів лікарських рослин, що проявляють жовчогінну дію.

Із визначеної сукупності: 1 пропис (2%) дво-, 5 (11%) три-, 7 (15%) чотири-, 9 (20%) п'яти-, 11 (24%) шести-, 10 (22%) семи-, 3 (6%) восьмикомпонентні.

У середньому на 1 пропис припадає 7 рослин. До складу прописів входять 61 вид рослин з 27 родин.

У проаналізованих нами прописах найчастіше зустрічались рослини 11 родин, а саме Айстрові, Губоцвіті, Селерові, Розові, Бобові, Тонконогі, Гречкові, Жостерові, Тирличеві та Гвоздичні. «Ядерну» сукупність (70% всіх рослин) складають саме ці родини (рис. 1).

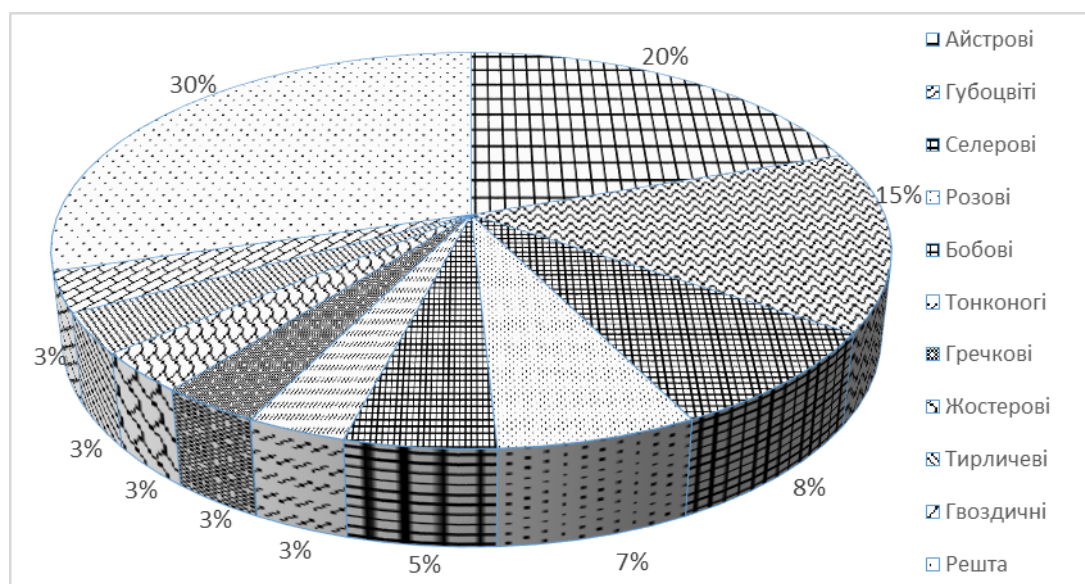


Рис. 1. Ядерна сукупність рослин

Дані, наведені на рис. 1, свідчать, що в прописах найчастіше зустрічаються лікарські рослини родин Айстрові, Губоцвіті, Селерові, Розові та Бобові, Тонконогі, Гречкові, Жостерові, Тирличеві, Гвоздичні.

Крім того, було проведено підрахунок частоти застосування різних морфологічних груп лікарської рослинної сировини (надземних, підземних, репродуктивних) у лікарських зборах, які проявляють жовчогінну дію (рис. 2). Найбільшу питому вагу займають трави – 40 %, листя застосовується у 19 % випадків, репродуктивні органи – у 17 %, підземні органи – у 15 %, кора у – 9 % випадків.

Вся сукупність рослин, що зустрічаються у досліджуваних зборах, нами була поділена на три групи – А, В і С в залежності від частоти зустрічання окремих рослин в аналізованих прописах.

Вся сукупність рослин, що зустрічаються у досліджуваних зборах, була поділена на 3 групи – А, В, С в залежності від частоти повторення окремих рослин в аналізованих прописах (рис. 3). До групи А віднесено - 11 рослин, які зустрічаються найчастіше і питома вага яких становить до 50 %, усієї сукупності рослин; до групи В віднесено 17 рослин, питома вага яких становить до 30 % усієї сукупності рослин; до групи С віднесено 33 рослини, питома вага яких становить до 20 % усієї сукупності рослин.

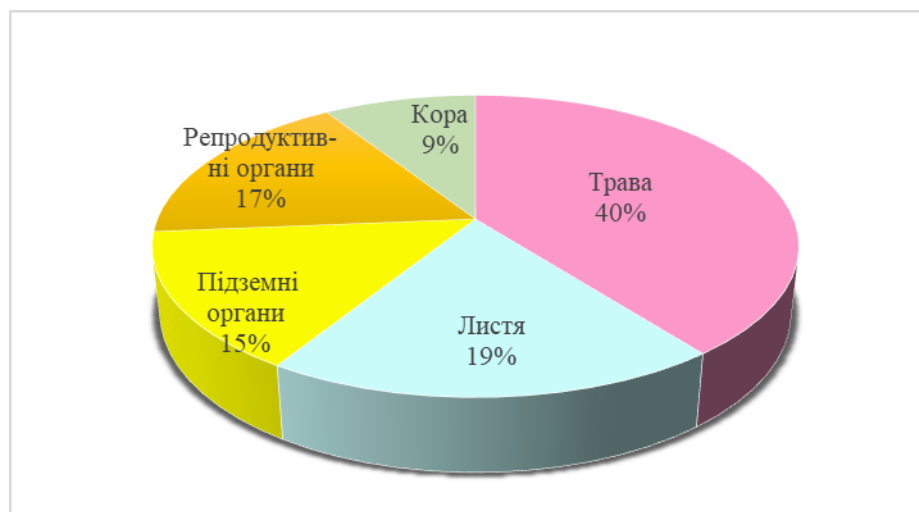


Рис. 2. Частота застосування морфологічних груп ЛРС, що проявляють жовчогінну дію

Повторюваність однієї рослини у групі А становить – від 4 %, у групі В – від 1 % до 3 %, у групі С – до 1 %. На основі проведеного дослідження складена блок-схема частоти повторювання лікарських рослин у досліджуваних прописах.

Для наступного розроблення рецептури нового жовчогінного збору, нами було визнано необхідність проведення більш детального аналізу групи А. До цієї групи ми віднесли 11 лікарських рослин: полин гіркий, кульбаба лікарська, барбарис звичайний, полин звичайний, звіробій звичайний, деревій звичайний, крушина ламка, чистотіл великий, золототисячник звичайний, цикорій дикий, цмин пісковий.

При розробці рецептури нового лікувально-профілактичного засобу нами опрацьовано рецепти жовчогінних зборів, компонентами яких є рослини, які мають виражену жовчогінну дію: полин гіркий, кульбаба лікарська, барбарис звичайний, полин звичайний, звіробій звичайний, деревій звичайний, чистотіл великий, золототисячник звичайний, цикорій дикий, цмин пісковий, крушина лікарська. Свою жовчогінну дію вони проявляють завдяки вмісту в них гіркот, флавоноїдів, ефірних олій, алкалоїдів. В жодному з опрацьованих прописів не зустрічалися такі рослини, як розторопша плямиста, куркума довга, редька посівна, артишок, пижмо звичайне, суниця лісова незважаючи на те, що вони володіють вираженою жовчогінною дією, іноді оман високий, перстач гусячий, мильнянка лікарська, кукурудза звичайна.

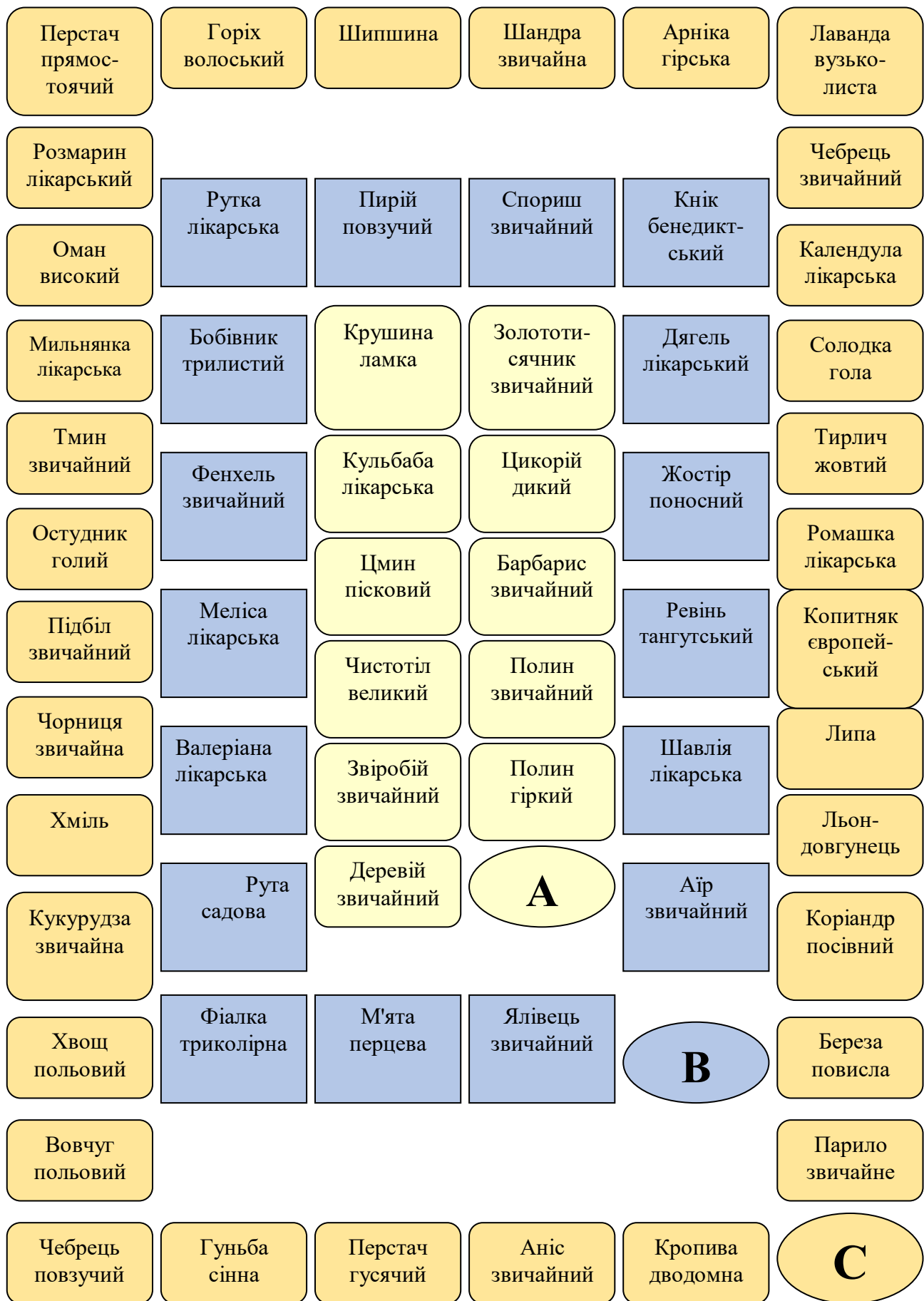


Рис. 3. Блок-схема повторювання рослин у досліджуваних прописах

Неодмінними компонентами жовчогінних зборів, є рослини, які проявляють спазмолітичний, протимікробний, протизапальний ефект: рутка лікарська, береза повисла, кропива дводомна, айр тростиновий, ромашка лікарська, календула, шавлія лікарська, хміль, коріандр посівний. До складу жовчогінних зборів часто включають рослини седативної дії: валеріана лікарська, меліса лікарська, лаванда вузьколиста; вітрогінної дії – кмин звичайний, фенхель звичайний, аніс звичайний; а також рослини проносної дії – крушина ламка, жостір проносний з метою усунення закрепів, і пов'язаного з ними інтенсивного зворотного всмоктування у кров компонентів жовчі та різноманітних речовин із кишечника.

Досвід народної медицини дає змогу вважати, що під час лікування лікарськими рослинами великий ефект дають збори, а не одна рослина окремо. До складу жовчогінного збору запропоновано ввести такі складові: траву полину гіркою (1,5 частини) – холекінетична дія, корені цикорію дикого (6 частин) – холеретична дія, траву чистотілу великого (1 частина) – холеспазмолітична дія. В новому жовчогінному зборі ми поєднали холеретичну, холінокінетичну та холеспазмолітичну дії.

Даний жовчогінний збір, призначається при захворюваннях печінки і жовчного міхура. Стимулює виділення жовчі, покращує травлення, має жовчогінну, гепатопротекторну, спазмолітичну, болезаспокійливу, седативну, протизапальну (бактерицидну), сечогінну дії, а також слабку гіпоглікемічну дію, що дозволяє застосування збору у хворих на цукровий діабет.

Висновки:

На основі проведеного аналізу літературних джерел нами було визначено основну групу ЛРС, що використовується для профілактики та лікування патологій жовчовивідних шляхів. На основі проведеного аналізу ЛРС умовно поділена на 3 групи залежно від провідного механізму дії: холеретики, холекінетики та холеспазмолітики.

Проведено інформаційний аналіз 46 зборів лікарських рослин, які проявляють жовчогінну дію і встановлено, що до їх складу входить 61 вид лікарських рослин, що відносяться до 27 родин. Рослинами, що зустрічаються найчастіше є деревій звичайний та звіробій звичайний по – 28,26 %; полин гіркий – 26,08 %; крушина ламка, кульбаба лікарська, цмин пісковий, цикорій дикий по – 23,91 %; золототисячник звичайний, чистотіл великий, барбарис звичайний, полин звичайний – по 21,74 %.

Запропоновано та обґрунтовано склад нового збору з жовчогінною дією, у якому рослини, що зустрічаються в прописах найчастіше поєднані з тими, які використовуються меншою мірою.

Здійснено розробку та стандартизацію складу лікувально-профілактичного жовчогінного збору, опрацьовано технологічний процес переробки рослинної сировини і апробовано у виробничих умовах ТзОВ «Фітолік».

Література:

1. Минущкин О.Н. Билиарно-печеночная дисфункция / О.Н. Минущкин. – М., 2006. – 28 с.
2. Фадеенко Г.Д. Возможности патогенетической терапии дисфункции желчевыводящих путей // *Сучасна гастроентерологія*, 2005. - № 2 (22). – С. 20 – 25.
3. Guelrud M. Effect of nifedipine on sphincter of Oddi motor activity: studies in healthy volunteers and patients with biliary dyskinesia / M. Guelrud, R. Ensley, W. Bristow et al. // *Gastroenterol*, 1998. – 95. – P. 1050 - 1056.
4. Справочник «КОМПЕНДИУМ 2018» - лекарственные препараты / под. ред. В.Н. Коваленко. ISBN: 978-966-2066-73-9.
5. Гербіна Н.А., Рубан О.А., Гонтова Т.М., Куценко С.А. Перспективи застосування лікарської рослинної сировини та ефірних олій при патологіях біліарного тракту // *Фітотерапія. Часопис*, 2017. - № 1. – С. 9 – 16.
6. Викторов А. П. Фитопрепараты: рациональный подход к медицинскому применению / А. П. Викторов // *Фитотерапія Часопис*. – 2011. – № 3. – С. 3 – 12.
7. Волошин О.І., Гарник Т.П., Волошина Л.О., Васюк В.Л. Ліки рослинного походження у клініці внутрішніх хвороб – один із важливих шляхів вирішення проблеми коморбідності (Огляд літератури та власні дослідження) // *Фітотерапія*, 2011. – № 2. – С. 3 – 7.
8. Сметаніна К. І. Рослинні ліки. Проблеми розробки лікарських засобів рослинного походження // *Фармацевтичний часопис*, 2011. – № 2. – С. 22 – 25.
9. Ткаченко, К. Г. Эфирномасличные растения и эфирные масла: достижения и перспективы, современные тенденции изучения и применения. К. Г. Ткаченко // *Вест. Удмурт. универ.*, 2012. – Вып. 1. – С. 88.
10. Холов А.К., Азонов Д.А. Эфиромасличные растения и эфирные масла – источники биологически активных веществ (обзор литературы) [Текст] / А. К. Холов, // *Вест. Таджик. Нац. универ.: научн. журн.*, 2014. – № 1/3. – С. 153 – 160.
11. Холов А.К., Азонов Д.А. Эфиромасличные растения и эфирные масла – источники биологически активных веществ (обзор литературы) [Текст] // *Вест. Таджик. Нац. универ.: научн. журн.*, 2014. – № 1/3. – С. 153 – 160.
12. Stickel F. Herbal medicine in the treatment of liver diseases / F. Stickel // *Dig. Liver Dis*, 2007. – № 39 (4). – С. 293 – 304.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И РЕЖИМАХ ДОЗИРОВАНИЯ ВИТАМИНА D

Крючок В.Г., Бизунок Н.А., Агейчик О.Г.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

На протяжении последних десятилетий представления о роли витамина D в организме человека значительно изменились благодаря всестороннему изучению его биологического действия и особенностей метаболизма. В настоящее время активный метаболит витамина D рассматривается как стероидный гормон, синтезируемый из холестерина и взаимодействующий с широко экспрессируемым внутриклеточным рецептором. В этой связи с дефицитом витамина D связывают формирование не только костной патологии (рахита, остеопороза), но также ряда сердечно-сосудистых, онкологических, эндокринных, психоневрологических, иммунных нарушений.

Цель настоящей работы состояла в анализе современных представлений о функциях витамина D в организме человека и оптимальных режимах его профилактического и лечебного дозирования.

Источники витамина D и его метаболизм в организме человека

Принято считать, что пища является источником менее чем 10% содержащегося в организме взрослого человека витамина D, тогда как 90% витамина образуется в коже при естественной инсоляции под влиянием ультрафиолетовых лучей (290–310 нм) в клетках мальпигиевого и базального слоёв кожи, где из 7-дегидрохолестерина образуется превитамин D₃, который затем термоизомеризуется в витамин D₃ (колекальциферол) [15]. При чрезмерной инсоляции витамин D₃ распадается до неактивных метаболитов (люмистерола, тахистерола), чем предотвращается его гиперпродукция [25].

Витамин D₃, образовавшийся в кератиноцитах кожи, поступает в капилляры и далее в системный кровоток, чему благоприятствует физическая активность человека [6]. В системном кровотоке витамин D₃ связывается с витамин D-связывающим глобулином (ДСГ), образуя транспортную форму, далее комплекс витамин D-ДСГ захватывается купферовскими клетками печени, где он подвергается метаболизму, некоторая часть витамина D фиксируется в жировой ткани и в мышцах, формируя «резерв» [25]. Из этого «депо» организм извлекает витамин D при низкой инсоляции, когда его синтез останавливается. При накоплении витамина D его превращение в активную форму замедляется из-за субстратного ингибирования. При ожирении витамин D накапливается в более глубоких слоях подкожно-жировой клетчатки, что затрудняет его извлечение из «депо» [15].

С растительной пищей витамин D поступает в основном в виде эргокальциферола (витамин D₂), а с пищей животного происхождения – колекальциферола (витамин D₃) [15]. Наиболее богатыми эргокальциферолом продуктами питания являются некоторые виды грибов (в 100 г. свежих грибов

шите содержится 100 МЕ витамина D₂) и кукурузное масло, в 100 мл которого содержится 10 МЕ витамина D₂. Пищевыми источниками колекальциферола (витамина D₃) являются жирная рыба (сельдь, лосось, сардина, тунец, скумбрия), яичный желток, молоко и молочные продукты [7].

Витамины D₂ и D₃ метаболизируются в организме с образованием производных, обладающих сходным действием [15]. Витамин D, поступающий с пищей или в составе лекарственных средств, всасывается преимущественно в двенадцатиперстной кишке в присутствии желчных кислот. После всасывания он включается в хиломикроны в виде омолоата кальциферола, который образуется при взаимодействии витамина D с таурохолевой кислотой, переносится по лимфатическим сосудам и затем попадает в венозный кровоток, где связывается с ДСГ [4]. В процессе переноса витамина D в составе хиломикронов, возможен его захват жировой и мышечной тканями, благодаря функционированию в них фермента липопротеинлипазы. Обломки хиломикронов с оставшимся витамином D или комплекс витамин D-ДСГ затем попадают в печень, где витамин D подвергается метаболизму. Короткий период полувыведения витамина D (около 4–6 часов) при приеме внутрь, объясняется его быстрым переносом в ткани и печень, при этом в жировой ткани он может сохраняться до двух месяцев [17]. В печени витамин D под действием фермента 25-гидроксилазы, входящего в состав отдельных изоформ цитохрома P₄₅₀ (микросомального CYP2R1 и митохондриального CYP27A1), превращается в 25-гидроксивитамин D или кальцидиол (25-ОН-D), который, попадая в кровь, связывается с ДСГ. Для 25-ОН-D характерно более высокое сродство к ДСГ, чем для его предшественника, период полувыведения 25-ОН-D из плазмы крови составляет около 15 дней [17]. Кальцидиол является основным компонентом циркулирующего в организме пула витамина D [15].

Следующий этап метаболизма витамина D происходит в почках. Комплекс 25-ОН-D с ДСГ с помощью мембранных белков мегалина и кубулина, переносится в клетки проксимальных почечных канальцев, в митохондриях которых подвергается гидроксированию с образованием различных метаболитов, наиболее изученными из которых являются 1 α ,25-дигидроксивитамин D и 24,25-дигидроксивитамин D. Наиболее активный метаболит – 1 α ,25-дигидроксивитамин D или кальцитриол (1 α ,25-(ОН)₂-D) -- образуется под воздействием фермента 1 α -гидроксилазы (CYP27B1). В отличие от 25-ОН-D, содержание 1 α ,25-(ОН)₂-D в организме регулируется очень тонко и оно приблизительно в тысячу раз меньше [17].

При угнетении 1 α -гидроксилазы стимулируется фермент 24-гидроксилаза (CYP24A1), который способствует гидроксированию по 24 атому углерода 25-ОН-D и 1 α ,25-(ОН)₂-D с образованием менее активного метаболита 24,25-дигидроксивитамина D или секакальцифедиола (24,25-(ОН)₂-D), а также 1 α ,24,25-(ОН)₃-D, превращающегося затем в биологически неактивную кальцитроевую кислоту, выводимую с желчью [11]. Кальцитриол имеет более низкое сродство к ДСГ, чем кальцидиол, однако для него характерно высокое сродство к внутриклеточному рецептору витамина D, который экспрессирован

во многих органах и тканях. Сродство 24,25-(ОН)₂-D к ДСГ примерно равно таковому для 25-ОН-D. Период полувыведения 1α,25-(ОН)₂-D составляет 10–20 часов и детерминирован активностью катаболических ферментов [16]. 1α-Гидроксилазной активностью помимо эпителия почек обладает множество клеток и тканей, включая кости, плаценту, предстательную железу, кератиноциты, макрофаги, Т-лимфоциты, дендритные клетки, некоторые виды опухолевых клеток и клетки паращитовидных желез. Эти ткани при помощи собственной 1α-гидроксилазы могут синтезировать из доступного им 25-ОН-D необходимые количества 1α,25-(ОН)₂-D, который в этом случае оказывает аутокринные и паракринные эффекты [25].

Таким образом, наиболее активный метаболит витамина D – 1α,25-(ОН)₂-D – оказывает разные биологические эффекты (эндокринные, аутокринные, паракринные), взаимодействуя со специфическим внутриклеточным рецептором витамина D (VDR), который относится к семейству трансактивных регуляторных факторов транскрипции. VDR широко распространены в организме и обнаружены более чем в 35 органах и тканях, включая не только классические органы-мишени витамина D, такие как кишечник, костная ткань, почки и паращитовидные железы, но и другие: эндотелиальные клетки, клетки островков поджелудочной железы, гематопоетические клетки, кардиомиоциты и клетки скелетных мышц, моноциты, нейроны, клетки плаценты и Т-лимфоциты. Установлено, что активацией VDR регулируется экспрессия до 1250 генов [25].

Учитывая, что 1α,25-(ОН)₂-D в наименьшей степени, по сравнению с другими метаболитами, связывается с ДСГ, именно он в наибольшей степени переносится через клеточные мембраны и взаимодействует с внутриклеточными рецепторами VDR [17]. Показано также, что 1α,25-(ОН)₂-D обладает негеномным действием благодаря связыванию с мембранным рецептором витамина D [20]. К негеномным эффектам витамина D относят быструю стимуляцию различных сигнальных путей, включая кальциевые токи в клетку и высвобождение кальция из внутриклеточных депо, изменение активности аденилатциклазы, фосфолипазы С и различных протеинкиназ, контролирующей фосфорилирование внутриклеточных белков [20]. Одним из первых описанных негеномных эффектов 1α,25-(ОН)₂-D является транскальтахия – процесс быстрого усиления всасывания кальция в кишечнике за счёт открытия потенциал-зависимых кальциевых каналов [2].

Роль витамина D в обмене кальция и фосфора

Витамин D играет важную роль в кальциево-фосфорном обмене, поддерживая адекватный уровень этих минералов в костной ткани, он усиливает её минерализацию. Классическими органами-мишенями активной формы витамина D – 1α,25-(ОН)₂-D – являются кишечник, почки, костная ткань и паращитовидные железы [11].

Взаимодействуя с *VDR в клетках кишечника*, 1α,25-(ОН)₂-D усиливает синтез в них специфического кальций-связывающего белка кальбидина 9К, который выходит в просвет кишечника, связывает ионы кальция и

транспортирует их через кишечную стенку в лимфатические сосуды, а затем – в системный кровоток. Кроме того, под действием $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ усиливается экспрессия и активность эпителиальных кальциевых каналов – временных потенциал-зависимых катионных каналов TRPV6 [15]. В итоге увеличивается эффективность всасывания из кишечника кальция с 10–15% до 30–40% и неорганического фосфата с 50–60% до 80% [25]. Следует отметить, что всасывание кальция у взрослых людей не уменьшается до тех пор, пока содержание 25-OH-D превышает 10 нмоль/л [3].

Взаимодействуя с *VDR в клетках дистальных почечных канальцев* $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ повышает экспрессию в них специфического кальций-связывающего белка, способствующего реабсорбции в почках кальция, и опосредованно фосфатов [11].

При адекватном содержании кальция в плазме крови, $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ за счет активации *VDR в остеобластах* усиливает их пролиферацию и синтез белков органического матрикса кости: коллагена, остеокальцина, остеопонтинина, активируя остеогенез [4]. Напротив, в условиях гипокальциемии взаимодействие $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ с VDR остеобластов приводит к экспрессии на их поверхности RANKL (RANKL – Receptor Activator of NF- κ B Ligand), который связывается с RANK-рецептором, экспрессированным на предшественниках остеокластов, и индуцирует процесс их дифференцировки и созревания. Зрелые остеокласты способствуют активации биохимических механизмов извлечения кальция и фосфатов из минерального компонента кости, восполняя дефицит этих минералов в крови [23].

Другим механизмом регуляции кальций-фосфорного гомеостаза является действие паратиреоидного гормона (ПТГ), избыток которого ведет к резорбции костной ткани остеокластами, снижая потери кальция и увеличивая выведение фосфатов почками – развивается гипофосфатемия, минерализация костной ткани нарушается. Взаимодействие $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ с *VDR в клетках паращитовидных желез* снижает экспрессию мРНК паратиреоидного гормона (ПТГ) и, как следствие, его синтез и секрецию [11]. В механизме паратиреоидных влияний $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ имеет значение и стимуляция образования внутриклеточных ингибиторов p21 и p27, прерывающих сигналы активации гиперплазии клеток паращитовидных желез, индуцируемые, например, трансформирующим фактором роста альфа (TGF- α) и рецептором эпидермального фактора роста (EGFR) [2]. Показано, что синтез ПТГ у взрослых людей подавляется при концентрации 25-OH-D в диапазоне 20-110 нмоль/л, тогда как у детей такая зависимость неочевидна [3].

Таким образом, для поддержания оптимального кальций-фосфорного баланса и нормального протекания метаболических процессов в костной ткани должны выполняться, по крайней мере, два условия: достаточное поступление кальция с пищей и адекватная обеспеченность организма витамином D [23].

Внескелетные эффекты витамина D

Учитывая широкую распространенность в организме рецепторов витамина D, его функции не ограничиваются регуляцией метаболизма кальция и

фосфора. Помимо классических органов-мишеней, $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ взаимодействует с VDR, экспрессированными в различных клетках и тканях, контролируя множество биологических процессов в организме.

Сердечно-сосудистая система. VDR обнаружены в клетках эндотелия, гладкомышечных клетках сосудов и кардиомиоцитах [15]. Считается, что витамин D замедляет развитие атеросклероза вследствие подавления захвата холестерина макрофагами и превращения их в пенистые клетки, угнетения пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, снижения экспрессии молекул адгезии в эндотелиальных клетках, а также ингибирования высвобождения цитокинов из лимфоцитов. Нормальное обеспечение организма витамином D ассоциировано с более низкой активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и более низкими цифрами артериального давления [25]. За счет снижения экспрессии мРНК ПТГ нивелируется его влияние на пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, замедляется развитие гипертрофии левого желудочка и фиброза миокарда [2].

Иммунная система. Витамин D играет важную роль в функционировании иммунной системы. VDR обнаружены в различных иммунокомпетентных клетках, таких как дендритные клетки, макрофаги, В- и Т-лимфоциты [25]. Активный метаболит витамина D – $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ подавляет презентацию антигена дендритными клетками, поддерживает нормальное соотношение между Т-хелперами I и II типов (Th1, Th2), снижает Th1-клеточную дифференцировку и синтез провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли α (ФНО- α), индуцирует дифференцировку моноцитов до макрофагов, а также увеличивает фагоцитарную активность и активность лизосомальных ферментов макрофагов [25]. При назначении витамина D усиливается продукция кателицидина hCAP18 (hCAP – human Cathelicidin Antimicrobial Protein), обозначаемого LL-37 по своему активному фрагменту. Кателицидины представляют собой семейство антимикробных пептидов, активных в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, вирусов, грибов и являющихся частью системы врожденного иммунитета [2]. Метаболит $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ оказывает ингибирующее влияние на клетки Th17, участвующие в развитии ряда аутоиммунных заболеваний, например, ювенильного идиопатического артрита и болезни Крона [25]. Показано, что назначение витамина D облегчает течение аутоиммунной патологии (рассеянного склероза, сахарного диабета 1 типа, ревматоидного артрита и воспалительных заболеваний кишечника), ряда аллергических и атопических заболеваний (аллергического ринита, атопического дерматита, псориаза и других дерматитов) [25]. Адекватная обеспеченность организма витамином D ассоциирована с более низкой восприимчивостью к инфекциям верхних дыхательных путей, тогда как дефицит витамина D увеличивает риск заболевания гриппом и другими острыми инфекциями [25].

Скелетные мышцы. В клетках скелетных мышц экспрессированы VDR, кроме того, эти клетки обладают 1α -гидроксилазной активностью [12], поэтому $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ оказывает как прямое (за счет стимуляции внутриклеточных и

мембранных рецепторов), так и опосредованное действие в отношении структуры и функции скелетных мышц [12]. За счет стимуляции внутриклеточного VDR в клетках скелетных мышц увеличивается синтез специфических белков, модулирующих уровень внутриклеточного кальция, усиливается дифференцировка мышечных клеток: снижается экспрессия инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и миостатина и увеличивается экспрессия фоллистатина и различных миогенных факторов (MyoD, миогенин, десмин), что способствует увеличению размера и количества мышечных волокон [12]. При стимуляции мембранного VDR в клетках скелетных мышц происходит быстрое увеличение концентрации внутриклеточного кальция, реализуемое за счет увеличения активности фосфолипазы С и аденилатциклазы, стимулирующих через цепь вторичных посредников протеинкиназы С и А с последующим высвобождением кальция из внутриклеточных депо, активируются также потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа, что обеспечивает вход кальция из межклеточного пространства [12]. Опосредованные эффекты $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ в отношении скелетных мышц связаны с регуляцией метаболизма фосфатов. Дефицит витамина D, сопровождаемый гипофосфатемией, клинически проявляется слабостью мышц проксимальной группы. Нормализация обеспеченности организма витамином D и фосфором приводит к обратному развитию этого состояния [12]. Дефицит витамина D ассоциирован с миопатией, проявляющейся диффузной болью в скелетных мышцах и снижением их тонуса [25].

Витамин D и онкопатология. Проживание в более высоких широтах с меньшим количеством ультрафиолетового излучения, достигающего поверхности Земли, и вследствие этого, со сниженным синтезом витамина D в коже, ассоциировано с повышенным риском возникновения различных онкологических заболеваний [7]. В ряде исследований показано, что активный метаболит витамина D – $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ – может синтезироваться локально из доступного 25-OH-D в различных опухолевых клетках и ингибировать в них канцерогенез, контролируя работу генов, регулирующих клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и ангиогенез [25]. $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ индуцирует синтез ингибиторов циклин-зависимой киназы (CDK), модулирует сигнальные пути некоторых факторов роста, включая ИФР-1, TGF- β , Wnt/ β -катенин, митоген-активируемую протеинкиназу 5 (MAPK5) и фактор транскрипции NF- κ B, и, таким образом, подавляет пролиферацию опухолевых клеток [25]. Другим механизмом противоопухолевого действия $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ может быть индукция апоптоза опухолевых клеток за счёт ингибирования экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 и повышения экспрессии проапоптотического белка Bax [25]. Кроме того, $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ подавляет ангиогенез в опухолевых клетках благодаря ингибированию синтеза простагландинов и снижению экспрессии важнейших факторов, его контролируемых [25]. Инвазию опухолевых клеток и метастазирование $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ подавляет путем снижения экспрессии и активности ассоциированных с инвазией сериновых протеаз и металлопротеиназ и повышения экспрессии их

ингибиторов [25]. Показано, что $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ модулирует передачу сигналов с андрогеновых и эстрогеновых рецепторов, а также метаболизм половых гормонов (например, ингибируя ароматазу) и может угнетать рост таких гормон-зависимых опухолей, как рак молочной железы и рак предстательной железы [24, 25].

Нервная система. Согласно данным ряда экспериментальных и клинических исследований, витамин D является важным модулятором развития мозга, начиная с внутриутробного периода [5]. VDR обнаружены во всех отделах головного мозга, при этом наиболее высокие уровни экспрессии VDR отмечены в больших дофаминергических нейронах чёрной субстанции, одной из групп нейронов, контролирующей тонкую моторику [5]. Гены CYP2R1 и CYP27B1 экспрессируются в перипитах головного мозга, уровень их экспрессии повышается при воздействии ФНО- α и интерферона γ , что указывает на существование аутокринной/паракринной витамин D-зависимой системы гормональной регуляции в центральной нервной системе [5]. Активный метаболит $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ регулирует нейротрофические каскады, важные для выживания и миграции развивающихся нейронов в головном мозге, обеспечивая выстраивание сложной цитоархитектоники коры. Описано выраженное нейропротекторное действие $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$, которое, как предполагается, связано с его иммунорегуляторными и, возможно, антиоксидантными свойствами [22]. Как нейростероид витамин D регулирует активность других нейростероидов, вовлечён в осуществление эффектов ретиноидов и важен для синтеза нейротрансмиттеров. Пренатальный дефицит витамина D оказывает негативное влияние на развитие мозга, а также ассоциирован с рядом тяжёлых психоневрологических заболеваний, включая шизофрению, депрессию и когнитивные дефициты, поэтому в то время как поддержание адекватного уровня обеспеченности витамином D рассматривается как способ профилактики этих состояний [5, 21].

Учитывая, что дефицит витамина D может иметь чрезвычайно негативные последствия для здоровья человека любого возраста, важнейшее значение приобретает поиск его причин, а также адекватных режимов лечебного и профилактического применения препаратов витамина D.

Причины дефицита витамина D

Дефицит витамина D может развиваться по нескольким причинам: вследствие снижения синтеза в коже, недостаточного поступления в составе пищи, нарушений метаболизма в печени или почках при их заболеваниях, снижения биодоступности витамина D при некоторых физиологических и патологических состояниях, а также повышения его катаболизма под действием некоторых лекарственных средств и других ксенобиотиков [15].

На синтез витамина D в коже влияют географическая широта, время года, время суток. Образование витамина D в коже максимально, когда солнце находится в зените: интенсивность ультрафиолетового излучения с длиной волны 290–310 нм, достаточная для синтеза витамина D в коже, наблюдается только в промежутке с 11 до 14 часов [7]. В Республике Беларусь условия,

обеспечивающие синтез витамина D в коже, могут возникать с конца апреля до начала сентября, с октября по март он практически не происходит [25].

Другой проблемой является наличие облачности или смога, которые уменьшают синтез витамина D на 50-60% [15]. Следует учитывать площадь поверхности кожи, подвергающейся воздействию прямых солнечных лучей, продолжительность инсоляции, а также степень пигментации кожи (меланин конкурирует с 7-дегидрохолестерином за фотоны ультрафиолетового облучения) [15] и возраст: у детей отношение площади поверхности тела к объёму выше, чем у взрослых, поэтому в коже ребёнка синтезируется большее количество витамина D на килограмм массы тела [18], тогда как к 70-летнему возрасту синтез витамина D в коже снижается на 75%, в том числе за счет истощения 7-дегидрохолестерина [15]. Солнцезащитные средства «для взрослых» с минимальным SPF ((SPF (Sun Protection Factor) – солнцезащитный фактор) от 8 до 15 подавляют синтез витамина D в коже на 92-99% [15], «детские» кремы с SPF более 25 – полностью блокируют его. Современная онкология настаивает на том, что подверженность кожи воздействию прямых солнечных лучей (без солнцезащитных средств) следует резко ограничить, так как ультрафиолетовое излучение является важнейшим фактором риска развития рака кожи [14], а полностью безопасного уровня солнечного облучения не существует [13]. В этой связи постулируется, что необходимое количество витамина D должно поступать в составе пищи или лекарственных средств [19]. Это особенно важно для младенцев, которым вообще не рекомендуется находиться под прямыми солнечными лучами до 6-месячного возраста [7, 27]. Следует отметить, что эта категория наиболее уязвима ещё и потому, что Всемирная Организация Здравоохранения рекомендует исключительно грудное вскармливание детей до 6-месячного возраста [24], а содержание витамина D в женском молоке невелико и колеблется в зависимости от обеспеченности организма матери от 1,5 до 8 МЕ в 100 мл [7]. Средний объём молока, потребляемый ребёнком этого возраста, составляет 750–800 мл [10], таким образом, с материнским молоком в организм ребёнка поступает ничтожное количество витамина D (12–64 МЕ) в сравнении с минимальной суточной потребностью для данного возраста (400 МЕ) [9], поэтому круглогодичное назначение витамина D детям является обязательным.

К другим причинам дефицита витамина D относят: снижение его биодоступности при заболеваниях, сопровождающихся нарушением желчеобразования и желчеотделения, синдроме мальабсорбции [1], ожирении, ведущему к усиленному депонированию витамина D, но замедленному его извлечению из «депо» [15]. Значимой причиной может быть применение лекарственных средств (глюкокортикостероидов, противосудорожных антиретровирусных, иммуносупрессантов [25]), активирующих PXR (PXR – Pregnane X Receptor) и вызывающих повышение экспрессии ферментов метаболизма ксенобиотиков, таких как CYP3A4 и CYP24A1, а также рождение от матери, имевшей дефицит витамина D во время беременности [14].

Анализ профилактических режимов дозирования витамина D

В Республике Беларусь специфическая профилактика дефицита витамина D в общей популяции рекомендована только детям с одного месяца до двух лет в дозе 400–500 МЕ в сутки в осенне-зимне-весенний период [10], а также пожилым людям старше 65 лет – в суточной дозе 400–800 МЕ в осенние и зимние месяцы [4]. Каковы последствия практической реализации данных рекомендаций? Масштабных исследований, позволяющих оценить адекватность указанных режимов дозирования для жителей Республики Беларусь, мы не обнаружили и в этой связи можем анализировать лишь опыт других стран.

Исследование, проведенное в 2013 году в Турции (г. Измир, 38° с.ш.), показало, что среди 4-месячных детей, находившихся на грудном вскармливании и получавших дополнительно витамин D в дозе 400 МЕ в сутки в течение первых 15 дней жизни, адекватная обеспеченность витамином D (содержание 25-ОН-D_{total} в сыворотке крови выше 75 нмоль/л) была выявлена только у 9 % обследованных в зимние месяцы, в летние месяцы этот показатель составил 55% [26]. Это указывает на необоснованность, как рекомендуемых профилактических доз, так и отказа от профилактического применения витамина D в летние месяцы. Учитывая, более северное расположение Республики Беларусь (г. Минск – 53° с.ш.), а, следовательно, гораздо меньшую потенциальную возможность для синтеза витамина D в коже в течение года, очевидно, что профилактический приём витамина D в Республике Беларусь целесообразен на протяжении всего года.

Другим вопросом является суточная профилактическая доза витамина D. Анализ рекомендаций ряда стран, расположенных на сходных с Республикой Беларусь географических широтах свидетельствует о следующем. В странах Центральной Европы специфическую профилактику дефицита витамина D в общей популяции рекомендовано проводить во всех возрастных группах с первых дней жизни в суточной дозе: для детей с рождения до 6 месяцев – 400 МЕ, от 6 до 12 месяцев – 400–600 МЕ (в зависимости от поступления витамина D с пищей), от года до 18 лет – 600–1000 МЕ, для взрослых людей – 800–2000 МЕ (в зависимости от массы тела), для беременных и кормящих женщин – 1500–2000 МЕ. Профилактику дефицита витамина D рекомендуется проводить на протяжении всего года, однако, людям в возрасте от года до 65 лет возможно проведение профилактики только с сентября по апрель, если в летнее время обеспечивается достаточный синтез витамина D кожей. Целью профилактики является поддержание в крови концентрации 25-ОН-D на уровне 75–125 нмоль/л [7].

Эндокринологическое общество США, государства большей частью расположенного южнее Республики Беларусь, также рекомендует проводить специфическую профилактику дефицита витамина D в общей популяции во всех возрастных группах с первых дней жизни на протяжении всего года в суточных дозах: для детей с рождения до 12 месяцев – 400–1000 МЕ, для детей от года до 18 лет – 600–1000 МЕ, для взрослых людей, а также для беременных и кормящих женщин – 1500–2000 МЕ, для кормящих женщин, младенцы

которых не получают витамин D – 4000–6000 МЕ. Целью профилактики является поддержание концентрации 25-ОН-D в крови на уровне 75–250 нмоль/л [14]. Следует отметить, что в США и некоторых европейских странах широко распространено обогащение пищевых продуктов массового потребления витамином D, в Республике Беларусь витамином D обогащаются только искусственные молочные смеси для питания детей первых лет жизни.

Российскими учёными в результате анализа результатов 21 клинического исследования по применению витамина D у детей и подростков, было показано, что действительно эффективные и вместе с тем безопасные профилактические дозы витамина D для детей и подростков лежат в диапазоне 800–4000 МЕ в сутки. В результате исследования была разработана ступенчатая схема профилактического применения витамина D для детей разного возраста. В соответствии с этой схемой назначать витамин D рекомендуется в суточных профилактических дозах: детям в возрасте до 4 месяцев – 500 МЕ; от 4 месяцев до 4 лет – 1000 МЕ; 4–10 лет – 1500 МЕ; 10–18 лет – 2000 МЕ. При этом дети должны получать витамин D непрерывно, с сентября по июнь, с назначением 50% дозы витамина для каждого возраста в июле и августе. Следует подчеркнуть, что эти дозировки относятся только к монопрепаратам витамина D, предлагаемые дозы не могут быть экстраполированы на препараты, которые помимо витамина D содержат другие действующие вещества, например, кальций. Избыток кальция, особенно в форме карбоната, оказывает многочисленные неблагоприятные эффекты, включая замедление роста ребенка, нарушения функции желудочно-кишечного тракта и другие. Данная группа исследователей отмечает, что достижение концентрации 25-ОН-D не менее 50 нмоль/л необходимо для предупреждения изменений костной ткани, наблюдаемых при дефиците витамина D, тогда как достижение концентрации выше 75 нмоль/л необходимо для предупреждения внекостной симптоматики дефицита витамина D [6]. В 2015 году на основании результатов данного и других подобных исследований, а также анализа международного опыта, группой экспертов была разработана Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», предполагающая широкое внедрение в клиническую практику Российской Федерации новых подходов к профилактическому применению витамина D [8].

Анализ режимов дозирования для лечения дефицита витамина D

В Республике Беларусь определение содержания в крови 25-ОН-D только начинает внедряться в клиническую практику [10], а лечение дефицита витамина D сводится к лечению витамин D-дефицитного рахита у детей. В соответствии с действующими рекомендациями [10] его лечение проводят препаратами витамина D, начиная с дозы 2000 МЕ в сутки с постепенным увеличением индивидуально до 5000 МЕ в сутки под контролем пробы мочи по Сулковичу, продолжительность лечения – 35–45 дней [10]. Следует отметить, что реализация данных рекомендаций на практике затруднительна в связи с тем, что за 3 дня до проведения исследования из рациона необходимо

исключить молоко и молочные продукты (диета с повышенным содержанием кальция может приводить к получению резко положительного результата), что невыполнимо для детей грудного возраста.

В странах Центральной Европы людям с диагностированным дефицитом витамина D (концентрация 25-ОН-D в сыворотке крови ниже 50 нмоль/л) рекомендовано лечение препаратами витамина D в следующих суточных дозах: новорожденным – 1000 МЕ, детям 1–12 месяцев – 1000–3000 МЕ, детям от года до 18 лет – 3000–5000 МЕ, взрослым – 7000–10000 МЕ в зависимости от массы тела. Целью лечения является поддержание концентрации 25-ОН-D в крови на уровне 75–125 нмоль/л. Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 1–3 месяца в зависимости от тяжести дефицита витамина D [7].

Эндокринологическое общество США лечение дефицита витамина D рекомендует проводить в следующих суточных дозах: для детей с рождения до 18 лет – 2000 МЕ на протяжении 6 недель, для взрослых – 6000 МЕ, для пациентов с ожирением, синдромом мальабсорбции и пациентов, принимающих лекарственные средства, влияющие на метаболизм витамина D – 6000-10000 МЕ на протяжении 8 недель; или по следующим схемам: для детей с рождения до 18 лет – 50000 МЕ 1 раз в неделю на протяжении 6 недель, для взрослых – 50000 МЕ 1 раз в неделю на протяжении 8 недель – это пример так называемого лечения дефицита витамина D «ударным методом» («stoss therapy») [19]. Целью лечения является поддержание 25-ОН-D в крови на уровне 75–250 нмоль/л [14]. Определять концентрацию 25-ОН-D в сыворотке крови и в странах Центральной Европы, и в США рекомендовано только лицам из групп риска по развитию недостаточности и дефицита витамина D, а также лицам, которым проводилось лечение дефицита витамина D через 3–4 недели после его окончания; общепопуляционный скрининг содержания 25-ОН-D в крови не рекомендован [7, 14].

Следует отметить, что широко распространенные опасения врачей, назначать эффективные лечебные дозы витамина D, из-за риска его передозировки не обоснованы. Случаи передозировки нативного витамина D с развитием клинических проявлений интоксикации крайне редки, они появляются при концентрации 25-ОН-D в крови выше 500–750 нмоль/л [17], что может иметь место при длительном приёме витамина D в дозах превышающих 50 000 МЕ в сутки. Острая интоксикация развивается при приеме доз, превышающих 400 000 МЕ (по данным метаанализа) [20].

Выводы

С учетом полифункционального характера действия витамина D и наличия взаимосвязи между неадекватной обеспеченностью организма витамином D и рядом заболеваний, профилактика и лечение дефицитных по витамину D состояний во всех возрастных группах населения должны быть одним из приоритетных направлений работы врача общей практики. С этих позиций для Республики Беларусь актуальными вопросами являются:

— разработка научно обоснованных режимов профилактического и лечебного дозирования препаратов витамина D в различных возрастных группах на основании масштабных исследований обеспеченности населения этим витамином, а также и с учетом опыта стран, имеющих сходное с Республикой Беларусь географическое положение;

— разработка научно обоснованных норм потребления витамина D для различных возрастных групп населения Республики Беларусь, а также обоснование целесообразности обогащения витамином D пищевых продуктов массового потребления.

Литература

1. Громова, О. А. Особенности фармакологии водорастворимой формы витамина D на основе мицелл / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. В. Пронин // Фарматека. – 2015. – N12 (1) – P. 28–35.
2. Ермоленко В.М. Кальцитриол: новые возможности известного соединения / В.М. Ермоленко, Н.Н. Чернышева // Эффект, фармакотерапия в эндокринологии. 2000; Спецвыпуск: Остеопороз: 46–50.
3. Лашкова, Ю. С. Профилактика и лечение дефицита витамина D: современный взгляд на проблему // Педиатрическая фармакология. – 2015. – N 12 (1) – P. 46–51.
4. Медикаментозное лечение остеопороза у взрослых: учеб.-метод. пособие / Э.В. Руденко [и др.]. Минск: БелМАПО, 2011. 36 с.
5. Нейростероидные эффекты витамина D. Роль в педиатрии. / О. А. Громова [и др.] // Фарматека. – 2015. – N 11. – P. 78–87.
6. О дозировании витамина D у детей и подростков / О. А. Громова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – N 14(1). – P. 38–47.
7. Практические рекомендации по поступлению витамина D и лечению его дефицита в Центральной Европе / П. Плудовски [и др.]; в переводе И. В. Семенчук, А. М. Рябовой // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – N 2. – P. 109–118.
8. Роль витамина D в формировании здоровья ребенка. Национальная программа по обеспеченности витамином D 2015 г. XVIII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». Обзор симпозиума. / О. А. Громова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. – 2015. – N 2(15). – P. 28–34.
9. Саванович, И. И. Современные стратегии в профилактике D-витаминной недостаточности у детей и подростков: учеб.-метод. пособие / И. И. Саванович, А. В. Сикорский. Минск: БГМУ, 2013. 28 с.
10. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике рахита у детей: учеб.-метод. пособие / А.С. Почкайло [и др.]. Минск: БелМАПО, 2014. 72 с.
11. Basic & Clinical Pharmacology, 13th Edition / B. G. Katzung [et al.]; eds. B. G. Katzung, A. J. Trevor. [et al.]. NY [etc.]: Lange Medical Publications, 2015. 1203 p.
12. Ceglia, L. Vitamin D and Its Role in Skeletal Muscle / L. Ceglia, S. S. Harris // Calcif. Tissue Int. – 2013. – Vol. 92. – P. 151–162. doi: 10.1007/s00223-012-9645-y.
13. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets/ C. F. Munns [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2016. – Vol. 101(2). – P. 394–415. doi: 10.1210/jc.2015-2175.
14. Holick, M. F. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / M. F. Holick, N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96 (7). – P. 1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
15. Holick, M. F. Vitamin D Deficiency/ M. F. Holick // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357(3). – P. 266–281.

16. Holick, M. F. Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications. 2nd Edition / M. F. Holick. NY [etc.]: Humana Press, Springer Science+Business Media, 2010. 1146 p. doi: 10.1007/978-1-60327-303-9.
17. Jones, G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. Vol. 88(suppl). – P. 582S–586S.
18. Jones, G. Vitamin D Analogs // *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* – 2012. – Vol. 38. – P. 207–232. doi: 10.1016/j.rdc.2012.03.016.
19. Lee, J. Y A Review on Vitamin D Deficiency Treatment in Pediatric Patients / J. Y. Lee, Tsz-Yin So, J. Thackray // *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 18(4). – P. 277–299.
20. Multiple Actions of Steroid Hormones – A Focus on Rapid, Nongenomic Effects / E. Falkenstein [et al.] // *Pharmacol. Rev.* – 2000. – Vol. 52(4). – P. 513–555.
21. Parker, G. B. Vitamin D and depression / G. B. Parker, H. Brotchie, R. K. Graham // *Journal of Affective Disorders* – 2017. – Vol. 208. – P. 56–61.
22. Sepidarkish, M. The effect of vitamin D supplementation on oxidative stress parameters: a systematic review and meta-analysis of clinical trials / M. Sepidarkisha, F Farsi, M. Akbari-Fakhrabadi [et al.] // *Pharmacological Research* – 2019. – Vol.139. – P. 141–152.
23. Takahashi, N. Vitamin D Endocrine System and Osteoclasts / N. Takahashi, N. Udagawa, T. Suda // *BoneKEY Reports* 3. – 2014. – Article 495. – P. 1–9. doi:10.1038/bonekey.2013.229.
24. Vitamin D Status of Exclusively Breastfed 4-Month-Old Infants Supplemented During Different Seasons / O. Halicioglu [et al.] // *Pediatrics.* – 2012. – Vol. 130(4). – P. 921-927. doi: 10.1542/peds.2012-0017.
25. Vitamin D: Update 2013. From rickets prophylaxis to general preventive healthcare / U. Gröber [et al.] // *Landes Bioscience Dermato-Endocrinology.* – 2013. – Vol. 5(3). – P. 331–347. doi: 10.4161/derm.26738
26. Wacker, M Vitamin D – Effects on Skeletal and Extraskelatal Health and the Need for Supplementation / M. Wacker, M. F. Holick // *Nutrients.* – 2013. – Vol. 5. – P. 111–148. doi:10.3390/nu5010111.
27. Wagner, C. L. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents / C. L. Wagner, F. R. Greer // *Pediatrics.* – 2008. – Vol. 122(5). – P. 1142–1152. doi:10.1542/peds.2008-1862.

L КАРНИТИН В КОМПЛЕКСЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Куновский В.В., Лаба О.В., Куновская Л.М, Тутка М.М.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила
Галицкого, г. Львов, Украина

Карнитиновая система участвует в процессах образования и деградации жирных кислот, стероидов, фосфолипидов, синтезе ацетилхолина, окислении пировиноградной кислоты, образовании кетонных тел и других процессах, в катаболизме некоторых аминокислот, дезинтоксикации органических кислот и ксенобиотиков, для функционирования пируватдегидрогеназы, α -кетоглутаратдегидрогеназы.

Основу исследования составил анализ литературных источников с использованием медицинских ресурсов Internet по базе данных MEDLINE, AIDSLINE, CANCERLIT по стандартизированным ключевыми MeSH-терминами релевантными к теме – метаболический обмен, L-карнитин.

Существует мнение, что L-карнитин настолько же важен для метаболизма жиров, как и инсулин для метаболизма глюкозы. Карнитин обеспечивает перенос жирных кислот в митохондрии клеток, где они окисляются с выделением большого количества энергии. Жирные кислоты, не попав в митохондрии, накапливаются в цитоплазме клеток, где активируют клеточные процессы и деградацию клеточных мембран, а также блокируют перенос АТФ из митохондрий в цитоплазму. В результате печень и другие органы остаются без главного энергетического субстрата.

L-карнитин (лат. *levocarnitinum*, другие названия — л-карнитин, левокарнитин, витамин ВТ, витамин В11) — природное вещество, родственное витаминам группы В.

Карнитин оказывает непосредственное влияние на метаболизм жирных кислот, облегчая их поступление в митохондрии клеток и предоставляя таким образом субстрат для окислительных процессов и образования энергии. Эти процессы являются звеном цикла Кребса, который представляет собой ключевой этап дыхания клеток [4, 5, 10].

Синтез левокарнитина требует участия витаминов С, В₃, В₆, В₉, В₁₂, железа, лизина, метионина и ряда ферментов. В норме организм способен самостоятельно обеспечить необходимый уровень карнитина, однако существует ряд патологических состояний и врожденных дефектов, при которых уровень выработки карнитина организмом снижен. В таких случаях используются препараты карнитина для коррекции метаболических нарушений.

Приобретенный дефицит карнитина может возникнуть при нарушении синтетических функций организма — по причине заболеваний печени и/или почек, при недостаточном питании, повышенном расходе (стресс, интоксикация, физические нагрузки, беременность), повышенном выделении

(потеря при гемодиализе), нарушении усвоения (панкреатическая недостаточность) [4, 5, 6, 7].

Поступление карнитина с пищей возможно при потреблении мяса, птицы, рыбы, молочных продуктов.

Рекомендуемая суточная доза L-карнитина составляет:

- для взрослых — до 300 мг;
- для детей от 7 до 18 лет — 100–300 мг.

Недостаточность карнитина определяется биохимическим методом по сверхнизкой концентрации свободного карнитина в плазме менее 20 мкмоль/л через неделю после приема препарата и может проявляться одновременно низкими концентрациями в тканях и/или моче.

Еще одна важная функция вещества — дезинтоксикационная. Карнитин помогает организму избавляться от отходов, возникающих при окислительном разложении сложных веществ (в том числе липидов).

Антиоксидантное действие вещества способствует детоксикации ксенобиотиков, имея особое значение при интоксикации организма и нарушении функции печени и/или почек [4, 6, 7].

Карнитин имеет широкое применение в различных отраслях медицины, выступая как в роли пищевой добавки, так и в качестве дополнения к существующей терапии [1, 2, 5, 8].

Снижение поступления карнитина не только вызывает уменьшение окисления жирных кислот, но и нарушает утилизацию углеводов, катаболизм некоторых аминокислот, дезинтоксикацию органических кислот и ксенобиотиков. Удаление биогенных «шлаков», накапливающихся в митохондриях в результате окислительного распада жиров, а также ксенобиотиков — еще одна важная функция L-карнитина. Установлено, то цитотоксические жирные кислоты, как и ксенобиотики, биотрансформируются превращением в производные ацил-CoA, которые удаляются из дальнейшего катаболического процесса.

Области применения L-карнитина:

- общие: способствует росту и развитию организма, снижает чувство голода и слабости, снижение веса за счет усиленного расхода жиров, анаболический эффект (наращивание мышечной массы), повышение энергии, увеличение резистентности организма, антиоксидантное действие, замедление деминерализации костей;

- кардиология: дополнение к схеме лечения стенокардии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, восстановление после ишемических событий;

- гастроэнтерология: хроническая печеночная недостаточность, цирроз печени, жировой гепатоз, анацидный и гипоацидный гастрит; жировая дистрофия;

- нефрология/урология: хроническая почечная недостаточность, интоксикационный синдром, сопроводительная терапия для пациентов,

находящихся на гемодиализе, жировая дистрофия почек, нарушение сперматогенеза;

- эндокринология: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, ожирение, тиреотоксикоз, метаболический синдром, нарушение роста у детей;

- неврология: инсульт, энцефалопатия, болезнь Альцгеймера, полинейропатия;

- хирургия: дооперационная подготовка и послеоперационное восстановление;

- витальные функции: укрепление иммунитета, усиление когнитивной функции, интенсивная физическая нагрузка, истощение, синдром хронической усталости, абстинентный синдром и др.

В 2003 году National Kidney Foundation была проведена конференция, посвященная консенсусу по карнитину (The Carnitine Consensus Conference), результаты которой были опубликованы в American Journal of Kidney Disease [9,15].

Существует серия клинических исследований, доказывающих снижение уровня карнитина в организме при различных заболеваниях.

При сердечной недостаточности различными исследованиями было установлено снижение общего уровня карнитина в миокарде от 60 до 42 % от нормы [16]. Уменьшение уровня карнитина проявлялось снижением функции сердца, оксидативным стрессом и повышенным уровнем гликолиза. Лечение карнитином позволило усилить гликолиз и, как следствие, восстановить функцию сердца, уменьшить явления оксидативного стресса. Другие исследования продемонстрировали, что левокарнитин уменьшает степень повреждения миокарда после ишемии и улучшает реперфузию путем сокращения токсичного эффекта высокого уровня свободных жирных кислот (возникает вследствие ишемии), а также путем улучшения метаболизма углеводов [3, 9,16]. Помимо повышения уровня транспорта жирных кислот в митохондрии левокарнитин снижает внутримитохондриальное соотношение ацетил-КоА и свободного КоА, повышая окислительную активность. Доставка карнитина и насыщение им миокарда позволяет предотвратить потерю высокоэнергетических фосфатных депо, снизить явления ишемического повреждения и улучшить восстановление миокарда в итоге. Клинически карнитин показал противоишемические, антиангиоспастические, антиангинальные свойства.

Заслуживают на внимание результаты наблюдений Коровина Н.А., Захарова И.Н. по изучению эффективности энерготропных L-карнитина, кофермента Q₁₀ и их комбинации у детей и подростков (группа 72 человека) с вегетативной дистонией, которые имели неспецифические невоспалительные кардиальные нарушения [3]. При обследовании у детей были верифицированы разные причинные факторы кардиальных изменений, выраженные электрокардиографическими нарушениями (за данными стандартной ЭКГ и холтеровского мониторинга), изменения морфометрических и гемодинамических показателей (за результатами ЭХО КГ), а также низкой

толерантностью к физическим нагрузкам. После курсового приема карнитина и кофермента Q₁₀ наблюдалась положительная динамика контролируемых параметров, более выраженная на фоне комбинированной терапии.

В результате проведенного исследования Коровина Н.А., Захарова И.Н. пришли к выводу, что целесообразно применение как комбинации карнитина и кофермента Q₁₀, так и монотерапии одним из препаратов у детей и подростков с вегетативной дистонией, имеющих снижение толерантности к физическим нагрузкам и возникновением или ухудшением электрокардиографических изменений. Результаты этого исследования позволяют проводить адекватную терапию кардиальных нарушений при вегетативной дистонии у детей и подростков [3].

Механизм снижения явлений ишемии и реперфузии включает несколько этапов и может быть спроецирован на большинство органов и систем человека:

- предотвращение накопления длинноцепочечного ацил-КоА, способствующего выработке свободных радикалов поврежденными вследствие гипоксии митохондриями;
- улучшение восстановительных механизмов мембранных фосфолипидов, поврежденных вследствие оксидативного стресса;
- подавление аритмии;
- снижение уровня запущенного ишемией апоптоза.

Убедительные результаты по изучению противоишемических, антиангиоспастических и антиангинальных свойств представлены в исследованиях Tom L. Broderick, et al. и James J. DiNicolantonio et al. Авторы доказали снижение уровня карнитина в миокарде у пациентов с дилатационной кардиомиопатией [16, 9].

L_карнитин обладает также анаболическим эффектом, который реализуется путем участия в метаболизме фосфолипидов без расхода АТФ. Участие L_карнитина как в энергетическом метаболизме, так и в обмене фосфолипидов указывает на важнейшую роль этого соединения в поддержании жизнеспособности клетки [17].

Достаточно интересные, в плане улучшения общего состояния пациентов, данные представили Malaguarnera M., Cammalleri L., Gargante M. et al. [13] за результатами двойного слепого плацебо контролируемого исследования, проведенного в Италии в 2007 году. В результате проведенных наблюдений по назначению L-карнитина (в суточной дозе 2 г в течение 6 месяцев) было отмечено, что он оказывает положительное влияние на здоровье пожилых людей (исследование проводилось на выборке людей с в возрасте от 100 до 106 лет). После окончания курса у 66 пациентов были констатированы существенные улучшения показателей общей жировой (потеряли 1,8 кг жира) и мышечной массы (увеличили на 3,8 кг). У пациентов значительно уменьшились признаки физической и умственной усталости и повысились познавательные функции, а также снижение холестерина [13].

С этими исследованиями хорошо коррелируют результаты наблюдений Ключников С.О., Ильяшенко Д.А., Ключников М.С. [2], которые изучали

эффективность применения L-карнитина для повышения адаптационных процессов у подростков (группе из 45 человек). Авторы сделали заключение, что наиболее эффективно сочетанное применение препаратов карнитина и кофермента Q₁₀, поскольку их действие направлено на две основные мишени: реактивность (L-карнитин) и ресурс психологической системы (кофермент Q₁₀).

Особенное внимание в исследованиях по изучению роли L-карнитина уделяется пациентам с метаболическими заболеваниями печени (неалкогольного стеатогепатит).

В этом плане интересны исследования проведенные Malaguarnera M., Gargante M.P., Russo C., по изучению эффективности использования L-карнитина в качестве нового дополнения к лечению неалкогольного стеатогепатита [14]. Рандомизированное контролируемое исследование охватывало 80 пациентов с клиническим диагнозом неалкогольного стеатогепатита. Результатом было улучшение биохимических показателей крови: показателей печеночных ферментов (достоверное снижение показателей АСТ, АЛТ, ГГТП ($P = 0,007$) в сравнении с исходными показателями и группой «плацебо + диета»), липидного профиля (через 24 недели после начала исследования произошло достоверное снижение уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности), также наблюдалось достоверное снижение уровня гликемии, инсулинорезистентности, С-реактивного белка ($P = 0,004$) и TNF- α в группе «L-карнитин + диета» в сравнении с исходными показателями и группой «плацебо + диета» [14].

Еще один результат, полученный в исследовании М. Malaguarnera и соавт., - снижение уровня гликемии и инсулинорезистентности [11, 14].

Другие исследования также показали результаты в виде значительного снижения уровня сывороточного аммиака и явлений печеночной энцефалопатии у пациентов принимавших курсовое лечение с включением L-карнитина [17].

Созвучными за результатами М. Malaguarnera и соавт. были исследования проведенные Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Корнеева О. Н. В результате проведенных исследований было отмечено, что именно абдоминальное ожирение служит основой для развития инсулинорезистентности, которая представляет собой сниженную чувствительность рецепторов к инсулину, вырабатываемому в нормальном или даже повышенном количестве [1].

Выводы

Таким образом, приведенные данные литературы об эффективности применения L-карнитин у пациентов с нарушениями метаболизма, достаточно убедительны и обоснованные, что позволяет более широко использовать данный препарат в практической медицине. Патогенетически обоснованный подход к коррекции метаболических нарушений у большинства стационарных пациентов способствует внедрению экономически целесообразных комплексных программ с использованием современных принципов лечения.

1. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Клинические варианты метаболического синдрома. — М.: Мед.информ. агентство, 2011. — 220 с.
2. Ключников С.О., Ильяшенко Д.А., Ключников М.С. Обоснование применения L-карнитина и коэнзима Q10 у подростков // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 4.
3. Коровина Н.А., Захарова И.Н. и др. Эффективность энерготропной терапии при вегетативной дистонии с кардиальными изменениями у детей и подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2008. — Т. 86, № 6. С39-45.
4. Berg J.M. Biochemistry. — 5th ed. — WH Freeman and Company, 2002. — 476 p. ISBN 0-7167-4684-0.
5. Carnitine (L-carnitine). — University of Maryland Medical Center. <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/carnitine/carnitine#ixzz2rihuKRqV>
6. Carnitine profile in pancreatic enzyme supplemented patients with chronic pancreatitis / M. Figler, G.C. Talian, J. Bene [et al.] // Pancreatology.— 2007.— Vol. 7, N 2—3.— P. 269—270.
7. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure.K/DOQI, National Kidney Foundation // Am. J. Kidney Dis. — 2000. — 35. — S1-140.
8. Debska-Slizien A., Kawecka A., Wojnarowski K., Prajs J., Malgorzewicz S., Kunicka D., Zdrojewski Z., Lysiak-Szydłowska W., Lipinski J., Rutkowski B. Correlation between plasma carnitine, muscle carnitine and glycogen levels in maintenance hemodialysis patients // Int. J. Artif. Organs. — 2000. — 23. — 90-96.
9. James J. DiNicolantonio, Carl J. Lavie, Hassan Fares, Arthur R. Menezes, and James H. O’Keefe. L-Carnitine in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-analysis // Mayo Foundation for Medical Education and Research // Mayo Clin. Proc. —2013.
10. Malaguarnera L , Di Rosa M , Zambito AM et al. Chitotriosidase gene expression in Kupffer cells from patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gut 2006;55:1313 – 20 .
11. Malaguarnera M , Vacante M , Motta M et al. Effect of L-carnitine on the size of LDL particles in the type 2 diabetic patients treated with simvastatin. Metabolism 2009;58:1618–23 .
12. Galvano F , Li Volti G , Malaguarnera M et al. Effects of simvastatin and carnitine vs. simvastatin on lipoprotein(a) and apoprotein(a) in type II diabetes mellitus . Expert Opin Pharmacother 2009;10:1–8 .
13. Malaguarnera M., Cammalleri L., Gargante M. et al. L-Carnitine treatment reduces severity of physical and mental fatigue and increases cognitive functions in centenarians: a randomized and controlled clinical trial // American Journal of Clinical Nutrition. -2007. - Т. 86, № 6.- С. 1738-1744.
14. Malaguarnera M., Gargante M.P., Russo C., Antic T., Vacante M., Malaguarnera M., Avitabile T., Li Volti G., Galvano F. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis — a randomized and controlled clinical trial // Am.J. Gastroenterol. — 2010 Jun. — 105(6). — 1338-45. doi: 10.1038/ajg.2009.719. Epub 2010 Jan 12.
15. National Kidney Foundation Carnitine Consensus Conference Practice Recommendations // American Journal of Kidney Diseases. — 2003. — 41. — 868-876.
16. Tom L. Broderick, George Panagakis, Denise DiDomenico, James Gamble, Gary D. Lopaschuk, Austin L. Shug, Dennis J. Paulson. L-Carnitine improvement of cardiac function is associated with a stimulation in glucose but not fatty acid metabolism in carnitine-deficient hearts // Cardiovasc. Res. — 1995. — 30(5). — 815-820. doi: 10.1016/S0008-6363(95)00111-5.
17. Qian Jiang, Gang Jiang, Ke-qing Shi, Hong Cai, Yi-xin Wang, Ming-hua Zheng. Oral Acetyl-L-Carnitine treatment in hepatic encephalopathy: view of evidence-based medicine // Annals of Hepatology. —2013. — 12(5). — 803-809.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ ВАРИАНТОВ ДЕПРЕССИИ

Курбаниязова Ш.Э., Султанов Ш.Х. Гофурова Г.Ф. Нарходжаев А.А.
Ташкентский Государственный Стоматологический Институт
г. Ташкент, Узбекистан.

Современная систематика терапевтической резистентности позволяет подразделить отсутствие клинического эффекта психотерапии на первичную (истинную) резистентность, вторичную резистентность, псевдорезистентность и отрицательную резистентность.

Первичная резистентность связана прежде всего с прогнозируемой плохой курабельностью состояния или неблагоприятным течением заболевания. К этой же категории можно отнести и отсутствие эффекта, обусловленного другими биологическими, в том числе и генетически детерминированными, факторами, когда больные не реагируют на те или иные группы психотропных средств вследствие пониженной чувствительности определенных нейрорецепторов.

Вторичная резистентность не является собственно резистентностью, а представляет собой отсутствие эффекта от применяемого лечения, которое развивается по мере увеличения его длительности и связано с адаптацией к психотерапии.

Псевдорезистентность, которая связана с неадекватностью терапии. По данным С.Н. Мосолова, доля больных, у которых неэффективность лечения определяется псевдорезистентностью, достигает 50-60 %. Это объясняется не только неправильным выбором препарата, его дозы или нарушение курса терапии, но и другими факторами (соматогенным, фармакокинетическим и пр.). В таких случаях, например, при заболевании желудка, когда нарушается процесс всасывания препарата, для того чтобы добиться положительного эффекта, достаточно смены перорального пути введения препарата на парентеральный путь.

При отрицательной резистентности, или интолерантности, к терапии речь идет о повышенной чувствительности к развитию побочных эффектов (экстрапирамидных, соматических, нейроинтоксикационных), проявление которых превышает основное психотропное действие препарата. Вследствии чего, применение адекватных доз невозможно и добиться эффекта невозможно.

Все формы резистентности взаимосвязаны. Так, в ситуации, когда у больных с первичной, или истинной, резистентностью все же удалось добиться определенного положительного эффекта, но вследствие присоединения явлений адаптации к препарату или возникновения побочных эффектов организма, результаты лечения могут оказаться неудовлетворительными.

Согласно современным представлениям [6], депрессия считается резистентной, если в течение двух последовательных курсов (по 3-4 недели) адекватной монотерапии фармакологически различными препаратами отмечается отсутствие или недостаточность клинического эффекта (редукция

симптоматики по шкале Гамильтона или Монтомгери составляет менее 50 %). Оценка эффективности антидепрессивной терапии предполагает следующие критерии: уменьшение степени выраженности депрессивной симптоматики по шкале Монтомгери на 50 % соответствует достаточному эффекту, на 21-40 % — умеренному эффекту и менее 21 % — незначительному эффекту. Адекватной дозой антидепрессанта считается доза, эквивалентная 200 мг имипрамина или 200 -300 мг amitриптилина [1, 6].

М. Fava в 2003 г. совместно с группой ученых из Massachusetts General Hospital (MGH) предложил подход к классификации ТРД, который основывается на выставлении балльной оценки каждому пациенту, при этом отсутствие ответа на адекватный курс к каждому антидепрессанту оценивается в 1 балл, оптимизация терапии (наращивание дозы, увеличение продолжительности курса, использование комбинированных стратегий терапии) увеличивает общий балл на 5 пунктов, а применение электросудорожной терапии (ЭСТ) повышает общий балл на 3 пункта. Такой подход позволяет оценивать все адекватные противорезистентные мероприятия при минимизации не всегда обоснованных с точки зрения доказательной медицины представлений о различной противорезистентной активности тех или иных антидепрессантов.

Целесообразно разделять терапевтическую резистентность и затяжное течение расстройства. Так, резистентность относится к реактивности организма. Это фундаментальная биологическая характеристика живого организма, под которой понимается совокупность всех возможных, присущих организму способов реагирования на изменения условий внешней или внутренней среды. Резистентность является частным случаем реактивности организма и понимается как степень устойчивости организма к тому или иному патогенному (условно-патогенному) фактору. Она отражает индивидуальный выбор того или иного пути адаптивных реакций, конкретный защитно-приспособительный ответ организма, в то время как затяжное течение отражает тип течения самого болезненного процесса.

Терапевтические стратегии при терапевтической резистентности. За время изучения проблемы резистентности было предложено большое число различных стратегий при возникновении терапевтической резистентности, что вероятнее всего связано с патогенетической неоднородностью терапевтически резистентных депрессий. Сообщения об эффективности большинства методов основываются на результатах небольших по выборке исследований или на описаниях отдельных клинических случаев и не подтверждены с современных позиций доказательной медицины.

Основными стратегиями преодоления терапевтической резистентности фармакологическими средствами являются: замена оказавшегося неэффективным антидепрессанта на другой антидепрессант, комбинированная терапия, под которой понимается одновременное применение двух антидепрессантов, и стратегии аугментации, т. е. присоединения к терапии антидепрессантом дополнительного лекарственного агента, не относящегося к

классу антидепрессантов. Необходимо отметить, что в русскоязычной научной литературе термин «аугментация» не распространен и в основном используются понятия «потенцирования действия антидепрессантов» или «тактики наложения».

Замена антидепрессанта. Стратегия замены неэффективного антидепрессанта на другой является наиболее часто применяемой как в клинике, так и на амбулаторном уровне. Основной вопрос: на какой антидепрессант переводить пациента при неэффективности лечения — того же или другого класса? В большинстве рекомендаций говорится о необходимости в назначении антидепрессанта другого класса, например, о замене ТЦА на СИОЗС. Замена антидепрессанта одной группы антидепрессантом другой группы может приносить пользу почти 50 % пациентов, не поддающихся лечению первым препаратом.

Однако имеются данные, что эффективной может быть и замена на антидепрессант из того же класса, что подтверждено для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [7]. Успешность подобной замены объясняется тем, что помимо основного действия современные СИОЗС обладают целым спектром различных фармакологических эффектов, характерных для отдельных представителей. Кроме того, подобный подход целесообразен прежде всего при регистрации отрицательной резистентности (невозможность назначения адекватных терапевтических доз из-за непереносимости), поскольку дополнительные фармакологические эффекты в первую очередь определяют спектр побочных эффектов.

Наиболее доказана эффективность замены на препараты, вызывающие более мощное потенцирование как серотонина, так и норадреналина, такие как амитриптилин, кломипрамин, венлафаксин [8].

Преимущество тактики замены антидепрессантов обосновывается тем, что использование одного препарата исключает риск лекарственного взаимодействия и связанные с ним побочные эффекты.

Комбинированная терапия. Под комбинированной терапией понимается сочетанное применение двух антидепрессантов. Подобная стратегия является обычной клинической практикой. Примерно 25 % выписанных из клиники пациентов, страдающих депрессией, получают более одного антидепрессанта.

Фармакологическое обоснование лечения с использованием комбинации препаратов состоит в том, что применение двух препаратов вызывает более широкий спектр активности моноаминовых проводящих путей, чем каждый из них в отдельности. Поэтому наиболее частым терапевтическим подходом является комбинирование антидепрессантов с преимущественно серотонинергической и норадренергической активностью.

Необходимо помнить, что в случае назначения двух антидепрессантов обычно увеличивается риск развития побочных эффектов, возможны нежелательные лекарственные взаимодействия — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина флуоксетин, флувоксамин и пароксетин могут повышать концентрацию других психотропных препаратов путем подавления

системы печеночного цитохрома P450, поэтому их применение в комбинации с кардиотоксичными трициклическими антидепрессантами требует особой осторожности. По этим причинам второй антидепрессант необходимо добавлять осторожно, в низкой дозе, постепенно повышая ее в зависимости от толерантности.

Отдельно следует отметить возможность использования в комбинированной терапии ингибиторов МАО. Комбинация трициклических антидепрессантов и ингибиторов МАО применяется с 1960-х гг., когда William Sargent убедительно показал эффективность этого метода, в дальнейшем подтвержденную и другими исследователями. Лучше всего начинать лечение с одновременного назначения ингибитора МАО и трициклического антидепрессанта в низкой дозе или осторожно добавлять первый препарат к уже достигнутой адекватной дозе второго [8]. Вместе с тем в клинической практике такая комбинация назначается весьма редко из-за высокого риска побочных эффектов.

Стратегии аугментации. Под аугментацией понимается добавление другого вещества, которое само по себе не используется в качестве специфического препарата для лечения депрессии, но способно усилить ответ на принимаемый антидепрессант. В качестве аугментационных агентов предлагалось использовать разнообразные препараты различных классов, но только немногие получили распространение в клинической практике.

Аугментация литием. Применение лития при монополярной депрессии впервые было описано de Montigny в 1981 г. В настоящий момент аугментация литием является наиболее часто применяемым методом и имеет наиболее широкое научное обоснование [9, 10]. Эффекты лития в сочетании с антидепрессантами подробно изучены в экспериментах на животных и в ходе клинических исследований. Установлено, что присоединение лития значительно повышает серотонинергическую нейротрансмиссию. Кроме того, выявлено существенное влияние лития на гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальную систему, заключающееся в увеличении продукции кортизола и АКТГ. В последнее время много изучаются тонкие механизмы подобных эффектов. Предполагается, что литий воздействует на нейротрансмиттерную передачу на различных уровнях, в частности, действует на рецепторном уровне, на уровне системы вторичных посредников, через систему протеинкиназы С, а также непосредственно на экспрессию генов. Одна из последних находок — выраженное увеличение под воздействием лития уровня нейропротективного протеина, обуславливающее защиту нейронов от проапоптотических стимулов.

Эффективность аугментации литием была обнаружена при применении широкого спектра антидепрессантов, включая ТЦА [9] и СИОЗС [11, 12].

Авторы неконтролируемых испытаний сообщали о том, что у довольно большого количества лиц (60-70 %) после добавления лития быстро проявлялось антидепрессивное действие (в пределах 48 ч). Данные двойных слепых плацебо-контролируемых испытаний подтверждают эффективность

лития, но примерно у 40-50 % больных депрессией начало его действия более постепенное, на протяжении 2-3 недель [1].

Основные проблемы аугментации литием связаны с его побочными эффектами, которые могут ограничивать применение этого метода противорезистентной терапии.

Аугментация антипсихотиками. Применение типичных нейролептиков при лечении депрессии в настоящий момент в основном ограничивается случаями с выраженными психотическими симптомами, хотя имеются данные, свидетельствующие, что присоединение нейролептика к трициклическим антидепрессантам может значительно усилить их эффект.

Значительно больший оптимизм вызывает идея использовать для преодоления резистентности атипичные антипсихотики. В настоящий момент основное внимание уделяется сочетанному применению атипичных антипсихотиков и селективных серотонинергических антидепрессантов.

Фармакологические механизмы действия атипичных антипсихотиков у пациентов, резистентных к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина, требуют дальнейшего исследования. Предполагается, что эффективность атипичных антипсихотиков в сочетании с СИОЗС может быть обусловлена противоположным фармакологическим воздействием препаратов этих классов на норадренергическую активность. Основная роль отводится влиянию атипичных антипсихотиков на 5-НТ_{2А/2С}-рецепторы. Доказано, что СИОЗС могут значительно увеличивать серотонинергическую передачу в области голубого пятна (*locus ceruleus*), тем самым подавляя норадренергическую активность в этой области. В свою очередь антипсихотики, воздействуя на 5-НТ_{2А/2С}-рецепторы, стимулируют высвобождение норадреналина, устраняя тем самым дефицит норадреналина, с которым связывают развитие резистентности [15]. Подобный механизм действия был подтвержден в экспериментальной работе на крысах с использованием эсциталопрама и рисперидона.

В случае применения атипичных антипсихотиков для усиления действия СИОЗС эффективными могут быть более низкие дозы, чем назначаемые обычно при лечении шизофрении, поскольку эффективная блокада 5-НТ_{2А/2С}-рецепторов происходит при более низких дозах, чем блокада дофаминовых D₂-рецепторов.

Убедительные данные к настоящему моменту получены для комбинации оланзапина и флуоксетина и сочетания рисперидона с рядом СИОЗС [16].

При всей перспективности применения атипичных антипсихотиков для аугментации требуют изучения вопросы, связанные со специфическим влиянием этих препаратов на метаболические нарушения (гиперпролактинемия, сексуальные нарушения, метаболический синдром).

Нелекарственная аугментация. К методам нелекарственной аугментации относят ЭСТ (в 50-65 % случаев), плазмаферез (в 65 % случаев), транскраниальную магнитную стимуляцию (TMS), вагусную стимуляцию

(VNS), частичную депривацию сна, гипобарическую оксигенацию, внутрисосудистое лазерное облучение крови, иглорефлексотерапию и др.

Наиболее распространенный метод — ЭСТ — рекомендуется применять при неэффективности всех прочих методов преодоления резистентности или в случае тяжелых депрессивных состояний, психотического уровня, с суицидальными тенденциями. Анамнестические сведения о резистентности к лекарственной терапии могут служить прогностическим признаком низкой терапевтической реакции на ЭСТ.

Адекватное фармакологическое лечение (прием ТЦА в дозе минимум 200 мг в день в течение не менее четырех недель) до ЭСТ (64 %) — предиктор 50 % частоты терапевтической реакции на ЭСТ. Если пациенты не получали адекватной лекарственной терапии, частота терапевтической реакции на ЭСТ достигает 86 %.

Актуальна разработка соответствующей фармакологической непрерывной терапии после ЭСТ, так как типичная клиническая практика продолжения той же лекарственной терапии, которая проводилась пациенту до ЭСТ, как правило, оказывается неэффективной.

Выводы. В настоящее время не существует стандартного алгоритма действий при выявлении резистентной депрессии. Основной сложностью при составлении подобных алгоритмов является отсутствие достоверных данных о сравнительной эффективности того или другого метода. Кроме того, необходимо еще раз акцентировать внимание на сложность поставленной задачи, поскольку терапевтически резистентные депрессии — это гетерогенная группа, объединенная только на основании ответа на терапию и включающая в себя клинически и патогенетически неоднородные состояния.

В предложенных алгоритмах (Thase, Triverdi, Мосолов, Kennedy) в основном рекомендуется последовательное применение различных стратегий повышения эффективности антидепрессивной терапии, начиная от оптимизации текущего лечения и заканчивая применением наиболее мощных методов общебиологического воздействия [17, 18]. Интерес представляют алгоритмы, предлагающие дифференцированный подход к лечению в зависимости от характера ответа на антидепрессант. В случае полной неэффективности отдается предпочтение замене антидепрессанта, если имеется частичный ответ на терапию — целесообразнее применить комбинацию антидепрессантов или один из методов аугментации. В качестве первого шага аугментации большинство авторов рассматривают применение лития.

Необходимы дальнейшие исследования эффективности методов и средств преодоления ГРД. Результатом исследований могли бы стать разработки более дифференцированных алгоритмов действий при терапевтической депрессии, учитывающие как особенности ответа на те или другие терапевтические воздействия, так и психопатологические характеристики депрессивных состояний.

Литература

1. Аксенова И. О. Затяжные и терапевтически резистентные депрессивные состояния (по материалам литературы). В кн.: Терапевтическая резистентность при шизофрении и аффективных психозах. - Л, 1975. - с.75–88.
2. Быков Ю. В. Резистентные к терапии депрессии. – Ставрополь, 2009. – 77 с.
3. Бондарь В. В. Терапевтически резистентные эндогенные депрессии (клиника, типология, вопросы патогенеза и лечения). Дис. ... канд. мед. наук. – М.: 1992.
4. Буйков В. А. Биологические методы в преодолении терапевтической резистентности у депрессивных больных пожилого возраста. XIII съезд психиатров России (материалы съезда). М.: Медпрактика, 2000. - С. 153–154.
5. Балашов А. М. К вопросу о резистентности к фармакотерапии. Журнал неврологии и психиатрии им С. С. Корсакова. – 2009, 1(109). – С. 90–91.
6. Вовин Р. Я., Аксенова Л. И., Кюне Г. Е. Проблема хронизации психозов и преодоление терапевтической резистентности (на модели депрессивных состояний). Фармакотерапевтические основы реабилитации психически больных. — М.: Медицина, 1989. - с. 151– 181.
7. Депрессии и резистентность. Практическое руководство для врачей. Быков Ю.В., Р.А. Беккер, М.К. Резников. М.: РИОР: ИНФРА-М., 2013. 374 с.
8. Дубницкая Э. Б. Новое поколение антидепрессантов – ингибиторов моноаминоксидазы. Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1998, 10(98). С. 63– 67.
9. Иванов М. В., Мазо Г. Э. Полифармакотерапевтический подход к лечению резистентных депрессивных состояний (усовершенствованная медицинская технология). СПб.: Изд-во СанктПетербургского психоневрологического института им В. М. Бехтерева, 2007. - 28 с.
10. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб., 1995.
11. Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Аффективные психозы. Л., 1988.
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению рекуррентного депрессивного расстройства. Проект - 07.11.2013.
13. Cowen PJ. Pharmacological management of treatment-resistant depression // *Advances in Psychiatric Treatment*. 1998. Vol. 4.
14. Cowen PJ. New drugs, old problems. Revisiting... Pharmacological management of treatment-resistant depression // *Advances in Psychiatric Treatment*. 2005. Vol. 11.
15. Kahn D. Carbamazepine and other antiepileptic drugs in refractory depression. In: Roose S. P., Glassman A. H., eds. *Treatment strategies for refractory depression*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1990. – P. 75–107.
16. Nemeroff C. B. Augmentation strategies in patients with refractory depression. *Depress Anxiety*. - 1996-97, 4. - 169-181.
17. Thase M.E. Therapeutic alternative to difficult-to-treat depression: A narrative review of the state of the evidence // *CNS Spectr*. 2004. N 9.
18. Trivedi M. H. Treatment-resistant depression: new therapies on the horizon. *Ann Clin Psychiatry*. – 2003, 15(1). – P. 59-70. 78. Weilburg, J. B., Rosenbaum, J. F., Biderman, J., et al. Fluoxetine added to non-MAOI antidepressants converts non-responders to responders: a preliminary report. *Journal of Clinical Psychiatry*. – 1989, 50. P. 447-449.

МЕТОДОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВИКЛАДАННЯ НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ «ФІЗІОЛОГІЯ»

Левашова В.М.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Вступ Фізіологія — одна з фундаментальних дисциплін медицини, яка лежить в основі формування в студента клінічного мислення. Вона вивчає життєдіяльність цілісного організму на різних рівнях його організації та у взаємодії з довкіллям. Основним методом пізнання фізіології є експериментальне дослідження, при якому будь-яке явище пізнається шляхом активного впливу на живі об'єкти при створенні спеціальних умов, що відповідають меті дослідження. Як навчальна дисципліна фізіологія передбачає отримання знань фізіологічних законів функціонування організму та параметрів їх прояву, а також формування на основі набутих знань, умінь діагностувати патологічні стани, здійснювати прогнозування в процесі подальшого навчання та професійної діяльності. Крім того, фізіологія обґрунтовує потребу та вибір шляхів збереження здоров'я, ведення здорового способу життя, профілактики порушень функцій у процесі життєдіяльності. Отже, фізіологія є необхідною складовою навчального процесу майбутніх лікарів будь-якого напрямку.

Мета дослідження: розкрити методологічні аспекти навчальної дисципліни «Фізіологія», зробити оглядовий опис теоретичного та практичного розділів дисципліни, які націлені на підвищення активізації пізнавальної діяльності студента та допомогу викладачеві.

Методи дослідження: дослідницький та структурно-логічний аналіз літературних джерел.

Основні результати. Навчальна дисципліна «Фізіологія» входить до блоку дисциплін за вибором та є компонентом вищої освіти за спеціальностями 222 «Медицина», 221 «Стоматологія», 228 «Педіатрія», 223 «Медсестринство», 224 «Технології медичної діагностики та лікування»; 227 «Фізична терапія, ерготерапія».

Мета курсу фізіології — навчити студентів розуміти механізми функціонування окремих структур людського організму як єдиного цілого, а також механізми взаємодії організму з довкіллям, розвинути вміння використовувати ці знання при діагностиці патологічних процесів і станів, при оцінюванні ефективності застосованих методів лікування, інтерпретації результатів досліджень тощо.

Завдання педагога — висвітлити основні та другорядні механізми функціонування органів і систем, їх вікові особливості, регуляцію та методи оцінювання їхньої діяльності, вплив на них факторів довкілля.

При вивченні фізіології особливу увагу треба приділяти розумінню механізмів нейрогуморальної регуляції функціонування органів і систем та вмінню аналізувати стан здоров'я людини за різних умов на підставі фізіологічних критеріїв.

Фізіологія як навчальна дисципліна:

а) ґрунтується на вивченні студентами таких дисциплін: «Анатомія людини», «Медична біологія», «Гістологія, цитологія та ембріологія», «Медична та біологічна фізика», «Медична хімія»;

б) інтегрується з такими дисциплінами: «Патофізіологія», «Клінічна лабораторна діагностика», «Біологічна та клінічна хімія», «Мікробіологія, вірусологія та імунологія з мікробіологічною діагностикою».

Тому навчальний предмет «фізіологія» доцільно вивчати на молодших курсах, так як це дозволяє уникнути непотрібних повторів у викладанні, а також формування різнобічних уявлень щодо структури та функціонування організму людини [4].

У результаті вивчення навчальної дисципліни студент повинен *знати*:

фізіологічні механізми функціонування органів і систем, робити висновок про їх стан та регуляцію; аналізувати вікові особливості функцій організму та їх регуляцію; робити висновки про механізми нервової та гуморальної регуляції фізіологічних функцій організму та його систем; аналізувати стан здоров'я людини за різних умов на підставі фізіологічних критеріїв; інтерпретувати механізми й закономірності функціонування збудливих структур організму.

У результаті вивчення навчальної дисципліни студент повинен *вміти*:

аналізувати стан рухових процесів у забезпеченні життєдіяльності людини; аналізувати стан сенсорних процесів у забезпеченні життєдіяльності людини; описувати механізм інтегративної діяльності організму; розкривати фізіологічні основи методів дослідження функцій організму, його органів та систем; трактувати поняття системи виділення, механізм регуляції гомеостазу та її участі в забезпеченні об'єму циркулюючої крові, концентрації крові, осмотичного тиску, кислотно-основного стану тощо; робити висновки про інтенсивність обміну речовин в організмі; оцінювати стан захисно-компенсаторних механізмів організму; робити висновки про стан фізіологічних функцій організму, які здійснюються за участю системи крові: кількості еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів, тромбоцитів, колірного показника, лейкоцитарної формули, ШОЕ, часу зсідання крові; використовувати знання про механізми фізіологічних функцій організму з метою підвищення якості власної життєдіяльності та життєдіяльності пацієнтів, пошуку шляхів збереження здоров'я та підвищення працездатності; дотримуватися правил техніки безпеки та охорони праці під час виконання експериментальних досліджень.

В результаті вивчення навчальної дисципліни «Фізіологія» студент повинен *володіти*: основними фізіологічними поняттями і науковою фізіологічною термінологією; навичками практичної роботи з медичним приладдям; методикою фіксування результатів фізіологічних спостережень, навичками фізіологічного малюнка.

Основними *методами* навчання, що відповідають *цілям* вивчення дисципліни, є елементи проблемного навчання (проблемний виклад, варіативної виклад, частково-пошуковий метод), що реалізуються на лекційних

заняттях; комунікативні технології, засновані на активних формах і методах навчання (дискусія, навчальні дебати), елементи навчально-дослідницької діяльності, реалізація творчого підходу, що здійснюються під час лабораторних та семінарських занять, а також під час самостійної роботи.

Навчальна дисципліна «Фізіологія» включає наступні розділи: теоретичний, практичний, розділ контролю знань. Теоретичний розділ включає курс лекцій. Під час лекцій розглядаються такі важливі і актуальні питання як : вивчення діяльності всіх органів і систем організму, що дозволить студентам найбільш глибоко уявити механізми, що лежать в основі функцій систем організму; вивчення механізмів взаємозв'язку і взаємозалежності функцій в цілому організмі; механізмів регуляції фізіологічних функцій пристосування організму до умов навколишнього середовища; вивчення фізіологічних механізмів функціонування різних систем організму людини у філо- і онтогенезі [4].

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

Розділ контролю містить матеріали поточної і підсумкової атестації.

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

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

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

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

Практичні заняття з фізіології, як правило, складаються з декількох етапів:

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

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

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

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

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

Практичні заняття, на відміну від лекційних, вимагають значно більшої самостійної роботи студентів, оскільки їм самим постійно доводиться вирішувати всілякі проблеми, що виникають у процесі, виконувати певні практичні дії, вправи, приймати рішення. Відповідно й підготовка студентів до цих занять більш складна. Оцінки, отримані студентом за окремі практичні та лабораторні заняття, ураховуються при виставленні підсумкової оцінки з даної навчальної дисципліни.

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

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

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

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

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

За формою семінари з фізіології, можна проводити у вигляді розгорнутої бесіди за планом або у вигляді невеликих доповідей студентів з подальшим обговоренням учасниками семінару. Якщо виступи не односкладові й ґрунтуються на застосуванні додаткових джерел, то їх вже можна розглядати як короткі доповіді. Метод доповідей передбачає обмін думками та дискусію із суперечливих положень, тобто живу бесіду. Викладач заздалегідь повідомляє

студентам, у якій формі він чекатиме відповіді на те чи інше запитання (реферату, анотації, рецензії) акцентує увагу на оцінці та обговоренні. При цьому викладач керує дискусією, коректно ставиться до думок студентів, припускає їх право на помилку, на яку тактовно вказує, та на власну думку. Майстерність викладача виявляється також у залученні до обговорення всіх студентів незалежно від того, як вони навчаються. Для "слабких" студентів доцільно створювати ситуації психологічного переживання успіху, які надають упевненість у своїх силах. Саме на семінарських заняттях найкраще реалізується принцип спільної діяльності у процесі групової навчальної роботи, який передбачає колективні зусилля для розв'язання того чи іншого складного питання [3].

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

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

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

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

4. Стиль проведення семінару — пошквалений, з постановкою гострих питань, з дискусією або млявий, який не викликає інтересу [3].

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

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

2. Якщо лекція з предмету закладає основи наукових знань в узагальненій формі, то практичні заняття мають на меті розширити, уточнити ці знання, виробити професійні навички.

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

Література

1. <https://pidruchniki.com/88903/pedagogika>
2. Загальна методика навчання : [навчальний посібник] / І.В. Мороз, А.В. Степанюк та ін. / за ред. І.В.Мороза. - К.: Либідь, 2006. – 592.

3. Педагогіка вищої школи: Навч. посіб. / З.Н.Курлянд, Р.І.Хмельюк, А.В.Семенова та ін. За ред. З.Н.Курлянд. - 2-ге вид., перероб. і доп, Київ, 2005
4. Примірний програма навчальної дисципліни «фізіологія» підготовки фахівців освітньо-кваліфікаційного рівня «Магістр» для студентів вищих навчальних закладів МОЗ України. Спеціальність 222 «Медицина». Київ. 2017. – 35 с.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ НЕШКІДЛИВОСТІ ФЕРМЕНТНОГО ПРЕПАРАТУ МІКРОБНОГО ПОХОДЖЕННЯ

Леонтєва Т.Л., Котляр В.О., Нікітіна Н.С.

ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»,
Харків, Україна

Порушення процесів травлення і всмоктування є доволі поширеними синдромами багатьох гастроентерологічних захворювань. Їх розвиток може бути зумовлений недостатньою продукцією травних ферментів або зниженням їх активності. Механізми порушень процесів травлення і всмоктування різноманітні і визначаються в першу чергу захворюваннями, які їх викликали. При цьому основним напрямком у лікуванні хворих з синдромом порушення травлення і всмоктування є замісна терапія ферментами [12].

Травні ферменти широко використовують у випадках різної гастроентерологічної патології. Ферменти активно застосовують при різних захворюваннях шлунку, тонкої та товстої кишки, жовчовивідних шляхів і підшлункової залози. Показаннями для призначення ферментної терапії є порушення секреції ендогенних ферментів, розлади всмоктування харчових речовин і порушення моторики шлунково-кишкового тракту. Побічні ефекти поліферментної терапії виникають не часто і зазвичай не носять важкого характеру. У теперішній час світова фармацевтична промисловість випускає велику кількість ферментних препаратів (Дигестал, Креон, Мезим-форте та ін.), які відрізняються як дозами травних ферментів, що містяться в них, так і різними добавками. Травні ферменти випускаються в різній лікарській формі: у вигляді таблеток, порошку або капсул, що містять мікрогранули з енттеросолюбильною оболонкою [8].

Класичним сучасним ферментним препаратом вважають панкреатин, за своїм складом відповідний «екстракту соку підшлункової залози». Панкреатин містить три ферменти: ліпазу, протеазу та амілазу. Ліпаза бере участь у гідролізі емульгованого жовцю нейтрального жиру, переважно у дванадцятипалій кишці, під час потрапляння ліпази в тонку кишку її активність різко знижується. Протеази в панкреатині переважно складаються з трипсину, під впливом якого білки, переважно тваринного походження, розщеплюються на амінокислоти; крім того, трипсин за принципом зворотного зв'язку бере участь у регуляції панкреатичної секреції. Амілаза розщеплює полісахариди (крохмаль, глікоген) і практично не бере участі в гідролізі рослинної клітковини. Препарати панкреатину не чинять негативного впливу на функцію шлунку, печінки, моторику біліарної системи та кишечника, але знижують секрецію панкреатичного соку [12]. На сучасному етапі розвитку медицини

препарати панкреатину є високоефективними засобами у гастроентерології та мають сприятливий профіль безпеки.

Фармакологічна активність ферментних препаратів у значній мірі залежить від лікарської форми. Існують дві основні форми ферментів – «традиційні» та «інкапсульовані мінімікросфери». Традиційні ферментні препарати – це таблетовані форми без ентеросолюбильної оболонки та у ентеросолюбильній оболонці, які стають активними у шлунку або при розчиненні їх оболонки в початкових відділах тонкої кишки. Істотними недоліками цієї лікарської форми є відсутність чіткої «адресності» дії (активація у шлунку та у самому початку тонкої кишки), недостатньо однорідне перемішування з прийнятою їжею.

Ферментні лікарські препарати у формі мінімікросфер у капсульній оболонці містять панкреатин у формі вкритих кишковорозчинною оболонкою (стійкою до кислого середовища) мінімікросфер (діаметром 1,0-1,2 мм) у желатинових капсулах. Капсули швидко розчиняються у шлунку, вивільняючи велику кількість мінімікросфер за мультидозовим принципом, що забезпечує достатнє перемішування із вмістом шлунку, транспорт зі шлунку разом з його вмістом та після вивільнення рівномірний розподіл ферментів у вмісті кишечника. Коли мінімікросфери потрапляють до тонкого кишечника, оболонка швидко розчиняється (при $pH > 5,5$), вивільняючи ферменти з ліполітичною, амілолітичною та протеолітичною активністю, що забезпечує розщеплення жирів, вуглеводів та білків. Продукти панкреатичного травлення після цього всмоктуються або одразу, або після подальшого гідролізу кишечними ферментами [11, 7].

Слід зазначити, що препарати панкреатину, які представлені сьогодні на ринку, виробляються з тканини підшлункової залози свиней, тому існує теоретичний ризик передачі вірусних інфекцій, в тому числі тих, що викликаються новими або невизначеними вірусами. Крім того, панкреатин містить суміш ферментів у певному співвідношенні, яке залежить від складу вихідної сировини. Однак для лікування різних захворювань необхідні ферментні препарати з різним співвідношенням активності протеази, амілази та ліпази.

Альтернативою лікарським препаратам на основі панкреатину тваринного походження є індивідуальні ферментні препарати, одержані з мікроорганізмів. Вони дозволяють створювати лікарські засоби з необхідним співвідношенням окремих ферментів, оптимальним для лікування різних випадків порушення травлення. Але головне, застосування ферментних препаратів мікробного походження виключає для людини можливість зараження зоонозами [7, 9].

У даний час розробка ферментного препарату мікробіологічного походження у вигляді мікросфер (або мінімікросфер) у капсулах є актуальною задачею для галузі вітчизняної охорони здоров'я.

Матеріали і методи. Об'єкт дослідження (досліджуваний препарат) – ферментний препарат мікробного походження (аналогічний панкреатину) у формі кишковорозчинних капсул. Було проведено експериментальне вивчення нешкідливості (гостра, субхронічна та хронічна токсичність, фармакологія

безпеки, місцевоподразнювальна, сенсibiliзуюча, iмунотоксична та мутагенна дiя) досліджуваного препарату.

Гостру токсичність препарату було вивчено на мишах бiлих безпородних; щурах лiнii Вiстар, кролях породи Шиншила. Досліджуваний препарат мишам та щурам вводили одноразово внутрiшньошлунково в дозi 5,0 г/кг, кролям – в дозi 3,0 г/кг за лiкарською формою. Спостереження за тваринами проводили протягом 2-х тижнiв [5]. Критерiями висновку про токсичність служили клiнiчна картина iнтотоксикацiї, виживанiсть тварин, споживання їжi та води, динамiка маси тiла тварин (вихiднi данi, 3, 7, 14 дiб). Оцiнку впливу препарату на функцiональний стан печiнки щурiв проводили в кiнцi експерименту за бiохiмiчними показниками кровi. На 14-ту добу пiсля введення препарату мишей та щурiв пiддавали евтаназiї методом щадячої декапiтацiї. При розтинi було проведено макроскопiчну оцiнку стану внутрiшнiх органiв.

Дослідження субхронiчної токсичностi проведено на свинях свiйських крос порiд Велика бiла-Ландрас. Свиням досліджуваний препарат вводили перорально один раз на день протягом 1 мiсяця у дозах 600 мг (2 капсули) на тварину та 1800 мг (6 капсул) на тварину (середня терапевтична доза та доза, що у 3 рази її перевищує) [5]. Оцiнку токсичного впливу препарату на органiзм експериментальних тварин проводили за такими параметрами: клiнiчнi спостереження, виживанiсть тварин, споживання їжi та води, динамiка маси тiла, електрофiзiологiчна активнiсть мiокарда, гематологiчнi показники, бiохiмiчнi показники сироватки кровi. Тварин пiддавали евтаназiї наприкiнцi експерименту для проведення макроскопiї та вивчення морфоструктури внутрiшнiх органiв.

Дослідження хронiчної токсичностi проведено на щурах лiнii Вiстар. Щурам досліджуваний препарат вводили внутрiшньошлунково один раз на день протягом 6 мiсяцiв у дозах 30 мг/кг, 90 мг/кг та 300 мг/кг за лiкарською формою (разова терапевтична доза з урахуванням коефiцiєнта видової чутливостi та дози, що у 3 та 10 разiв її перевищують) [5]. Оцiнку токсичного впливу досліджуваного препарату на органiзм експериментальних тварин проводили за такими параметрами: клiнiчнi спостереження, виживанiсть тварин, споживання їжi та води, динамiка маси тiла, гематологiчнi показники, бiохiмiчнi показники кровi, функцiональний стан ЦНС, електрофiзiологiчна активнiсть мiокарда, клiнiчний аналіз сечi, бiохiмiчнi показники сечi. Частину тварин пiддавали евтаназiї у промiжнi термiни (2 тижнi, 1 мiсяць та 3 мiсяцi), наприкiнцi експерименту (6 мiсяцiв) та через 1 мiсяць пiсля закінчення введення препарату (пiслядiя) для проведення макроскопiї та вивчення морфоструктури внутрiшнiх органiв.

Фармакологiю безпеки за умов багаторазового впливу було досліджено в рамках експерименту з вивчення субхронiчної токсичностi на свинях та хронiчної токсичностi на щурах, а потiм спiвiднесено з даними щодо специфiчної фармакологiчної дiї на моделi харчового навантаження свиней та на моделi хронiчного панкреатиту у щурiв [6]. Виявлення та оцiнку можливих побiчних ефектiв досліджуваного препарату проводили за такими параметрами:

клінічні спостереження, виживаність тварин, споживання їжі та води, динаміка маси тіла, гематологічні показники, біохімічні показники крові, електрофізіологічна активність міокарда (для свиней і щурів), функціональний стан ЦНС, клінічний аналіз сечі, біохімічні показники сечі (для щурів). Для одержання інформації про вплив досліджуваного препарату на функціонування травної системи у щурів після 6 місяців застосування препарату проводили дослідження кала, які включали макроскопічну і мікроскопічну оцінку та хімічне дослідження. При тривалому застосуванні досліджуваного препарату можна припустити виникнення такого ефекту як пригнічення власної активності травних ферментів. Тому для оцінки впливу досліджуваного препарату на функціонування травної системи було визначено активність травних ферментів α -амілази, протеази та ліпази у дуоденальному вмісті свиней після 1 місяця застосування досліджуваного препарату, а також активність α -амілази та протеази дуоденального вмісту щурів після 1 та 3 місяців застосування досліджуваного препарату.

Місцевоподразнювальну дію препаратів при багаторазовому впливі було досліджено в рамках експерименту з вивчення субхронічної токсичності на свинях та хронічної токсичності на щурах [3]. Оцінка місцевоподразнювальної дії включала щоденний макроскопічний контроль стану ротової порожнини та періанальної області, а також макроскопічне та гістологічне дослідження стравоходу, фундального відділу шлунку, тонкого і товстого кишечника після закінчення експерименту.

Дослідження сенсibiliзуючої дії було виконано на статевозрілих мурчаках-самках. Сенсibiliзацію тварин досліджуваним препаратом проводили внутрішньошлунково протягом 28 днів 1 раз на добу у дозах 60 мг/кг і 300 мг/кг (доза, що близька до терапевтичної дози з урахуванням коефіцієнту видової чутливості та доза, що в 5 разів її перевищує) [4]. Виявлення можливої сенсibiliзуючої дії досліджуваного препарату проводили після 14 та 28 введень з використанням методів алергодіагностики, що виявляють ознаки розвитку алергічного процесу: назальна проба, рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦК), активність комплементу, а також кількість лейкоцитів і лейкоцитарна формула.

Дослідження імунотоксичної дії було виконано на мишах-самках при внутрішньошлунковому введенні у дозах 70 мг/кг та 350 мг/кг (доза, що близька до терапевтичної дози з урахуванням коефіцієнту видової чутливості для мишей та доза, що у 5 разів її перевищує) протягом 14 днів. Оцінку імунотоксичності досліджуваного препарату проводили у 2-х серіях експериментів. У 1-й серії на моделі антитілогенезу досліджували гуморальний імунітет, у 2-й серії оцінювали клітинний імунітет за реакцією гіперчутливості повільного типу [2].

Мутагенну активність було вивчено на мишах-самцях лінії СВА при одноразовому внутрішньошлунковому введенні у дозах 70 мг/кг и 700 мг/кг за лікарською формою (терапевтична доза з урахуванням коефіцієнту видової чутливості та доза, що у 10 разів її перевищує) та при багаторазовому

щоденному внутрішньошлунковому застосуванні протягом 7 діб у дозі 70 мг/кг за лікарською формою. Проведено експериментальне дослідження впливу досліджуваного препарату на геном соматичних клітин методом обліку хромосомних аберацій (ХА) у клітинах кісткового мозку мишей на стадії метафази. Цей метод дозволяє зареєструвати не тільки кластогенез – власно одиночні та парні фрагменти, але і зареєструвати клітини з множинними порушеннями, хромосомні розриви. Метод дає можливість також обчислити рівень проліферативної активності клітин [5, 1].

Результати та їх обговорення. Після одноразового введення досліджуваного препарату мишам, щурам та кролям проявів інтоксикації не спостерігалось. Протягом 14 діб спостереження загибелі тварин не відзначалось, а також не спостерігалось впливу на загальний стан, поведінку, споживання їжі та води. Миші та кролі після застосування препарату не втрачали в масі тіла протягом експерименту, щури статистично вірогідно додавали в масі тіла у порівнянні з вихідними даними. Результати біохімічних досліджень сироватки крові щурів показали, що внутрішньошлункове застосування препарату у досліджуваній дозі не чинить токсичного впливу на вміст загального білка, альбуміну та показник тимолової проби. Ці показники знаходились у межах фізіологічної норми для даного виду тварин [10]. Патоморфологічне дослідження, проведене через 14 діб після введення препарату, включало в себе аутопсію, макроскопічне дослідження внутрішніх органів мишей і щурів. За даними розтину відхилень від норми виявлено не було. Відносна маса внутрішніх органів мишей і щурів, які отримували досліджуваний препарат, залишалася в межах фізіологічної норми [10]. Згідно з класифікацією [5] досліджуваний препарат можна віднести до практично нетоксичних речовин (табл. 1).

Таблиця 1

Параметри токсичності досліджуваного препарату

| Вид тварин | Шлях введення | Доза, г/кг | Кількість тварин | Летальність, % |
|------------|--------------------|------------|------------------|----------------|
| Миші | внутрішньошлунково | 5,0 | 10 | 0 |
| Щури | внутрішньошлунково | 5,0 | 10 | 0 |
| Кролі | внутрішньошлунково | 3,0 | 10 | 0 |

Протягом субхронічного експерименту загибелі контрольних тварин і тварин, що отримували досліджуваний препарат, не відзначалося. Спостереження протягом всього експерименту не виявили токсичного впливу препарату на тварин: їх загальний стан і поведінка не відрізнялись від таких у тварин контрольної групи. Споживання їжі та води у тварин дослідних груп не мало відмінностей порівняно з контрольними. Протягом експерименту тварини усіх груп не втрачали в масі тіла у порівнянні з вихідними даними. Дані, що характеризують електрофізіологічну активність міокарда свиней, свідчать, що введення досліджуваного препарату в дозах, що вивчалися, не викликає

патологічних змін: усі показники в дослідних групах не відрізняються від аналогічних показників контрольної групи та не виходять за межі фізіологічної норми [10]. Дані, які характеризують периферичну кров, свідчать, що застосування досліджуваного препарату протягом 1 місяця не впливало на гематологічні показники крові свиней: концентрація гемоглобіну, кількість та морфологія еритроцитів, вміст лейкоцитів, а також показники лейкоцитарної формули не відрізнялися від вихідних даних і аналогічних показників контрольної групи тварин. З результатів біохімічних досліджень видно, що всі досліджувані параметри: вміст загального білка, альбуміну, показник тимолової проби, активність ферментів α -амілази, аланін- та аспартатамінотрансферази, а також концентрація глюкози, холестерину та тригліцеридів у сироватці крові свиней усіх експериментальних груп не відрізнялися від вихідних даних та показників контрольної групи тварин (табл. 2). За даними патоморфологічного макроскопічного та мікроскопічного дослідження, проведеного після закінчення введення препарату відхилень від норми виявлено не було. Відносна маса внутрішніх органів тварин, які отримували досліджуваний препарат, не відрізнялась від аналогічних показників контрольної групи тварин.

Таблиця 2

Біохімічні показники сироватки крові свиней при субхронічному впливі досліджуваного препарату

| Показники | Контроль | Досліджуваний препарат, 600 мг на тварину | Досліджуваний препарат, 1800 мг на тварину |
|-----------------------------|--------------|---|--|
| Вихідні дані | | | |
| Загальний білок, г/л | 59,62 ± 2,66 | 60,46 ± 1,48 | 58,06 ± 1,57 |
| Альбумін, г/л | 30,58 ± 1,46 | 30,44 ± 1,32 | 32,43 ± 1,70 |
| Тимолова проба, од. | 1,68 ± 0,19 | 1,67 ± 0,27 | 1,85 ± 0,41 |
| АлАТ, мккат/л | 0,37 ± 0,03 | 0,32 ± 0,02 | 0,54 ± 0,02 |
| АсАТ, мккат/л | 0,80 ± 0,07 | 0,76 ± 0,04 | 0,33 ± 0,05 |
| α -амілаза, мг/(с×л) | 32,12 ± 1,51 | 27,99 ± 3,54 | 32,55 ± 3,26 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,36 ± 0,20 | 5,58 ± 0,39 | 5,66 ± 0,61 |
| Холестерин, ммоль/л | 3,14 ± 0,20 | 3,11 ± 0,33 | 3,29 ± 0,43 |
| Тригліцериди, ммоль/л | 0,58 ± 0,13 | 0,46 ± 0,04 | 0,37 ± 0,08 |
| Сечовина, ммоль/л | 5,66 ± 0,59 | 5,32 ± 0,29 | 5,88 ± 0,26 |
| 1 місяць | | | |
| Загальний білок, г/л | 53,28 ± 3,76 | 55,18 ± 1,48 | 55,66 ± 4,86 |
| Альбумін, г/л | 28,55 ± 1,85 | 31,02 ± 1,24 | 32,29 ± 0,75 |
| Тимолова проба, од. | 0,73 ± 0,10 | 1,22 ± 0,30 | 1,40 ± 0,08 |
| АлАТ, мккат/л | 0,25 ± 0,05 | 0,25 ± 0,04 | 0,21 ± 0,03 |
| АсАТ, мккат/л | 0,26 ± 0,12 | 0,20 ± 0,06 | 0,24 ± 0,09 |
| α -амілаза, мг/(с×л) | 32,38 ± 4,55 | 39,28 ± 1,42 | 32,06 ± 1,86 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,86 ± 0,35 | 5,95 ± 0,33 | 4,84 ± 0,40 |
| Холестерин, ммоль/л | 3,38 ± 0,87 | 3,11 ± 0,39 | 3,02 ± 0,19 |
| Тригліцериди, ммоль/л | 0,41 ± 0,05 | 0,54 ± 0,12 | 0,49 ± 0,06 |
| Сечовина, ммоль/л | 5,17 ± 0,44 | 5,24 ± 0,40 | 5,58 ± 0,38 |

Результати вивчення хронічної токсичності показали відсутність токсичного впливу досліджуваного препарату на загальний стан і поведінку експериментальних тварин. Споживання їжі та води у тварин дослідних груп не мало відмінностей порівняно з контрольними щурами. Протягом експерименту загибелі контрольних тварин і тварин, що отримували досліджуваний препарат, не відзначалося. Введення досліджуваного препарату не чинило впливу на динаміку маси тіла тварин. Протягом експерименту тварини усіх груп мали статистично вірогідне збільшення маси тіла у порівнянні з вихідними даними. Також у самок щурів, яким вводили препарат у дозі 90 г/кг і 300 мг/кг, у деякі терміни спостереження відзначалось вірогідне збільшення маси тіла порівняно з контрольною групою. Це можливо пояснюється оптимізацією процесів травлення за рахунок екзогенних травних ферментів (табл. 3).

Таблиця 3

Маса тіла (г) самок щурів при хронічному впливі досліджуваного препарату

| Період спостереження | Контроль | Досліджуваний препарат, 30 мг/кг | Досліджуваний препарат, 90 мг/кг | Досліджуваний препарат, 300 мг/кг |
|----------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Вихідні дані | 192,0 ± 2,71 | 192,0 ± 2,71 | 199,0 ± 3,14 | 199,0 ± 2,87 |
| 1 тиждень | 200,5 ± 3,37 | 200,5 ± 2,73 ¹ | 207,0 ± 3,18 | 203,0 ± 3,27 |
| 2 тижні | 206,0 ± 3,64 ¹ | 207,5 ± 3,75 ¹ | 215,5 ± 3,37 ¹ | 211,0 ± 3,71 ¹ |
| 3 тижні | 214,0 ± 4,46 ¹ | 216,0 ± 4,27 ¹ | 223,5 ± 3,25 | 222,5 ± 3,96 ¹ |
| 1 місяць | 214,5 ± 4,44 ¹ | 224,5 ± 5,13 ¹ | 229,0 ± 3,56 ^{1,2} | 230,5 ± 3,53 ^{1,2} |
| 2 місяці | 230,5 ± 5,29 ¹ | 238,5 ± 5,11 ¹ | 241,5 ± 5,33 ¹ | 244,0 ± 4,27 ¹ |
| 3 місяці | 241,0 ± 5,62 ¹ | 246,5 ± 4,89 ¹ | 253,0 ± 5,64 | 260,0 ± 5,00 ^{1,2} |
| 4 місяці | 254,0 ± 6,49 ¹ | 259,5 ± 5,65 ¹ | 261,0 ± 7,37 | 271,0 ± 5,62 ¹ |
| 5 місяців | 262,0 ± 5,83 ¹ | 268,0 ± 5,59 ¹ | 269,0 ± 6,86 | 275,5 ± 5,45 ¹ |
| 6 місяців | 264,5 ± 6,39 ¹ | 270,5 ± 5,19 ¹ | 272,0 ± 7,27 | 280,5 ± 5,45 ¹ |
| Післядія (1 місяць) | 252,0 ± 8,00 ¹ | 261,0 ± 6,60 ¹ | 255,0 ± 7,58 ¹ | 272,0 ± 7,68 ¹ |

Примітка: ¹ – p < 0,05 відносно вихідних даних

² – p < 0,05 відносно контролю

Введення досліджуваного препарату в дозах, що вивчалися, не чинить токсичного впливу на показники стану ЦНС та на електрофізіологічну активність міокарда. Дані, які характеризують периферичну кров, свідчать, що застосування досліджуваного препарату протягом 6 місяців не впливало на гематологічні показники крові щурів: концентрація гемоглобіну, кількість еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів, а також показники лейкоцитарної формули в цілому не відрізнялися від вихідних даних і аналогічних показників контрольної групи тварин. Результати біохімічних досліджень свідчать, що всі досліджувані параметри: вміст загального білка, альбуміну, показник тимолової проби, активність аланін- та аспартатамінотрансферази, а також концентрація глюкози та холестерину в сироватці крові щурів усіх експериментальних груп

не відрізнялись від показників контрольних тварин. Тривале застосування досліджуваного препарату не призводило до зміни основних показників, які характеризують функціональний стан нирок щурів дослідних груп: кількість сечі, рН, питома густина та вміст сечовини в сечі та сироватці крові відповідали аналогічним показникам контрольної групи тварин та знаходились у межах фізіологічної норми [10]. За даними патоморфологічного макроскопічного та мікроскопічного дослідження, проведеного після закінчення введення препарату відхилень від норми виявлено не було. Відносна маса внутрішніх органів тварин, які отримували досліджуваний препарат, не відрізнялась від аналогічних показників контрольної групи тварин.

При вивченні фармакології безпеки досліджуваного препарату при внутрішньошлунковому введенні свиням та щурам було встановлено відсутність побічних ефектів досліджуваного препарату у діапазоні терапевтичних доз (в якому спостерігався дозозалежний фармакологічний ефект), а також у субтоксичній дозі. Одержані при вивченні субхронічної та хронічної токсичності дані свідчать, що тривале застосування досліджуваного препарату не впливає на активність α -амілази, протеази і ліпази дуоденального вмісту свиней та активність α -амілази і протеази дуоденального вмісту щурів: активність ферментів тварин дослідних груп відповідала аналогічним показникам контрольної групи тварин. Результати копрологічних досліджень (макроскопічний, мікроскопічний та хімічний аналіз кала) показали, що введення досліджуваного препарату не впливає на показники, які характеризують функціонування травної системи експериментальних тварин.

Результати дослідження місцевоподразнювальної дії свідчать, що досліджуваний препарат при багаторазовому застосуванні в дослідах на свинях та щурах не чинить місцевоподразнювальної дії: при щоденному візуальному огляді у тварин усіх експериментальних груп не було виявлено ніяких відхилень у поведінці під час введення препаратів, ніяких візуальних ушкоджень у ротовій порожнині та періанальній області, зміни характеру фекальних мас. При посмертному макроскопічному дослідженні контрольних тварин і тварин усіх дослідних груп ніяких візуалізованих відхилень від норми протягом усього шлунково-кишкового каналу не виявлено. Результати мікроскопічних досліджень свідчать про відсутність деструктивних змін у слизовій оболонці стравоходу, шлунку та кишечника свиней і щурів.

Досліджуваний препарат у вивчених дозах не проявляє сенсibilізуючої активності та не чинить алергізуючої дії на організм мурчаків, що виражається негативною реакцією при проведенні провокаційної назальної проби, відсутністю змін рівня ЦК, активності комплементу (табл. 4), а також загальної кількості лейкоцитів у крові та показників лейкоцитарної формули.

Таблиця 4

Результати провокаційного назального тесту, рівень ЦК і активність комплементу у сироватці крові мурчаків, сенсibilізованих досліджуваним препаратом

| Експериментальні групи | Контроль | Досліджуваний препарат | |
|---|--------------|------------------------|--------------|
| Доза, мг/кг | | 60 | 300 |
| Кількість тварин | 10 | 10 | 10 |
| Кількість тварин з позитивною реакцією, % | 0 | 0 | 0 |
| Кількість ЦК, ум. од. | 42,5 ± 3,13 | 41,4 ± 2,96 | 49,7 ± 3,32 |
| Активність комплементу, гем. од. | 62,42 ± 3,35 | 60,73 ± 3,14 | 63,50 ± 3,01 |

Проведені дослідження імунотоксичної дії показали, що досліджуваний препарат не чинить негативного впливу на синтез специфічних антитіл при первинній імунній відповіді та кількість антитілопродуцентів у селезінці у відповідь на імунізацію еритроцитами барана, тобто не чинить негативного впливу на гуморальний імунітет, а також не впливає на вираженість реакції гіперчутливості повільного типу у мишей, тобто не чинить негативного впливу на клітинну форму реагування.

За результатами вивчення впливу досліджуваного препарату на геном соматичних клітин методом обліку хромосомних аберацій в клітинах кісткового мозку мишей на стадії метафази встановлено, що при одноразовому та при багаторазовому внутрішньошлунковому введенні мишам досліджуваний препарат не виявляє мутагенної активності.

Висновки

На підставі результатів вивчення гострої токсичності досліджуваний ферментний препарат згідно з класифікацією можна віднести до практично нетоксичних речовин

Експериментальне вивчення нешкідливості (субхронічна, хронічна токсичність і місцево подразнювальна дія) ферментного препарату мікробного походження у формі кишковорозчинних капсул, проведене на різних видах тварин (свині, щури) із використанням різних діапазонів доз та термінів застосування (1 місяць, 3 місяці, 6 місяців) свідчить про високий рівень безпеки даного ферментного препарату.

Дослідження фармакології безпеки свідчить про відсутність побічних ефектів ферментний препарат мікробного походження у діапазоні терапевтичних доз, а також у субтоксичній дозі.

Дослідження специфічних видів токсичності ферментного препарату мікробного походження свідчать, досліджуваний препарат не проявляє сенсibiliзуючої активності, не чинить алергізуючої дії, не виявляє імуногенних властивостей і мутагенної активності.

Література

1. Бочков Н.П., Демин Ю.С., Лучник Н.В. Классификация и методы учета хромосомных абераций в соматических клетках *Генетика*. 1972. № 5, т. 8. С. 133-141.
2. Доклінічне вивчення імунотоксичної дії лікарських засобів (Методичні рекомендації). Київ., 2000. 20 с.

3. Доклінічне вивчення місцевоподразнювальної дії лікарських засобів / Методичні рекомендації, Київ, 2007. 58 с.
4. Доклінічне вивчення сенсibiliзуючої дії лікарських засобів (Методичні рекомендації). – К., 2002. 27 с.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. член-кор. АМН України О.В.Стефанова. Київ: Авіцена, 2001. С. 74-97.
6. Доклінічні дослідження фармакології безпеки лікарських засобів. Методичні рекомендації, Київ, 2011. 22 с.
7. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Креон® Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/mht> (дата звернення: 20.02.2020).
8. Охлобыстин А.В., Баярмаа Н. Применение пищеварительных ферментов в гастроэнтерологической практике. *Русский медицинский журнал*. 2001. № 13. С. 598. URL: <http://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya> (дата звернення: 20.02.2017).
9. Пищеварительное средство на основе ферментов микробного происхождения. Патент России RU 2 429 291 C1 / Бебуров М.Ю., Дебабов В.Г., Яненко А.С. и др. URL: <http://www.freepatent.ru/images/patents/31/2429291/patent-2429291.pdf> (дата звернення: 20.02.2017).
10. Проблема нормы в токсикологии (Современные представления и методические подходы, основные параметры и константы) / И.М.Трахтенберг, Р.Е.Сова, В.О.Шефтель и др.; под ред. проф. И.М.Трахтенберга. Москва: Медицина, 1991. 204 с.
11. Скопиченко С.В. Креон: доказано практикой, проверено временем URL: <https://www.health-ua.org/faq/gastroenterologiya/2812.html>. (дата звернення: 20.02.2017).
12. Сучасні ферментні препарати: запорука ефективного лікування ферментної недостатності. *Еженедельник Аптека*. 2016. № 45, Листопад (1066).

СУЧАСНА ДІАГНОСТИКА Й ПРОБЛЕМА ФАРМАКОТЕРАПІЇ ВІРТУАЛЬНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ: ПЕДІАТРИЧНА КАТЕГОРІЯ НАСЕЛЕННЯ ТА ПІДЛІТКИ В ФОКУСІ РИЗИКУ

Лисенко Олексій Станіславович

Лабораторія психології навчання ім. І.О. Синиці,
Інститут психології імені Г.С. Костюка Національної Академії
педагогічних наук України, м. Київ, Україна

Актуальність. Розвиток цифрових технологій зумовлює більш легкий доступ до віртуального простору. Відомо, що підлітки та діти є більш емоційно вразливими до складних життєвих ситуацій, тому ці вікові категорії розглядаються як особливі групи ризику, які більш схильні до розвитку віртуальної залежності. Однією з основних причин цієї проблеми може бути ескейпінг, що виконує функцію відволікаючої терапії внаслідок складних життєвих ситуацій. В наукових публікаціях нерідко зазначається про розвиток супутніх психологічних розладів різного ступеню тяжкості, до яких належать важкі депресивні стани, суїцидальна поведінка, девіантна поведінка тощо. Серйозні психо-фізичні розлади можуть потребувати суттєвої фармакотерапевтичної корекції. Однак, варто зазначити, що педіатрична категорія пацієнтів та підліткових вік має певні фізіологічні особливості, що впливають на фармакодинаміку та фармакокінетику лікарських засобів. Належне дотримання рекомендацій інструкції для медичного застосування, схем лікування, призначених лікарем та позитивний комплаєнс до лікування повинні попереджувати негативні наслідки терапії. Разом з тим, варто пам'ятати про ризик виникнення складних побічних реакцій або відсутності ефективності лікарських засобів. Про такі випадки слід обов'язково негайно проінформувати лікаря та, у разі необхідності, звернутися за медичною допомогою з метою корекції несприятливої події. Тому метою проведеної роботи є необхідність ознайомити батьків/опікунів та лікарів, психологів, психіатрів і психотерапевтів з потенційними ризиками, що можуть виникати внаслідок фармакотерапії віртуальної залежності та відобразити одні з найбільш відомих методів діагностики цього розладу серед дітей та підлітків.

Матеріали і методи. В роботі використані наукові публікації провідних науково-метричних баз світу та мережі Інтернет та системно-оглядовий метод дослідження.

Результати і обговорення. Інтенсивний розвиток Інтернету бере початок з 1980 років, де його впровадження набуло глобального характеру. Станом на сьогодні, віртуальними мережами користується більше, ніж 50% населення світу. Найбільш інтенсивно Інтернет використовують в країнах Азії, Північної Америки та Європи. Однією з основних проблем розвитку віртуальної залежності є підвищення частоти супутніх психічних розладів, до яких належать порушення імпульсного контролю, синдром дефіциту уваги та гіперактивності, поява супутніх хімічних залежностей, суїцидальної активності,

розлади фізичного здоров'я внаслідок специфіки ритму життя (сидяче положення тіла тривалий час, незбалансоване харчування, зменшення часу для сну тощо). Вище зазначені стани потребують здійснення своєчасних заходів, що спрямовані на попередження/усунення представлених розладів. Однак, ефективність лікування суттєво залежить від вірно встановленого діагнозу та отримання пацієнтами/батьками/опікунами висококваліфікованих рекомендацій від лікарів, психологів, психотерапевтів, психіатрів та ін. Отже, до основних типів віртуальної залежності належать геймерська залежність, покупки/азартні ігри в Інтернеті, кіберсексуальна залежність, використання соціальних мереж, веб-серфінг. В різних пацієнтів можливі як переважання певного типу над іншою діяльністю, так і формування комбінованої схильності з ознаками тієї чи іншої категорії. Ця особливість може суттєво ускладнювати процес діагностики віртуальної залежності. У світі представлена значна кількість діагностичних опитувальних анкет. Відсутність консенсусу між спеціалістами різних країн також погіршує стан боротьби з віртуальною залежністю. Тим не менш, для виявлення віртуальної залежності одним з найбільш популярних опитувальних анкет є The Internet Addiction Test (IAT). Анкета містить 20 позицій, що, в свою чергу, оцінюються за 5-ти бальною шкалою. Тест характеризується досить високою внутрішньою збалансованістю, валідністю конструкції з якісними критеріями оцінки, однак, як в більшості інших діагностичних анкет віртуальної залежності, існують певні недоліки, що полягають в мимовільності порогових значень, відсутності міжкультурної достовірності тощо. Тому дослідники зазначають, що необхідно сформувати більш універсальний опитувальний інструмент для діагностики цього розладу що буде враховувати оцінку прихованих рис, які представляють собою достовірно вагоме накопичення незначних патологічних процесів. Іншими словами, варто враховувати не лише зміни, що супроводжуються серйозними наслідками, але й приховані ризики, що пов'язані з накопиченням та потенціюванням умовно незначних розладів. Однією з таких спроб є розробка тесту Exploratory Factor Analysis (EFA), що, згідно отриманих даних, дозволив пояснити 48% відхилень у відповідях жінок, які проходять опитування за допомогою IAT [9].

За даними China Internet Network Information Center's (CNNIC) встановлено, що темпи росту мобільних онлайн-ігор досягнули 9,6 %. Основними користувачами є підлітки, які є більш уразливою групою до виникнення віртуальної залежності. Смартфони, планшети, персональні комп'ютери та інші медіа-дивайси дозволяють користувачу перемикає увагу з власних проблем та хвилювань на розважальні додатки й інформацію. Але відсутність своєчасних рішень під час критично складних життєвих подій може значно погіршувати негативну ситуацію та призводити до критично важких наслідків. Виявлено, що особи, що страждають від геймерської залежності, мають розлади не лише когнітивного функціонування, погіршення психічного здоров'я, але й зазначаються як жертви емоційних проблем та посилення соціальної ізоляції. Згідно отриманих результатів досліджень встановлено, що

існує зв'язок між віртуальною залежністю внаслідок використання відео-ігор та соціальною тривожністю, погіршенням соціальної адаптації, депресією, самотністю тощо. Емоційні хвилювання можуть викликати бажання поринути в ескейпінг за допомогою, наприклад, відео-ігор, що може відігравати роль відволікаючої терапії. Однак, надмірне використання віртуального простору протягом тривалого часу здатне відділяти людину від реальних стосунків та спричиняти прогресування проблем, які не отримують вирішення (тому, ситуація, як правило, погіршується). Це, в свою чергу, може викликати більш серйозні проблеми з психічним здоров'ям (депресія, агресивність, спроби самогубства тощо). Нажаль, онлайн-ігри переважно не сприяють глибоким міжособистісним взаємодіям або підтримці реальних стосунків. Дружне спілкування через онлайн ресурси характеризується відсутністю глибини, є поверхневим, мінливим. Коло онлайн-друзів людини з віртуальною залежністю може налічувати сотні та тисячі користувачів, однак, така особа, перебуває в аморфних соціальних стосунках, тому може відчувати виразну самотність, відсутність належної підтримки та фактичної допомоги під час складних життєвих ситуацій [10]. Отже, накопичення потенційно травмуючих ситуацій різного характеру може призводити до появи гострих та хронічних захворювань. Варто також зазначити, що віртуальна залежність серед педіатричного населення та підлітків може корелювати з виникненням головного болю напруги та з появою мігрені. Проведено дослідження, в якому прийняли участь 200 осіб, з яких 103 учасників скаржились на мігрень та 97 осіб на головний біль напруги. Розповсюдженість віртуальної залежності склала відповідно 3,7% та 8,5% у цих групах [3].

Існують різноманітні опитувальні анкети для діагностики віртуальної залежності. Це зумовлено тим, що використання цифрових пристроїв починається з надзвичайно молодого віку та поширено не лише серед підлітків, а й серед дорослих та геріатричних осіб. Саме тому виникає необхідність більш ранньої та ретельної діагностики віртуальної залежності. Для педіатричних користувачів було розроблено the Digital Addiction Scale for Children (DASC). Опитувальна анкета містить 25 позицій, які дозволяють оцінити ризики використання відеоігор, соціальних мереж, веб-серфінгу тощо. В опитуванні приймали участь 822 учасники віком від 9 до 12 років. Згідно отриманих даних було встановлено високу внутрішню надійність ($\alpha = 0,936$) та чудову відповідність даним, встановленим за допомогою підтверджуючого факторного аналізу, однак, автори наголошують, що потрібно більш глибоко вивчати проблему різниці культурних та контекстних умов життя дітей [4].

В науковій літературі, в контексті лікування віртуальної залежності та супутніх із цим станом захворювань, зустрічаються повідомлення щодо використання таких медикаментів, як кветіапін (quetiapine), бупропіон (bupropion), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (selective serotonin reuptake inhibitor) – наприклад, есциталопрам (escitalopram), флувоксамін (fluvoxamine), сертралін (sertraline), флуоксетин (fluoxetine) та ін. [5].

Кветіапін належить до антипсихотичних лікарських засобів, що призначається переважно хворим на шизофренію, пацієнтам з розладами мислення та мовлення, галюцинаціями, для профілактики біполярного розладу, при якому виникають маніакально-депресивні епізоди тощо. Точний механізм дії невідомий, однак, вірогідно, медикамент впливає на рецептори нейротрансмітерів дофаміну та серотоніну. Однак, кветіапін викликає ряд серйозних побічних реакцій, до яких належать в тому числі еозинофілія з системними симптомами, формування шлункового фармакобезоару (щільні згустки лікарського засобу в шлунку) тощо [1, 7]

Бупропіон належить до групи селективних інгібіторів нейронального захоплення катехоламінів (норадреналіну та дофаміну). При цьому спостерігається мінімальний вплив на захоплення індоламінів (серотонін) і відсутністю пригнічення моноаміноксидази. Цей медикамент також використовується для лікування симптомів абстиненції серед нікотин-залежних осіб. Однак, європейський суворо-регуляторний орган The European Medicines Agency (EMA) попереджає про ризик розвитку серйозних побічних реакцій, до яких належать депресія, суїцидальні ідеї, самогубство, судоми, порушення серцево-судинної системи тощо [2].

Однак, також на офіційному сайті The European Medicines Agency (EMA), відображено попередження про особливий ризик розвитку важких побічних реакцій внаслідок застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (serotonin-selective reuptake inhibitor) та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor) серед дітей та підлітків. Опублікована інформація відображає підвищений ризик спроб самогубства та суїцидальних думок, виникнення агресивної поведінки згідно отриманих результатів плацебо-контрольованих клінічних досліджень [8].

Щодо селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну також було опубліковане рішення Комітету з фармаконагляду та оцінки ризиків (The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC), що розміщується на офіційному сайті суворо-регуляторного органу, а саме – Європейської медичної агенції (The European Medicines Agency (EMA)). В повідомленні зазначається про ризик виникнення довготривалої сексуальної дисфункції навіть після припинення застосування медикаментів цієї групи [6].

Висновки

Розвиток віртуальної залежності серед молоді та дітей становить важливу проблему сьогодення, оскільки цей розлад потенційно небезпечний для життя та здоров'я внаслідок супутнього виникнення психо-фізичних патологій різного ступеню серйозності. Однак, за даними наукової літератури та повідомлень суворо-регуляторних органів, фармакотерапія віртуальної залежності серед дітей та підлітків має проводитися з особливою обережністю. Оптимальні схеми лікування мають призначатися лише відповідними кваліфікованими спеціалістами в галузі охорони здоров'я з урахуванням стану пацієнта та

супутніх захворювань. Важливо проводити подальші дослідження з метою пошуку оптимальних методів діагностики та медико-психологічної корекції віртуальної залежності серед дітей та підлітків.

Література

1. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. Quetiapine [Internet]. Dec.gov.ua. 2019 [cited 28 January 2020]. Available from: <https://dec.gov.ua/materials/quetiapine/> Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. Quetiapine [Internet]. Dec.gov.ua. 2019 [cited 28 January 2020]. Available from: <https://dec.gov.ua/materials/quetiapine/>;
2. Bupropion hydrochloride - European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cited 28 January 2020]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/bupropion-hydrochloride>;
3. EPECİK BÖYÜKBAŞ, İ., ÇITAK KURT, A., TURAL HESAPÇIOĞLU, S., & UĞURLU, M. (2019). Relationship between headache and Internet addiction in children. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*, 49(5), 1292-1297. doi: 10.3906/sag-1806-118;
4. Hawi, N., Samaha, M., & Griffiths, M. (2019). The Digital Addiction Scale for Children: Development and Validation. *Cyberpsychology, Behavior, And Social Networking*. doi: 10.1089/cyber.2019.0132;
5. Nakayama H, Mihara S, Higuchi S. Treatment and risk factors of Internet use disorders. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2017;71(7):492-505;
6. PRAC recommendations on signals. Adopted at the 13-16 May 2019 PRAC meeting [Internet]. Ema.europa.eu. 2019 [cited 28 January 2020]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-13-16-may-2019-prac-meeting_en.pdf;
7. Seroquel / XR and associated names - European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cited 28 January 2020]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/seroquel-seroquel-xr-associated-names>;
8. Serotonin-specific reuptake inhibitors and serotonin-noradrenaline - European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cited 28 January 2020]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/serotonin-specific-reuptake-inhibitors-serotonin-noradrenaline-reuptake-inhibitors>;
9. Tiego, J., Lochner, C., Ioannidis, K., Brand, M., Stein, D., & Yücel, M. et al. (2019). Problematic use of the Internet is a unidimensional quasi-trait with impulsive and compulsive subtypes. *BMC Psychiatry*, 19(1). doi: 10.1186/s12888-019-2352-8;
10. Wang, J., Sheng, J., & Wang, H. (2019). The Association Between Mobile Game Addiction and Depression, Social Anxiety, and Loneliness. *Frontiers In Public Health*, 7. doi: 10.3389/fpubh.2019.00247.

ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СУПОЗИТОРІЇВ З МАСЛОМ НАСІННЯ АМАРАНТУ

Малоштан Л.М., Бурлака І.С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Однією з важливих проблем сучасної медицини є діагностика, лікування та профілактика проктологічних захворювань. Останнім часом захворювання прямої кишки, зокрема проктит, проктосигмоїдит, геморої мають тенденцію до збільшення. За різними даними близько 30% людей старше 25 років страждають проктологічними захворюваннями, а ще близько 28% в тій чи іншій мірі стикалися з неприємними симптомами [5]. Клінічні прояви захворювань товстої кишки різноманітні і не завжди досить чітко виражені. При більшості з них відзначається період прихованої (безсимптомної) течії, потім з'являються слабкі ознаки захворювання. Вони майже не фіксуються самим хворим і найчастіше виражаються кишковим дискомфортом – періодичні почастішання стільця або затримка його, неприємні відчуття внизу живота, почуття здуття, відчуття чужорідного тіла в прямій кишці. Згодом ці прояви стають інтенсивними і постійними, супроводжуються гострими болями, важким закрепом, або проносом, виділенням слизу і крові, сверблячкою в промежині, підвищенням т тіла, інтоксикацією, виснаженням. Сприятливі фактори до появи даних захворювань – вагітність, пологи. Перебуваючи в цьому положенні, у жінок виникає підвищений тиск в черевній порожнині, що може викликати появу геморою. Тривале перебування в сидячому положенні, коли розслаблені м'язи промежини, призводить до ослаблення природної підтримки гемороїдальних вузлів. Відомо, що малорухливий спосіб життя призводить до застою крові в малому тазі, до збільшення гемороїдальних вузлів. Важлива причина проктологічних хвороб – закрепи. Вони збільшують тиск в прямій кишці, викликаючи приплив крові до гемороїдальних вузлів, що сприяє їх збільшенню і у подальшому випадінню. Зловживання алкоголем призводить до значного прискорення кровообігу в анальній зоні, що може викликати гемороїдальні кровотечі, запальні процеси. Надмірні фізичні навантаження і підняття важких предметів так само пов'язані з появою проктологічних захворювань. Гастрономічні уподобання: гостра і пряна їжа може бути причиною подразнень в анальній області. Порушення відтоку крові в прямій кишці, запальні і пухлинні процеси в кишечнику і печінці, потрапляння інфекції – всі ці патологічні процеси безпосередньо пов'язані з проктологічними хворобами [2].

У теперішній час, незважаючи на значне число різноманітних фармакологічних препаратів з різними механізмами дії, що випускаються у вигляді мазей і ректальних супозиторіїв, залишається відкритим питання про вибір того чи іншого препарату. Причина цієї дилеми: незрозуміла послідовність використання лікарських засобів в різні фази раньового процесу і алгоритм комбінованого застосування фармакологічних засобів. Основними

препаратами для патогенетичної етіотропної терапії хронічного і гострого геморою і інших захворювань анального каналу, а також післяопераційного ведення хворих проктологічного профілю є м'які лікарські форми, на фоні яких вигідно виділяються супозиторії, що дозволяють поєднувати високу ефективність, комплаєнтність і безпеку. Серед різних шляхів введення лікарських речовин в організм інтерес для практичної медицини представляє ректальний, який поєднує переваги та особливості перорального і парентерального шляхів введення. Наприклад, при ректальному введенні всмоктування діючих речовин настає протягом 10 хвилин, що позначається на відносно швидкому прояві їх фармакологічної дії. Такий ефект обумовлений анатомо-фізіологічними особливостями прямої кишки, яка має велику поверхню всмоктування, насичена анастомозуючими кровоносними і лімфатичними судинами. Встановлено, що близько 80% лікарських речовин надходить в загальний кровообіг завдяки системі нижньої і середньої гемороїдальних вен, підшлункової вени, нижньої порожнистої вени, минаючи печінку і не піддаючись впливу ферментів шлунково-кишкового тракту. Ректальний спосіб введення має ряд загальновідомих переваг: можливість призначення ліків, що інактивуються ферментами шлунково-кишкового тракту або піддаються інтенсивному пресистемному метаболізму («ефект першого проходження»), незалежність процесу всмоктування від наповнення травного тракту, можливість застосовувати лікарські речовини як місцевої, так і системної дії, висока швидкість всмоктування багатьох фармакологічних інгредієнтів, іноді порівнянна з такою при внутрішньом'язовому введенні, альтернативність перорального прийому при захворюваннях верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, порушення акту ковтання, нудота і блювота, токсикози тощо. Застосування супозиторіїв надає можливість тривалого лікування при застійних явищах в системі порталних вен (такий стан часто спостерігається у хворих з серцево-судинною патологією), можливість використання в несвідомому стані, а також застосування в педіатрії, геріатрії, психіатрії. Так само застосування супозиторіїв дозволяє знизити рівень алергічних реакцій, пролонгувати лікувальний ефект, особливо у вогнищі запалення, збільшити швидкість всмоктування лікарської речовини і в деяких випадках знизити дозу. Різноманітність медикаментів, що застосовуються в терапії геморою, проктиту та інших проктологічних захворювань, свідчить про те, що його лікування досі залишається невирішеною проблемою сучасної медицини [4].

У лікуванні проктологічних захворювань застосовуються численні лікарські препарати, в тому числі і препарати рослинного походження. Важливе місце в комплексній терапії відводиться ректальним супозиторіям, особливе місце серед яких займають ефективні, а головне, безпечні супозиторії з природними компонентами, які завдяки складному хімічному складу мають широкий спектр біологічної активності. Природні компоненти широко застосовуються в офіційній медицині для профілактики і лікування різних проктологічних захворювань. Рослини сімейства *Amaranthaceae* визнані

перспективними для використання в медичній практиці, у фармацевтичній промисловості для отримання нових фармакологічно активних інгредієнтів.

Амарант – цінна культура багатocільового використання: кормова, зернова, декоративна. В результаті випробувань було встановлено, що ця рослина має велику врожайність, посухостійкість, високу поживну цінність, так само є сировиною з високим вмістом біологічно активних речовин. Амарант хвостатий (*Amaranthus caudatus*) роду амарант (*Amaranthus*) представляє істотний інтерес в якості джерела для отримання лікарських рослинних препаратів. Насіння амаранту містить 15% легкозасвоюваного білку, рослинне масло з високою концентрацією поліненасичених жирних кислот, вітаміни А, В, С, Е, Р, каротиноїди, пектин, макро та мікроелементи. Згідно літературних даних амарант містить унікальний за складом білок зі збалансованим амінокислотним складом. Амарант багатий речовинами вторинного походження, які також зумовлюють його лікарські властивості. У надземної частини рослини виявлені флавоноїдні глікозиди на основі агліконів кемпферолу і кверцетину, фенолокислоти. Численні фармакологічні дослідження показали, що різні види амаранту проявляють радіопротекторну, гепатопротекторну, протизапальну, протигрибкову, ранозагоювальну дію.

Велику цінність являє масло насіння амаранту, здатне регулювати ліпідний обмін і рівень ненасичених жирних кислот. Ця рослинна олія надає мембраностабілізуючу, протизапальну і безпечну дію. За зовнішнім виглядом, жирне масло – рідина темно помаранчевого кольору, смак специфічний, без гіркоти. Сума насичених жирних кислот становила 33,29% з домінуванням пальмітинової (20,34%); ненасичених – 66,71% з домінуванням лінолевої (23,78%) і олеїнової (22,57%). У фармацевтичному аспекті найбільш важливі лінолева і ліноленова кислоти, які перетворюються в організмі в арахідонову кислоту, що бере участь під дією циклооксигенази в утворенні простагландинів і тромбоксану, а ліпооксигенази – лейкотрієнів, що поліпшують проникність судин. Ці перетворення сприяють скороченню гладких м'язів внутрішніх органів і проявляють міотропну дію. Їх зміст відіграє велику роль при подальшому використанні насіння амаранту як джерела біологічно активних жирних кислот. Крім того, дуже важливо відзначити, що в насінні амаранту міститься досить велика концентрація сквалену: 6,37%. Сквален належить до трітерпенов, є природним компонентом людської шкіри (до 12%), завдяки чому він легко всмоктується і проникає всередину організму. Біологічна активність сквалену досить різнопланова. Сквален є похідним вітаміну А і при синтезі холестерину перетворюється в його аналог 7-дегідрохолестерин, який при сонячному світлі стає вітаміном D, забезпечуючи тим самим радіопротекторні властивості. Властивість сквалену вивільняти кисень з води дозволяє вважати його таким, що має протипухлинну активність, здатним підвищувати сили імунної системи в кілька разів, забезпечуючи тим самим стійкість організму до різних захворювань. Сквален вперше був отриманий з печінки глибоководної акули. При цьому зміст сквалену в акулячій печінці щодо невисоко – не більше 1,5%, тому його вартість була висока.

Результати досліджень показали, що вигідніше використовувати насіння амаранту для одержання сквалену, за рахунок постійної доступності сировинної бази. Ці дані свідчать про те, що рослина Амарант хвостатий є найціннішим харчовим і лікарським продуктом, що містить цінний білок, жири та біологічно активні речовини [2].

Супозиторії з маслом насіння амаранту використовують для усунення ексудації, набрякості, серозних виділень, а також для забезпечення місцевої заспокійливої протизапальної, ранозагоювальної, кровоспинної, імуномодельної дії при захворюваннях прямої кишки. Фармацевтичні компоненти, що входять до складу досліджуваного лікарського засобу, містять комплекс біологічно активних речовин, вітаміни. Олія насіння амаранту володіє регенеруючою, кератопластичною дією. Наявність в складі флавоноїдів, токоферолів і каротиноїдів надає антиоксидантну, протизапальну і репаративну властивості. Крім того, супозиторії мають більш виражений лікувальний ефект завдяки вмісту жиророзчинних вітамінів і гліцеридів олеїнової, лінолевої, пальмітинової і стеаринової кислот. Дана лікарська форма зручна в застосуванні. Ефективна концентрація рослинного компонента, співвідношення активної речовини з допоміжними є оптимальними при отриманні монокомпонентного препарату рослинного походження для лікування геморою, проктиту та інших запальних проктологічних захворювань. Технічний результат досягається тим, що засіб для лікування геморою, проктиту та інших запальних проктологічних захворювань у вигляді ректального супозиторія містить в якості діючої речовини масло насіння амаранту, в якості допоміжних речовин містить поліетиленгліколь ПЕГ 1500 і емульгатор Т2 при наступному співвідношенні компонентів в грамах на 1 супозиторій, масою 2,6 г: масло насіння амаранту – 0,5, поліетиленгліколь ПЕГ 1500 – 2,06, емульгатор Т2 – 0,04. Ректальне введення масла насіння амаранту з обраною основою забезпечує триваліший терапевтичний результат. Поліетиленгліколь 1500 використовують в якості гідрофільної основи, для якої характерно посилення дії активних діючих речовин. Ця основа має низку позитивних властивостей: відсутність помітної побічної дії на організм, розчинність у воді та інших полярних розчинниках, стійкість до дії світла, температури, вологи, мала чутливість до зміни рН (при введенні до їх складу електролітів), стійкість до мікробної контамінації (мають у молекулі первинні гідроксильні групи, що зумовлюють слабку бактерицидну дію), низька токсичність. Кількісний показник поліетиленгліколю 1500 – 2,06 г достатній і необхідний для отримання структури супозиторія, масою 2,6 г. Емульгатор Т2 забезпечує можливість отримання лікарської форми високої якості, дозволяє досягати однорідного розподілу лікарських речовин в прямій кишці людини. Даний емульгатор впливає на швидкість вивільнення діючих речовин, що обумовлює пролонговане всмоктування цих речовин в організм. Кількісний показник емульгатора Т2 – 0,04 г достатній і необхідний для забезпечення лікарської форми високої якості в супозиторії масою 2,6 г. Даний лікарський препарат в формі супозиторія забезпечує пролонгований вихід діючих речовин в

порожнини людини і забезпечує його дію протягом тривалого часу. Самостійне введення лікарської форми у вигляді супозиторія зручно для лікування пацієнта в амбулаторних умовах [1].

Метою нашої роботи було доклінічне дослідження супозиторіїв з маслом насіння амаранту. Дослідження проводилися на нелінійних щурах масою 200-240 г. Всіх тварин утримували на стандартному повноцінному харчуванні. Температура повітря в приміщенні підтримувалася на рівні 20-24 °С, режим освітлення: з 8⁰⁰ до 20⁰⁰ – світло, з 20⁰⁰ до 8⁰⁰ – сутінкове освітлення. Терапевтичний вплив супозиторіїв, оцінювали за ступенем пригнічення запальної реакції лап тварин розплавленими супозиторіями, проявився в помірно вираженій дії, в гальмуванні запальної реакції на 28-30%. При моделюванні проктиту у щурів виявлено статистично значимий протизапальний ефект при макроскопічній оцінці слизової оболонки прямої кишки на 13 день після впливу формальдегіду: за бальною шкалою при реєстрації набряку, гіперемії слизової оболонки, а також гнійних утворень слизової прямої кишки ступінь ураження склала $3,50 \pm 0,19$. Усі дослідження проводили у відповідності з Національними «Загальноетичними принципами експериментів на тваринах» (Україна, 2011), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які Використовують для експериментального та других наукових цілей» (Страсбург, 1986) [3].

Висновки

Вивчено можливість створення нової лікарської форми – супозиторіїв з олією насіння амаранту для лікування запальних захворювань слизових оболонок і шкіри, що обумовлено протизапальною дією, репаративним ефектом масла насіння амаранту. Дані види фармакологічної активності були прогнозовані завдяки вивченню фармакохімічного складу масла насіння амаранту і доведені доклінічними дослідженнями в експерименті на тваринах. Результати досліджень дозволяють зробити висновок, що дані супозиторії мають протизапальні і регенеруючі властивості. Таким чином, монокомпонентний препарат, створений з використанням олії насіння амаранту в ефективній дозі, є лікувальним для геморою, проктиту і запальних проктологічних захворювань.

Література

1. Absorption enhancement of rectally infused cefoxitim by medium chum monoglycides in conscious rats. / Watanabe. Y. E., Hoosdalem J. A., De Boer A.G., J. Pharm. Sci. 77. 2008. P. 47-84.
2. A review of proctological disorders. / P.J. Gupta. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2006. 10. P. 327-335.
3. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах : метод. рек. / О. Г. Резніков, А. І. Соловійов, Н. В. Добреля, О. В. Стефанов // Вісник фармакол. та фармації. 2007. № 7. С. 47–61.
4. European Pharmacopoeia . Strasbourg, 2008. Sixth edition. Volume 1,2. <http://www.edqm.eu>.

5. Proctology – diseases of the anal region. / Alexander Kreuter. Journal of the German Society Dermatology 29 March 2016. P. 152-160.

АССОРТИМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

Г.А.Маматисакова, А.М.Тухтаева, Х.С.Зайнутдинов
Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Узбекистан
Андижанский государственный университет, г. Андижан, Узбекистан

Аннотация: С целью изучения распространенности и определения наиболее эффективных лекарственных препаратов а также оптимизации лекарственного обеспечения больных вирусными гепатитами проведен ассортиментный анализ гепатопротекторов Республики Узбекистан по Государственным реестрам лекарственных средств и медицинских изделий №21 за 2017 г; №22 за 2018 г; №23 за 2019 г. По данным исследований лекарственных средств для лечения вирусных гепатитов 2018-2019 от общего числа 29,6%-приходится на долю отечественных производителей. Количество лекарственных препаратов для лечения вирусных гепатитов отечественных фармацевтических производителей 2017-2019 гг. увеличилось с 29 по 30 позиций.

Ключевые слова: лекарственные средства, гепатопротекторы, ассортимент фармацевтический рынок, предприятия, производитель.

Последовательное повышение уровня и качества жизни населения, соблюдение основных социальных гарантий, в том числе по обеспечению доступности качественной медицинской и лекарственной помощи является главной целью социальной политики государства. Способность страны разрабатывать собственные лекарственные средства является показателем экономической развитости государства. Вирусные гепатиты, занимая одно из первых мест в инфекционной патологии человека, являются актуальной проблемой здравоохранения, имеют высокую социальную, экономическую, эпидемиологическую значимость. За последние годы заболеваемость вирусными гепатитами возросла, среди заболевших преобладают пациенты молодого репродуктивного возраста. Из гепатитов, вызываемых вирусами гепатита, наиболее высока частота встречаемости гепатитов А, В, С [4].

Среди острых и хронических заболеваний печени, заболевания желудочно-кишечного тракта занимает одно из первых мест. Понимание роли гепатопротекторных средств в биосистемах живого организма служит ключом к созданию новых эффективных лекарственных веществ. Более правильное назначение и использование приносит большую пользу больному и ведет снижению затрат, следовательно к значительной экономии денежных средств, что очень важно. Поэтому с целью эффективного использования поступающих лекарственных средств в Республику Узбекистан необходимо проводить фармакоэкономические исследования. Общая экономическая цель фармакоэкономики заключается в том, чтобы совокупная польза была максимальной. С переходом на рыночную экономику и планирования

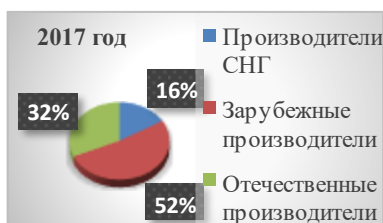
ограниченного бюджета фармакоэкономика призвана решать вопросы, связанные с использованием имеющихся в наличии ресурсов, наиболее оптимальным путем. Для этого необходимо разработать программу рационального отбора и использования лекарственных средств [2]. Совершенствование лечения печени зависит от качественного лекарственного обеспечения.

Важнейшим элементом организации лекарственного обеспечения являются ассортиментная политика, которая формируется, начиная с регистрации лекарственных средств. При этом характеристика ассортимента лекарственных средств исследуемой группы предусматривает изучение общих и индивидуальных свойств входящих в неё наименований. Необходимо отметить что рационально сформированный ассортимент с учетом конкурентоспособности товара определяет качество удовлетворения покупательского спроса. К факторам конкурентоспособности относят качество лекарственного препарата и его соответствие спросу [1, 3, 5, 6].

Материалы и методы исследования. Материалом и методом исследования явились ассортиментный анализ Государственных Реестров лекарственных средств и медицинских изделий Республики Узбекистан 2017 г № 21; 2018 г № 22; 2019 г № 23.

Результаты и их обсуждения. В ходе исследования структуры ассортимента лекарственных средств для лечения вирусного гепатита сформирован список торговых наименований лекарственных средств

| № | Производители | 2017 год | | 2018 год | | 2019 год | |
|---|-----------------------------|------------|------|------------|------|------------|------|
| | | количество | % | количество | % | количество | % |
| 1 | Общее количество | 91 | 100 | 84 | 100 | 97 | 0 |
| 2 | Производители СНГ | 15 | 16,5 | 14 | 16,7 | 15 | 15,5 |
| 3 | Зарубежные производители | 48 | 52,7 | 47 | 55,9 | 52 | 53,6 |
| 4 | Отечественные производители | 29 | 31,8 | 22 | 26,2 | 30 | 30,9 |



Анализ ассортимента в разрезе стран показан как количественно, так и в процентных долях в среднем от общего числа. 54% приходится на долю зарубежных стран, 29,6% - на долю отечественных производителей, 16,2 - на лекарственные средства фармацевтических производителей СНГ.

Как видно из рисунка № 1 количество ассортиментных позиций лекарственных средств дальнего зарубежья производителей с 2017 по 2019 гг.

увеличились с 48 на 52 позиции, а стран СНГ в 2017 году было 15 позиции. Лекарственных препаратов для лечение вирусного гепатита в 2018-2019 годах было соответственно 14-15 позиции. Количество лекарственных препаратов для лечения вирусных гепатитов отечественных фармацевтических производителей увеличилось с 29 до 30 позиций.

Результаты анализа регистрации лекарственных средств (гепатопротекторных препаратов) в разрезе стран за период 2017-2019 гг.

| Общее количество | 2017 | | 2018 | | 2019 | |
|--------------------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|
| | количество | % | количество | % | количество | % |
| | 91 | 100 | 84 | 100 | 97 | 100 |
| Производители | 15 | 16,5 | 14 | 16,7 | 15 | 15,5 |
| Украина | 4 | 4,4 | 5 | 5,9 | 5 | 5,1 |
| Грузия | 4 | 4,4 | 3 | 3,6 | 4 | 4,1 |
| Россия | 4 | 4,4 | 5 | 5,9 | 4 | 4,1 |
| Белорус | 2 | 2,2 | 1 | 1,2 | 2 | 2,0 |
| Зарубежные произ. | 48 | 52,7 | 47 | 55,9 | 52 | 53,6 |
| Индия | 15 | 16,4 | 14 | 16,6 | 18 | 18,6 |
| Германия | 7 | 7,7 | 6, | 7,1 | 8 | 8,2 |
| Китай | 5 | 5,5 | 5 | 5,9 | 6 | 6,1 |
| Пакистан | 2 | 2,2 | 2 | 2,3 | 2 | 2,1 |
| Турция | 2 | 2,2 | 2 | 2,3 | 2 | 2,1 |
| Корея | 2 | 2,2 | 3 | 3,5 | 2 | 2,1 |
| Италия | 3 | 3,3 | 2 | 2,3 | 2 | 2,1 |
| Япония | | | 1 | 1 | 2 | 2,1 |
| Болгария | 3 | 3,3 | 3 | 3,5 | 2 | 2,1 |
| Румыния | 1 | 1,1 | 2 | 2,3 | 2 | 2,1 |
| Франция | 1 | 1,1 | 1 | 1 | 1 | 1,1 |
| Испания | 1 | 1,1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Вьетнам | 1 | 1,1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Австрия | 1 | 1,1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Египет | 1 | 1,1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Таиланд | 2 | 2,2 | 2 | 2,3 | 1 | 1 |
| Латвия | 1 | 1,1 | | | | |
| Отечествт произ. | 29 | 31,8 | 22 | 26,2 | 30 | 30,9 |

На основании анализа гепатопротекторов, привезенных из дальнего зарубежья получены следующие сведения: основная доля привезенных гепатопротекторов из-за рубежа приходится на ведущие фирмы. Наибольшее количество от общего ассортимента лекарственных средств-16,7% выпускается в Индии. Вместе с этим лекарственные препараты фармацевтических фирм Германии составляет 8,7%, Китая-6,1%, Пакистана-2,1%, Турции-2,1 Среди Республик СНГ, Украина выпускает основную долю гепатопротекторов, которые составляют 5,1% от общего ассортимента.

Ассортиментный анализ лекарственных средств за 2017 г

| № | Общие количества | количество | % | Узбекистан | | Зарубежье | | СНГ | |
|---|-----------------------------------|------------|------|------------|-------|------------|-------|------------|-------|
| | | | | количество | % | количество | % | количество | % |
| | | | | 91 | 100 | 29 | 31,8 | 48 | 52,74 |
| 1 | ЛС для парентерального применения | 35 | 38 | 14 | 15,35 | 17 | 18,67 | 4 | 4,39 |
| 2 | Капсулы | 26 | 28 | 4 | 4,3 | 16 | 17,58 | 6 | 6,6 |
| 3 | Таблетки | 14 | 15,3 | 3 | 3,2 | 8 | 8,79 | 3 | 3,29 |
| 4 | Гранулы | 8 | 8,7 | 5 | 5,5 | 1 | 1,09 | 2 | 2,19 |
| 5 | Сиропы | 3 | 3,26 | 1 | 1,09 | 2 | 2,19 | - | - |
| 6 | Лекарственно растительное сырьё | 2 | 2,17 | 2 | 2,19 | - | - | - | - |
| 7 | Суспензия | 1 | 1,08 | - | - | 1 | 1,09 | - | - |
| 8 | Капли | 1 | 1,08 | - | - | 1 | 1,09 | - | - |
| 9 | Крем | 2 | 2,17 | - | - | 2 | 2,19 | - | - |

Ассортиментный анализ лекарственных средств за 2018 г

| № | Общие количества | количество | % | Узбекистан | | Зарубежье | | СНГ | |
|---|-----------------------------------|------------|------|------------|------|------------|-------|------------|-------|
| | | | | количество | % | количество | % | количество | % |
| | | | | 84 | 100 | 22 | 26,20 | 47 | 55,95 |
| 1 | ЛС для парентерального применения | 31 | 36,9 | 9 | 10,7 | 18 | 21,42 | 4 | 4,76 |
| 2 | Капсулы | 27 | 32,1 | 3 | 3,57 | 17 | 20,24 | 7 | 8,33 |
| 3 | Таблетки | 12 | 14,3 | 3 | 3,57 | 7 | 8,33 | 2 | 2,38 |
| 4 | Гранулы | 4 | 4,7 | 3 | 3,57 | | | 1 | 1,19 |
| 5 | Сиропы | 4 | 4,7 | 1 | 1,19 | 2 | 2,38 | 1 | 1,19 |
| 6 | Лекарственно растительное сырьё | 4 | 4,7 | 3 | 3,57 | 1 | 1,19 | - | - |
| 7 | Суспензия | 1 | 1,19 | - | - | 1 | 1,19 | - | - |
| 8 | Капли | 1 | 1,19 | - | - | 1 | 1,19 | - | - |
| 9 | Крем | | | - | - | - | - | - | - |

Ассортиментный анализ лекарственных средств за 2019 г

| № | Общие количества | количество | % | Узбекистан | | Зарубежье | | СНГ | |
|---|-----------------------------------|------------|------|------------|------|------------|------|------------|------|
| | | | | количество | % | количество | % | количество | % |
| | | 97 | 00 | 30 | 31 | 52 | 3,6 | 15 | 15,4 |
| 1 | ЛС для парентерального применения | 42 | 43,3 | 15 | 15,4 | 21 | 1,7 | 6 | 6,2 |
| 2 | Капсулы | 25 | 25,8 | 3 | 3,1 | 16 | 16,5 | 6 | 6,2 |
| 3 | Таблетки | 12 | 12,3 | 2 | 2,1 | 8 | 8,2 | 2 | 2,1 |
| 4 | Гранулы | 9 | 9,3 | 6 | 6,2 | 2 | 2,1 | 1 | 1 |
| 5 | Сиропы | 4 | 4,2 | 2 | 2,1 | 2 | 2,1 | - | - |
| 6 | Лекарственно растительное сырьё | 2 | 2,1 | 2 | 2,1 | - | - | - | - |
| 7 | Суспензия | 1 | 1 | - | - | 1 | 1 | - | - |
| 8 | Капли | 1 | 1 | - | - | 1 | 1 | - | - |
| 9 | Крем | 1 | 1 | - | - | 1 | 1 | - | - |

Изучение Государственного реестра лекарственных средств и медицинских изделий показало, что фармацевтический рынок Республики Узбекистан представлен 97 лекарственными препаратами и десятью лекарственными формами гепатопротекторов.

Их количество по данным реестра распределяется следующим образом.

1. На первом месте занимает ЛС для парентерального применения с 2017-2019 гг. от 38 % до 43,3%

2. На втором месте капсулы 2017г (28,2%) 2018 г (32,4%) 2019 г(25,7%)

3. На третьем месте таблетки 2017г (15,3%) 2018 (14,2%) 2019 (12,06%)

4. На четвертом месте таблетки гранулы 2017 (8,7%) 2018 (4,7%) 2019 г (9,3%)

5. На пятом месте сиропы 2017 (3,26%) 2018г (4,7%) 2019 (4,2%)

Вывод

Таким образом, анализ гепатопротекторов, используемых в Республике Узбекистан показал относительное разнообразие лекарственных средств применяемых для лечения вирусных гепатитов. Среди этих лекарственных средств определенный процент составляют препараты, ввозимые в Республику Узбекистан из дальнего и ближнего зарубежья. Следует отметить, что в нашей республике производится значительная часть этих препаратов, которые представлены в виде различных лекарственных средств. Дана качественная, количественная оценка препаратов, разнообразие ассортимента, возможности распространения и широта применения.

1. Андреева Н.А.Ивченко О.Г.Кабакова Т.И. Маркетинговый анализ рынка лекарственных препаратов седативного действия. // Фундаментальные исследования. 2011–№10– С.606 -607.
2. Белаусов Ю.Б. А.В.Быков Фармакоэкономика: оптимальный выбор для формуляров/ Фарматека. 2003; –№3 – С.1029.
3. Дремова Н.Б. Развитие методологии маркетинговых исследований в фармации// Человек и его здоровье.2005. –№1– С.62-76.
4. Королёва Ж.П. Современные гепатопротекторы // Клиническая фармакология лекарственных средств.- 2005 –№2–С.35-37.
5. Усманов У.Х., Зайнутдинов Х.С., Х.М.Комилов. Контент-анализ номенклатуры противовязвенных лекарственных препаратов стран СНГ, зарегистрированных в Республике Узбекистан. В кн.: Вестник КГМА” (част 1). Дни науки КГМА 2019, посвященные 80 – летию КГМА им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, 2019. с. 94-98.
6. Ziyamukhamedova R.M., Zaynutdinov Kh.S., Saidova M.Y. Features of rendering pharmaceutical support at the pharmacies during trading over the counter medicines Global Journal of Medicine and Medical Sciences (GJMMS) Vol. 7 (6). 2019. 472-476.

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ НАА НА ФОНЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Мансурова М.Х., Сулейманов С.Ф.

Бухарский государственный медицинский институт, г. Бухара, Узбекистан

Неспецифический аортоартериит (НАА) – это редкая патология среди сосудистых заболеваний, для которых характерно нарушение кровообращения в различных артериальных бассейнах [5].

Ведущим клиническим синдромом данного заболевания является артериальная гипертензия (АГ), наблюдающаяся примерно у 70% больных. АГ у больных НАА является следствием иммунного воспаления артерий крупного и среднего калибра, способствует ремоделированию сердца и сосудов. Поражение эндотелиального слоя сосудистой стенки при формировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) происходит на самых ранних этапах патогенеза НАА [3].

Известно, что антагонисты кальция и ингибиторы ангиотензин–превращающего фермента (АПФ) обладают вазопротективным действием и вызывают регресс сосудистого ремоделирования (СР) [2]. Эти механизмы лежат в основе противовоспалительных и ангиопротективных эффектов экватора [1, 4].

Цель работы: изучение динамики цитокинового профиля у больных НАА на фоне комбинированной терапии экватором и плавиксом (КТЭП).

Материалы и методы. Мы исследовали 37 больных НАА от 23 до 42 лет. Группа контроля включала 30 здоровых доноров: 12 мужчин и 18 женщин в возрасте от 22 до 38 лет. Все пациенты методом случайной выборки были рандомизированы на две группы: 1–ую составили 19 больных НАА, принимавших экватор в дозе: лизиноприл 10 мг/сутки + амлодипин 5 мг/сутки и плавикс (клопидогрел) 75 мг/сутки; во 2–ую вошли пациенты (18 чел.), терапия которых включала прием экватора в дозе: лизиноприл 10 мг/сутки + амлодипин 5 мг/сутки. Продолжительность терапии составила 6 мес. Все обследованные больные с НАА получали патогенетическую терапию преднизолоном в дозе 40 мг/сутки в соответствии со степенью активности заболевания.

Количественная оценка уровней TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10 в сыворотке крови проводилась с помощью набора реагентов ProCon (ООО "Протеиновый контур", г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты и обсуждение. Оценка влияния экватора и антиагреганта плавикса на показатели цитокинового спектра у больных НАА продемонстрировала их резкие сдвиги. До проведения лечения уровни провоспалительных цитокинов были резко повышены у больных НАА. Они превышали таковые значения контрольной группы в 4–5 и более раза.

После проведения 6-месячной терапии КТЭП у больных НАА отмечалось эффективное снижение всех изученных параметров, а именно TNF- α , IFN β_1 , IL-6, но наиболее значимо это происходило после использования КТЭТ, нежели чем при применении терапии только одного экватора. Использование комбинации экватор+плавикс (КТЭП) сопровождалось угнетением противовоспалительной активности, что проявлялось уменьшением в 3 раза концентрации провоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови у больных НАА (табл. 1).

Таблица 1.
Содержания провоспалительных цитокинов у больных НАА.

| Показатель | Группы обследованных(n=37) | | | |
|---|----------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------------|
| | Контроль | До лечения (n=37) | Терапия экватором (n=18) | Терапия экватор+плавикс (n=19) |
| TNF- α пг/мл | 39,4 \pm 3,6 | 170,4 \pm 9,2*** | 103,1 \pm 10,2*** | 66,3 \pm 5,8*** |
| IL-1 β пг/мл | 36,4 \pm 4,1 | 175,9 \pm 12,3*** | 111,4 \pm 12,2*** | 56,3 \pm 4,5*** |
| IL-6 пг/мл | 17,8 \pm 3,9 | 80,1 \pm 6,2*** | 44,8 \pm 5,1*** | 23,1 \pm 3,8 |
| Примечание: *–p<0,05; **–p<0,01; ***–p<0,001 по сравнению с контролем. | | | | |

У больных НАА с III-IV степенью ЭД применение только экватора на фоне базисной терапии преднизолоном существенно уменьшало гиперпродукцию цитокинов провоспалительного действия, содержание снизилось на 39,5% (p<0,001), IL-1 β на 36,7% (p<0,001), IL-6 на 44,1%. Более значимые изменения уровня провоспалительной цитокинемии были достигнуты в группе больных, получавших терапию КТЭП, содержание TNF- α уменьшилось на 61,1%, IL-1 β - на 68%, IL-6 - на 71,2% в сравнении с показателями до лечения. При оценке влияния комплексной терапии с включением экватора и плавикса на концентрацию цитокинов провоспалительного действия у больных различной длительностью заболевания установлено, что экватор в сравнении с КТЭП обладает меньшей активностью влияния на исследуемые цитокины у больных НАА с анамнезом болезни менее 1 года. Терапия КТЭП у больных этой группы приводила к снижению провоспалительной цитокинемии до уровня контроля, использование только экватора сопровождалось достоверным снижением содержания TNF- α , IL-1 β , IL-6. При длительности анамнеза НАА от 1 до 3 лет только комплексная терапия КТЭП обладала достоверным корригирующим действием на провоспалительную цитокинемию. При этом следует отметить, что нормализации уровня провоспалительных цитокинов у больных этой группы достигнуто не было.

У больных с III-IV степенью тяжести ЭД назначение как экватора, так и КТЭП сопровождалось умеренных характером изменений динамики противовоспалительных цитокинов. Так, после 6 месяцев комбинированной

терапии (КТЭП+преднизолон) содержание IL-4, IL-10 соответственно составляло: $62,1 \pm 3,8$ пг/мл ($p < 0,05$), $27,2 \pm 2,1$ пг/мл ($p < 0,05$) ($p < 0,05$) (табл. 2).

При этом лечение только экватором на фоне приема преднизолона обладало достоверно меньшим корригирующим действием на уровень исследуемых цитокинов. Результативность действия изучаемых препаратов

на уровень IL-4, IL-10 зависела также от длительности течения НАА. При длительности НАА менее 1 года терапия экватором вызывала достоверное

Таблица 2.

Содержание противовоспалительных цитокинов у больных НАА с III-IV степенью ЭД на фоне терапии.

| Показатель | Группы обследованных (n=37) | | | |
|--|-----------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------------|
| | Контроль | До лечения (n=37) | Терапия экватором (n=18) | Терапия экватор+плавикс (n=19) |
| IL-4 пг/мл | $23,2 \pm 4,5$ | $88,8 \pm 4,2^{***}$ | $75,9 \pm 3,6^{***}$ | $62,1 \pm 3,8^{***}$ |
| IL-10 пг/мл | $13,4 \pm 3,6$ | $47,2 \pm 2,3^{***}$ | $38,2 \pm 2,9^{***}$ | $27,2 \pm 2,1^{***}$ |
| Примечание: *— $p < 0,05$; **— $p < 0,01$; ***— $p < 0,001$ по сравнению с контролем. | | | | |

Уменьшение уровня данных цитокинов, КТЭП приводила к нормализации сывороточного спектра цитокинов противовоспалительного действия, при продолжительности заболевания от 1 до 3 лет только комплексная терапия КТЭП достоверно снижала гиперпродукцию IL-4, IL-10 (на 34,2%, 18,3%, соответственно) ($p < 0,001$).

Выводы

Полученные нами данные свидетельствуют о неоспоримых преимуществах антигипертензивной КТЭП у больных НАА, что обусловлено потенцированием их действия. КТЭП+преднизолон приводило к эффективному снижению всего спектра провоспалительных цитокинов, что является благоприятным предиктором от проведенной терапии у больных НАА. Параллельно с этим, мы выявили двукратное уменьшение уровня противовоспалительных цитокинов у больных с НАА.

Литература

1. Аляви А.Л., Сабиржанова З.Т. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии // Рекомендации для терапевтов, кардиологов и врачей общей практики. – Ташкент. – 2008. – 42 с.
2. Вдовиченко В.П., Гончарук В.В., Коршак Т.А., Бронская Г.М. Ингибиторы АПФ: единство в многообразии // Медицинские новости. – 2018. – № 1. – С. 73–76.
3. Курбанов Р.Д., Елисева М.Р., Хамидуллаева Г.А. Современные принципы диагностики и лечения артериальной гипертензии // Пособие для врачей. – Ташкент. – 2007. – 40 с.

4. Машарипов Ш.М., Елисеєва М.Р., Хамидуллаєва Г.А., Зияєва А.В. Динамика активності ангиотензин–превращающего фермента под влиянием амлодипина у больных эссенциальной гипертонией // Журнал теоретической и клинической медицины. 2007. – № 4. – С. 67–71.

5. Покровский А.В., Кунцевич Г.И., Зотиков А.Е. и др. К 100-летию со дня описания наблюдения случая неспецифического аортоартериита, сделанного М. Takayasu // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2009. – № 1. – С. 37–45.

КОМОРБІДНА ПАТОЛОГІЯ: РОЗЛАДИ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ТА ЕНДОКРИННІ ПОРУШЕННЯ

(огляд літератури)

Н.В.Мельниківська, М.Я. Кудря, І.А. Палагіна, Н.В. Устенко, А.Ю. Морозюк, С.Г. Ганненко

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

Коморбідність - це існування у пацієнта двох або більше захворювань та синдромів, які пов'язані між собою патогенетичним механізмом, співпадають за часом, або є наслідком основного захворювання та його лікування. Термін «коморбідність» запропонував американський лікар A.R.Feinstein у 1970 році.

Наявність коморбідних патологій значно впливає на особливості перебігу, діагностику та лікування захворювань. Існування одночасно різних хвороб і патологічних станів, а також вік пацієнта без сумніву модифікують клінічні прояви і перебіг основного захворювання, а характер і тяжкість ускладнень обмежують або ускладнюють лікувально-діагностичний процес. Все це разом знижує якість життя хворого і істотно погіршує подальший прогноз [3].

Проблема коморбідності стає особливо актуальною в умовах демографічного старіння населення. При дослідженні даного питання виявлено, що у 36% пацієнтів віком 50 - 59 років діагностують два - три захворювання, 40,2% старших за 60 років мають чотири - п'ять захворювань, у 65,9% осіб вікової категорії 75 років і старше виявляють більше п'яти захворювань [6].

Окрім старіння населення у появі коморбідних патологічних станів не останню роль відіграє й складна екологічна ситуація, активне використання у побуті різноманітних хімічних засобів, відсутність контролю за вживанням населенням ліків та ін. Все це призводить до порушень метаболічних процесів у печінці, наслідком чого є функціональні, а згодом і морфологічні зміни в організмі.

Згідно з даними ВООЗ понад 2 млрд людей у світі страждають на захворювання печінки, що в 100 разів перевищує поширеність ВІЛ-інфекції [1]. За останні 20 років простежується чітка тенденція до зростання числа захворювань гепатобіліарної системи, особливо в молодому віці. За даними експертів ВООЗ кожна 5-та жінка і кожен 10-й чоловік в Європі страждають на захворювання печінки і жовчовивідних шляхів.

Найбільш поширеною серед захворювань гепатобіліарної системи є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП). За даними різних авторів

поширеність даної патології серед дорослого населення з урахуванням віку, статі, етнічної приналежності, а також ступеня доказовості методів діагностики, що застосовували, варіює від 17 до 46% [7]. При цьому загальносвітова поширеність НАЖХП досягає 25%. Найчастіше НАЖХП виявляється в Південній Америці і на Близькому Сході. Далі розташовані Азія, Сполучені Штати Америки та Європа.

Печінка є найбільшою багатофункціональною залозою організму, яка займає центральне місце в обміні речовин. В ній відбувається більш ніж 500 біохімічних реакцій вуглеводного, жирового і білкового обміну. Вона бере участь в процесах травлення, обміну речовин, кровообігу; контролює стан внутрішнього середовища організму - гомеостаз. У печінці відбувається синтез і розщеплення білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, гормонів. Печінка регулює обмін цукру в крові, виводить з організму токсини, наприклад алкоголь, бере участь у підтримці постійної температури тіла. В зв'язку з цим її пошкодження віддзеркалюється на стані всього організму, насамперед, ендокринної системи.

Встановлено, що при гепатиті в надниркових залозах порушується виведення кетостероїдів, а секреція оксикортикостероїдів збільшується. Змінюється також інактивація в печінці інсуліну, тироксину, естрогенів, що призводить до морфофункціональних змін в ендокринних органах, які виробляють ці гормони. В подальшому може порушуватися функція гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи.

На тлі патології печінки відмічаються й порушення репродуктивної функції. Так, наявність НАЖХП обумовлює зниження рівня тестостерону у чоловічому організмі, що в свою чергу, може впливати на фертильність. Дослідження, які проведені на щурах-самцях, виявили зниження ваги яєчок і рівня тестостерону у сироватці та яєчках тварин з НАЖХП порівняно з показниками контрольних щурів [16;11]. Патологічні зміни яєчок у щурів з НАЖХП включали помітне зменшення кількості і рухливості сперматозоїдів, при цьому кількість апоптичних сперматогенних клітин була значно вищою.

Функціонування печінки впливає на репродуктивну вісь також й через модулювання метаболізму статевих стероїдів та їх транспортування до тканин за допомогою глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ) [22].

При порушенні функціонування печінки знижується швидкість продукції тестостерону, концентрація його загальної та вільної фракції, але одночасно зростає у крові рівень ГЗСГ, регулюючи їх кількість в організмі [13]. При цьому андростендіон, який синтезують надниркові залози, не виводиться із організму у вигляді 17-кетостероїдів, а перетворюється у різних тканинах на естрогени. Підвищення концентрації естрогенів також є фактором стимуляції синтезу ГЗСГ у печінці, що спричиняє зниження рівня вільної та біологічно доступної фракції тестостерону [18].

Експерименти на щурах показали, що за умов ендотоксикозу, який формується при патологічних станах печінки, в сім'яниках тварин розвивається прогресуюча атрофія клітин Лейдіга та помірне зниження сперматогенезу. Такі зміни у поєднанні із гіпертрофією ацидофільних клітин аденогіпофіза

спричиняють дисбаланс гонадної вісі у вигляді високих концентрацій фолікул- і лютеїнстимулюючих гормонів та пролактину, й різкого зниження рівня тестостерону [4]. Дефіцит фізіологічно активного тестостерону сприяє виникненню атрофії яєчок. Дослідження останніх років підтверджують той факт, що при цирозі печінки незалежно від його етіології (вірусної або токсичної), розвивається гіпогонадізм та відбувається фемінізація чоловічого організму, причому ступінь їх виразності має позитивний кореляційний зв'язок з тяжкістю печінкової недостатності [18]. Проте патогенез гіпогонадізму пацієнтів з цирозом печінки на сьогодні недостатньо вивчений, з'ясовано лише наявність двох складових – статевої та гіпоталамо-гіпофізарної [4].

При дослідженні морфометричних показників тканини яєчок [12] виявлено, що їхня атрофія і фіброз були найбільш вираженими у чоловіків з цирозом печінки ($p < 0,005$) та НАЖХП ($p < 0,01$), у порівнянні з пацієнтами без патології гепатобіліарної системи.

Традиційно НАЖХП розглядається в тісному етіопатогенетичному зв'язку з абдомінальним ожирінням, цукровим діабетом 2-го типу, атерогенною дисліпідемією, об'єднаних поняттям метаболічного синдрому. Проте все більше дослідників звертають увагу на інші можливі причини розвитку НАЖХП, зокрема синдром гіпотиреозу - захворювання, яке зумовлене недостатньою секрецією тиреоїдних гормонів щитовидною залозою [20;17].

Основною функцією щитовидної залози (ЩЗ) є утворення гормонів: трийодтироніну (зазвичай позначається як Т3) та тетраіодтироніну (він же тироксин - Т4). У крові більша частина гормонів ЩЗ знаходиться в зв'язаному з білками стані і не є активною. Вся "робота" здійснюється тільки гормонами, не пов'язаними з білками (так званою вільною фракцією гормонів, які позначають FT3 і FT4)[8]. Йодовмісні гормони ЩЗ виконують в організмі багато функцій, серед яких:

- посилення всіх видів обміну (білкового, ліпідного, вуглеводного, мінерального);

- підвищення основного обміну і посилення енергоутворення в організмі;

- участь у функціонуванні системи гемостазу у вигляді підвищення фібринолітичної активності крові за рахунок зниження утворення факторів згортання; пригнічення функціональних властивостей тромбоцитів - адгезію і агрегацію - внаслідок зміни в них метаболізму простагландинів і циклічних нуклеотидів;

- вплив на діяльність органів, віддзеркаленням чого є збільшення частоти серцевих скорочень та дихальних рухів;

- участь в процесі транскрипції і трансляції, тобто у диференціюванні клітин і синтезі білків та ін.

Сумарний комплекс впливів тиреоїдних гормонів на рівні клітини зводиться до таких проявів:

- швидкий транспорт амінокислот через клітинну мембрану;

- підвищення активності Na, K-АТФ-ази;

–зміна активності ряду ферментів цитозолі (ферменти ліпогенезу) і мітохондрій;

–підвищення чутливості клітини до інших гормонів (катехоламінів, інсуліну, глюкокортикоїдів, гормонів росту).

На рівні цілісного організму це проявляється посиленням обміну вуглеводів, жирів, а за їх нестачі - й білків. При цьому збільшується споживання організмом кисню та виділення вуглекислого газу.

Враховуючи функції тиреоїдних гормонів цілком логічним є припущення щодо їх певної ролі у патогенезі НАЖХП і неалкогольного стеатогепатиту (НСГ) [13].

Проведений метааналіз, який включав 13 досліджень за участі 37 000 пацієнтів, виявив, що первинний субклінічний і явний гіпотиреоз були пов'язані з підвищенням поширеності НАЖХП [21].

До аналогічних висновків прийшли автори й іншого великомасштабного дослідження: як субклінічний, так і явний гіпотиреоз були незалежно пов'язані з підвищеним ризиком розвитку НАЖХП [13].

26 когортних досліджень, проведених у 2018 р., із залученням 61 548 осіб, підтвердили, що за наявності НАЖХП рівень тиреотропного гормону (ТТГ) у хворих значно вищий, ніж за її відсутності. Тобто гіпотиреоз пов'язаний з підвищенням поширеності НАЖХП [10].

Інші автори наводять інформацію, яка отримана на основі проведених за останнє десятиліття кількох досліджень потенційного зв'язку між первинним (субклінічним і явним) гіпотиреозом і ризиком розвитку НАЖХП [19]. Автори стверджують, що така асоціація може бути обумовлена специфічним впливом тиреоїдних гормонів на печінку. Наприклад, FT3 і FT4 приймають участь в регулюванні ліпідного обміну в печінці за допомогою декількох механізмів, включаючи β -рецептор тиреоїдного гормону. При виникненні гіпотиреозу знижена активність печінкових ліпаз може сприяти розвитку та прогресуванню НАЖХП за рахунок зменшення кліренсу печінкових триацилгліцеролів.

З іншого боку, вплив метаболічних процесів в організмі, які забезпечує печінка, на функціонування ЩЗ очевидний. Так, печінка приймає участь в процесах метаболізму, транспорту, зберігання і екскреції тиреоїдних гормонів. Крім центральної ролі в дейодуванні тиреоїдних гормонів з утворенням їх більш активних і інактивованих форм, печінка виконує специфічні функції, пов'язані з транспортом і метаболізмом тиреоїдних гормонів. Отже, реалізація ефектів тиреоїдних гормонів залежить від функцій печінки. Роль печінки в метаболізмі гормонів ЩЗ обумовлена ще й тим, що в гепатоцитах відбувається утворення білків-переносників гормонів ЩЗ. В нормальних умовах більш ніж 99,95 % присутнього в крові Т4 і більш ніж 99,5 % Т3 пов'язано саме з білками плазми. Роль цих білків в організмі доволі значна. Вони зв'язують надмірну кількість тиреоїдних гормонів, обмежуючи в жорстких межах фракцію вільних гормонів, і тим самим, з одного боку, попереджають їх втрату через систему виділення (печінка і нирки), а з іншого - регулюють швидкість доставки тиреоїдних гормонів на периферію, де вони проявляють основну метаболічну дію. [2]

Серед пацієнтів з хронічним гепатитом, зумовленим первинним біліарним цирозом або з хронічним аутоімунним гепатитом, відзначається підвищена частота виникнення аутоімунних захворювань [1]. Аутоімунний гіпотиреоз діагностується у 10-25 % пацієнтів з первинним біліарним цирозом. Порушення функції ЩЗ можуть передувати встановленню діагнозу первинного біліарного цирозу або розвиватися після цього.

Дисфункції ЩЗ у вигляді явного або субклінічного гіпотиреозу широко поширені серед пацієнтів з НАЖХП та неалкогольним стеатогепатитом [13; 23; 9]. Інші дослідження щодо взаємозв'язку між функцією ЩЗ і НАЖХП серед еутиреоїдних пацієнтів виявили суперечливі результати. Отримані дані свідчать про те, що високий рівень Т3 значною мірою пов'язаний з наявністю НАЖХП серед пацієнтів середнього віку. При цьому негативна кореляція між сироватковим рівнем Т4 і хворобою печінки спостерігалася лише у жінок в періоді менопаузи [14].

Отже, проведений аналіз літератури свідчить про необхідність мультидисциплінарного підходу до пацієнтів з коморбідною патологією, додатковим ретельним обстеженням з метою ранньої діагностики і своєчасної корекції супутньої патології. За умов коморбідної патології неминуча й поліпрагмазія. При вживанні 10 та більше лікарських засобів ризик небажаного явища їх негативної взаємодії складає 100 %. В зв'язку з цим, розробка ефективних комбінованих засобів фармакотерапії пацієнтів з коморбідним станом є актуальним завданням сучасної охорони здоров'я. Лікування в таких випадках підбирається завжди індивідуально, що дозволяє оптимізувати фармакотерапію і знизити соціальні ризики розвитку ускладнень [5].

Висновки

1. Коморбідна патологія є нагальною проблемою сучасної медицини, що потребує серйозного ставлення та мультидисциплінарного підходу до таких пацієнтів.
2. Одним із шляхів вирішення питання терапії коморбідної патології є створення комбінованих засобів, які б одночасно впливали як на первинне захворювання, так й на ті, що пов'язані з ним.

Література

1. Варданян, Г. Д. Взаимосвязь между поражениями щитовидной железы и печени (обзор литературы) [Электронный ресурс] / Г. Д. Варданян, А. В. Калантарян. // Медицинский Вестник Эрбуну. – 2012. – № 1. – Режим доступа : <http://www.med-practic.com/rus/147/18796>.
2. Галеєва, З. М. Современные представления о влиянии HCV-инфекции на состояние щитовидной железы [Текст] / З. М. Галеєва, О. И. Колчманова // Практик. медицина. – 2012. – № 3. – С. 37-40.
3. Екушева, Е. В. Пожилой пациент с коморбидной патологией в практике кардиолога [Текст] / Е.В.Екушева // Медицинское обозрение. - 2018. - № 11. - С. 26-29.
4. Калашникова, С. А. Гормональная дисрегуляция как компонент хронического эндотоксикоза [Текст] : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : **14.00.15, 14.00.16** / Калашникова Светлана Александрова ; **Рос. гос. мед. ун-т** . – М., 2009. – 47 с.

5. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения [Электронный ресурс] / Р. Г. Оганов, В. И. Симаненков, И. Г. Бакулин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2019. - Т.18, № 1. - С. 5-66. Режим доступа : <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
6. Коморбидный пациент: этапы формирования, факторы риска и тактика ведения [Электронный ресурс] / Г. В. Губанова, Ю. Н. Беляева, Г.Н. Шеметова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23986>.
7. Щелоченков, С. В., Джулай Г. С. Первичный (послеоперационный) гипотиреоз и формирование неалкогольной жировой болезни печени у женщин // Эффективная фармакотерапия. 2019.- Т. 15, № 36. - С. 38–44.
8. Agrawal, N. K. (ed.) Thyroid Hormones [Электронный ресурс] – 2012, Р. 396. - Режим доступа : [http:// library.umac.mo/ebooks/b28356354.pdf](http://library.umac.mo/ebooks/b28356354.pdf).
9. Association Between Primary Hypothyroidism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. [Электронный ресурс] / A. Mantovani, F. Nascimbeni, A. Lonardo [et al.] // *Thyroid*. – 2018. – № 10. – P. 1270-1284. – Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21521285>
10. Association of non-alcoholic fatty liver disease with thyroid function: a systematic review and meta-analysis [Text] / Z. Guo, M.Li, B. Han, X. Qi // *Dig. Liver Dis.* - 2018. - Vol. 50.- № 11. - P. 1153–1162.
11. Beneficial effect of apple vinegar on reproductive parameters in male rat model of non-alcoholic fatty liver disease [Электронный ресурс] / F. Mohammadghasemi, M. Abbasi, K. Rudkhaneei, M. Aghajany-Nasab // *Andrologia*. – 2018. – 50(8). – Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29923211>.
12. Changes in germinal tissue and Leydig cells correlated with ethanol consumption in males with and without liver disease [Text] / PJ Karhunen, A. Penttilä, K. Liesto [et al.] // *Arch Toxicol Suppl.* - 1984 . - №. - 7. - P. 155-158.
13. Eshraghian , A. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review / A. Eshraghian, A. Hamidian Jahromi // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – № 7(25). – P. 8102-8109.
14. Free triiodothyronine levels are positively associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid middle-aged subjects [Электронный ресурс] / G. Liu, X. Zheng, L. Guan [et al.] // *Endocr Res.* – 2015. – № 40(4) –P. 188-193. – Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25531861>
15. Hypogonadism is not related to the etiology of liver cirrhosis [Text] / S. Kaymakoglu, Y. Okten, G. Cakaloglu [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 1995. – № 30 (6).– P. 745-750.
16. Impairment of reproductive function in a male rat model of non-alcoholic fatty liver disease and beneficial effect of N-3 fatty acid supplementation [Электронный ресурс] / Y. Li, L. Liu, B. Wang [et al.] // *Toxicol Lett.* – 2013. - № 222(2). – P. 224-232. – Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747427>.
17. Low free triiodothyronine is associated with advanced fibrosis in patients at high risk for nonalcoholic steatohepatitis [Text] / P. Manka, L. Bechmann, J. Best [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* 2019. - Vol. 64, № 8. - P. 2351–2358.
18. Male hypogonadism in cirrhosis and after liver transplantation [Text] / C. Foresta, M. Schipilliti [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2008. – № 31. – P. 470-478.
19. Mantovani, A. Thyroid dysfunction and nonalcoholic fatty liver disease: we need new larger and well-designed longitudinal studies [Электронный ресурс] / A. Mantovani, G. Grani // *Dig Dis Sci.*- 2018. - 63(7). - P. 1970-1976. - Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29675665?report=abstract>.

20. Pathogenesis of hypothyroidism-induced NAFLD: Evidence for a distinct disease entity? [Text] / A. Lonardo, S. Ballestri, A. Mantovani [et al.] // *Dig. Liver Dis.* 2019. - Vol. 51. - № 4. - P. 462 – 470.
 21. Relationship between hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis [Text] / W. He, X. An, L. Li [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. - 2017. - Vol. 8. ID 335.
 22. Reproductive Endocrinology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease [Электронный ресурс] / M. Grossmann, ME Wierman, P Angus, DJ Handelsman. // *Endocr Rev.* – 2018. – №10. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30500887>.
 23. Subclinical and clinical hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study of a random population sample aged 18 to 65 years [Электронный ресурс] / U. Ludwig, D. Holzner, C. Denzer [et al.] // *BMC Endocr. Disord.* – 2015. –Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26276551>.
-

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ РАСТОРОПШИ В ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Месникова И.Л., Хурса Р.В.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск,
Республика Беларусь

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – самостоятельное заболевание, связанное с жировой дистрофией печеночных клеток. Это заболевание является важной медико-социальной проблемой вследствие его распространенности и возможности трансформации в гепатит с исходом в цирроз печени. Так в разных странах в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности и метода диагностики частота этого заболевания среди взрослого населения составляет 17 - 46 %. Несмотря на в целом благоприятное течение, связанное с возможностью обратного развития морфологических изменений (стеатоз печени), оно может сопровождаться воспалительной реакцией с повреждением мембран, некрозом клеток (стеатогепатит) и даже фиброзом и циррозом печени (около 3 %) [3, 11, 12].

С развитием НАЖБП ассоциируется целый ряд нарушений липидного обмена, в первую очередь, гиперлипидемия, которая диагностируется у 20-80 % пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа (СД) [4]. НАЖБП чаще всего наблюдается у лиц с ожирением, но встречается и у 7 % лиц с нормальной массой тела, в основном у женщин молодого возраста, причем иногда – с прогрессирующим течением болезни при нормальном уровне печеночных ферментов в сыворотке крови [4].

НАЖБП чаще всего имеет клинически бессимптомное течение, однако среди возможных жалоб пациентов могут быть общая слабость, боли и дискомфорт в области правого подреберья, тошнота, сниженный аппетит, изредка – кожный зуд и др.

Диагноз базируется на совокупности клинических данных, наличия факторов риска НАЖБП (ожирение, СД), учета результатов лабораторных и инструментальных исследований. Биохимические изменения при НАЖБП носят неспецифический характер, т.к. могут встречаться при других заболеваниях печени. Это требует дифференциальной диагностики с гепатитами другой этиологии, с алкогольной болезнью печени и, следовательно, проведения соответствующих обследований [1].

Лечение НАЖБП заключается в нормализации образа жизни, постепенном снижении массы тела, достигаемым изменением питания и включением адекватных физических нагрузок, в коррекции нарушений углеводного и жирового обменов, а также в использовании так называемых «гепатопротекторов» – разнородной группы средств, благотворно влияющих на печеночный метаболизм.

Однако, лечение хронических заболеваний, к которым относится НАЖБП,

должно подразумевать не только улучшение традиционных клинико-биохимических показателей, но и таких показателей здоровья, как качество жизни (КЖ), состояние неспецифической адаптации организма.

Повышенный медицинский интерес к КЖ объясняется тем, что это интегральная характеристика физического, психического, эмоционального и социального функционирования пациента. Поэтому показатели КЖ могут быть использованы для сравнения эффективности различных методов терапии и при оценке индивидуальной динамики заболевания в процессе лечения [7].

Оценка адаптационных возможностей организма также является одной из важных характеристик здоровья. Развитие и поддержание в организме гармоничного состояния адаптации помогает смягчить действие неблагоприятных факторов на организм в целом [2].

Однако КЖ и особенно, показатели неспецифической адаптации редко используются как оценочные критерии эффективности лечения НАЖБП, хотя несомненно имеют большой потенциал в данном аспекте при амбулаторном лечении хронической патологии [6, 9, 10].

В настоящее время единые стандарты медикаментозного лечения пациентов с НАЖБП не разработаны [3]. Фармакотерапия НАЖБП, прежде всего, направлена на предотвращение развития и прогрессирования фиброза печени. В многочисленных исследованиях показано, что при НАЖБП применение антиоксидантов, цитопротекторов и инсулинсенситайзеров сопровождается антифибротическим действием, данные других исследований не подтверждают эффективность такой терапии при неалкогольном стеатогепатите [13].

В этом отношении интересны препараты из сухого экстракта плодов расторопши пятнистой (*Silybum marianum*), применяющиеся в медицине со времен Гиппократов и не утратившие своего значения до нашего времени.

Самым действенным компонентом, находящимся в препаратах из расторопши, является силимарин, представляющий собой природный комплекс флавоноидных веществ – силибина, силикристина, силидианина, таксифолина и др., – и оказывающий антиоксидантное, противовоспалительное, антифибротическое и мембраностабилизирующее действие, препятствующий дальнейшему разрушению клеточных структур. В поврежденных гепатоцитах действующие вещества флавоноидов стимулируют синтез структурных и функциональных белков и фосфолипидов (за счет специфической стимуляции РНК-полимеразы А).

Противовоспалительное действие активных компонентов расторопши обусловлено способностью угнетать энзимы, продуцирующие медиаторы воспаления: провоспалительные лейкотриены (В4) и циклооксигеназы — PGE2. Кроме этого, они стабилизируют мембрану тучных клеток, блокируют активацию ядерных факторов, в основном NF-κB, который регулирует продукцию интерлейкинов ИЛ-1 и ИЛ-6, фактора некроза опухоли, лимфотоксина, колониестимулирующих факторов, простагландинов, интерферонов и других цитокинов, играющих большую роль в воспалении и

коллагенообразовании [16].

Важное свойство силимарина, наиболее активным компонентом которого является силибинин, – стимуляция роста полимеразы А, активности РНК-полимеразы и синтеза белков, что сопровождается ускорением регенерации гепатоцитов [14]. Силимарин известен также как единственное противоядие при отравлениях бледной поганкой.

Определенные «гепатопротективные» свойства обнаруживают и другие метаболические средства, участвующие в биохимических реакциях организма: адеметионин, тиотриазолин, милдронат, витамины Е и группы В, липоевая кислота, эссенциальные фосфолипиды, глицирризиновая кислота и др.

Такие лекарственные средства на основе расторопши, как Карсил, Легалон и др. давно применяются в клинической практике с хорошим эффектом, а в последние годы возрастает и набирает популярность тенденция к использованию комбинированных препаратов, в т.ч. содержащих компоненты расторопши и разные метаболические вещества, полезные для функционирования печени: фосфоглив, фосфонциале, гепатрин и др.

На фармацевтическом рынке Беларуси в последние годы появился отечественный препарат на основе расторопши – Гепатолек, в состав которого входят экстракт сухой плодов расторопши пятнистой, липоид С, витамин Е и селенметионин.

Комплексная клиническая оценка эффективности Гепатолека при лечении пациентов с НАЖБП, включая его влияние на такие важные параметры жизнедеятельности организма как КЖ и состояние адаптации, ранее не проводилась. Однако изучение этих интегральных показателей здоровья и возможности коррекции их нарушений в амбулаторных условиях у пациентов с НАЖБП, учитывая его длительное (многолетнее) течение с возможным развитием стеатогепатита и исхода в цирроз печени, является актуальным, социально и экономически значимым направлением исследований.

Целью исследования явилась комплексная оценка клинической эффективности (влияние на субъективные проявления болезни, биохимические параметры крови, качество жизни и состояние адаптации организма) препаратов расторопши пятнистой (Карсила и Гепатолека) в лечении пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

Материалы и методы. В амбулаторных условиях на базе ряда поликлиник г. Минска проведено открытое проспективное исследование в двух группах пациентов с НАЖБП.

Критерии включения:

- Пациенты (мужчины и женщины) в возрасте до 65 лет, с верифицированным диагнозом НАЖБП.
- Информированное согласие пациента.

Критерии не включения:

- алкогольное поражение печени по опроснику AUDIT (более 8 баллов);
- вирусные гепатиты;
- беременность и лактация;

- наличие признаков острой или обострения хронической бактериальной инфекции;

- хронические неинфекционные заболевания в стадии декомпенсации или требующие постоянного приема нескольких препаратов (более 3-х) или гепатотоксичных лекарственных средств;

- непереносимость ингредиентов препарата в анамнезе.

Критерии исключения из исследования:

- желание пациента;

- нарушение пациентом протокола обследования;

- появление нежелательных эффектов, плохая переносимость препарата и др. медицинские показания для прекращения лечения.

В исследование было включено 105 пациентов с НАЖБП, в т.ч. 60 пациентов, которым был назначен Гепатолек (Лекфарм, РБ) – группа 1; 45 пациентов, получавших Карсил (Софарма АО, Болгария) – группа 2. Препараты назначались в средних рекомендуемых терапевтических дозах, продолжительность лечения составила 8 недель.

Завершили исследование 58 пациентов из группы 1 и 36 – из группы 2. Выбывшие пациенты не выполнили протокол исследования по разным причинам.

У всех пациентов до начала лечения был собран анамнез с использованием опросника AUDIT, проведено физикальное обследование. Трижды за период наблюдения (исходно, через 1 мес. и в конце – через 8 нед.) проводились:

- общеклинические лабораторные исследования;

- исследование качества жизни (КЖ) с использованием русской версии общего опросника RAND-36 [5]. Результаты представляются в баллах от 0 до 100, более высокий балл соответствует лучшему состоянию здоровья;

- скрининговая оценка иммунно-эндокринного звена адаптации (по Л.Х. Гаркави с соавт.) качественно: нормальная адаптация («здоровье»), срыв адаптации («болезнь») или донозологическое состояние («предболезнь») [2];

- скрининговая оценка нервно-психического звена адаптации (по И.Н. Гурвичу) в баллах и качественно: нормальная адаптация («здоровье»), срыв адаптации («болезнь») или донозологическое состояние («предболезнь») [8].

Кроме того, пациенты еженедельно заполняли дневник самочувствия по специально разработанному образцу, в котором оценивалась выраженность субъективных симптомов со стороны органов пищеварения с полуколичественной оценкой от 0 баллов (нет жалоб) до 3 баллов (сильно выражены, постоянные).

В конце наблюдения оценивались эффективность (хороший эффект, удовлетворительный эффект, без эффекта) и безопасность лечения как пациентом (самочувствие и общее восприятие лечения), так и врачом по результатам традиционного клинического наблюдения (наличие жалоб, динамика биохимических показателей) и с учетом динамики показателей адаптации и КЖ.

Количественные величины представлялись в виде средних значений и стандартных ошибок ($M \pm m$) или, при распределениях, отличных от нормального, в виде медианы и квартилей (нижних и верхних) – Me (25%; 75%). Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента, критериям Манна-Уитни и Вилкоксона. Различие между параметрами считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Клиническая характеристика пациентов с НАЖБП обеих групп представлена в таблице 1. Группы были сопоставимы по поло-возрастному составу: 48,3 % (28 чел.) и 51,7 % (30 чел.) мужчин и женщин соответственно в группе 1; 47,2% (17 чел.) и 52,8% (19 чел.) – в группе 2; средний возраст – $52,1 \pm 2,5$ года и $55,2 \pm 2,5$ лет в группах 1 и 2 соответственно. Длительность НАЖБП с момента установления диагноза в группе 1 была больше. Пациенты обеих групп имели повышенный средний индекс массы тела (ИМТ), большинство из них отмечали у себя низкую физическую активность, не курили, не злоупотребляли кофе, поваренной солью и жидкостью.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с НАЖБП обеих групп,
 $M \pm m$ или Me (25%; 75%)

| Показатель | Группа 1, n=58 | Группа 2, n=36 |
|--|------------------|----------------|
| Пол % (абс): | | |
| • женский | 51,7% (30) | 52,8% (19) |
| • мужской | 48,3% (28) | 47,2% (17) |
| Возраст, лет | $52,1 \pm 2,5$ | $55,2 \pm 2,5$ |
| ИМТ, кг/м ² | $30,76 \pm 0,79$ | $30,0 \pm 0,8$ |
| Курение, % (абс.) | 10,3 % (6) | 30,6% (11) |
| Низкая физическая активность, % (абс.) | 89,6 % (52) | 94,4% (34) |

В обеих группах преобладали работающие лица, преимущественно умственного труда. Большинство работающих пациентов группы 1 и 2 отметили такие неблагоприятные производственные факторы, как чрезмерное психоэмоциональное напряжение, командировки, работу в ночную смену – 76,3 % (29 чел.) и 41,7% (15 чел.) соответственно.

У всех пациентов обеих групп наблюдалась полиморбидность патологии. В обеих группах чаще всего встречалось сочетание с АГ или/и с ИБС: группе 1 – у 89,6 % (26 чел.) и у 24,1 % (7 чел.) соответственно, в группе 2 – у 58,3 % (21 чел.) и у 80,6% (29 чел.) соответственно. Среди прочих заболеваний (в стадии ремиссии на момент исследования) отмечены патология желудочно-кишечного тракта (хронический холецистит, хронический гастрит, синдром раздраженной кишки, пептическая язва желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе и др.), первичный остеоартроз и остеохондроз позвоночника и прочие заболевания костно-суставной системы, сахарный диабет, гипотиреоз и др.

До начала исследования эпизодическое лечение разными лекарственными средствами (эссенциале, препараты расторопши, урсодезоксихолевая кислота, гептрал, ЛИВ-52) отмечали 17 пациентов (58,6%) группы 1 и 19 пациентов (52,8%) группы 2.

Выраженных клинических проявлений НАЖБП (диспепсических симптомов, болей или дискомфорта в правом подреберье и др.), что соответствовало бы интенсивности 3 балла, не было ни у одного из пациентов. В основном эти признаки были либо слабо выраженными, что соответствовало 1 баллу, либо умеренными – 2 балла (табл.2).

До начала лечения в группе 1 клинические проявления чаще встречались и были более выраженными по сравнению с группой 2. К концу наблюдения произошла значимая ($p < 0,05$) положительная динамика жалоб, как по выраженности признака, так и по числу пациентов, имевших жалобы, в обеих группах.

Таблица 2

Распространенность и выраженность клинических проявлений НАЖБП в начале и в конце наблюдения, $M \pm m$

| Клинический признак | Группа 1 | | Группа 2 | |
|--------------------------------|---|---|--|---|
| | До лечения, % (абс.), ср.интенсивность, баллы | В конце % (абс.), ср.интенсивность, баллы | До лечения % (абс.), ср.интенсивность, баллы | В конце % (абс.), ср.интенсивность, баллы |
| Дискомфорт в правом подреберье | 41,4% (24), 1,5 ± 0,15 | 6,8 % (4)*, 1,3 ± 0,05* | 80,6% (29), 1,2 ± 0,05 | 11,1% (4) *, 1 ± 0,12 |
| Горечь во рту | 27,6% (16), 1,6 ± 0,09 | 13,8% (8),* 1,25 ± 0,09* | 13,9 % (5), 1 ± 0,09 | 5,6% (2),* 1 ± 0,07 |
| Кишечный дискомфорт | 34,5% (20), 1,3 ± 0,09 | 10,3% (6),* 1 ± 0,01 | 13,9 % (5), 1 ± 0,08 | 0* |
| Склонность к поносам | 27,6 % (16), 1,6 ± 0,09 | 6,9 % (4),* 1,5 ± 0,13 | 13,9 % (5,0), 1 ± 0,11 | 0* |
| Боли в верхней половине живота | 44,80% (26), 1,8 ± 0,12 | 20,7 % (12)*, 1,67 ± 0,09 | 8,3% (3), 1,2 ± 0,12 | 11,1 % (4), 1 ± 0,19 |

Примечание -* - $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением в группе.

В целом через два месяца наблюдения подавляющее большинство пациентов обеих групп отметило улучшение общего самочувствия.

Общие анализы крови и мочи пациентов до и после лечения находились в пределах нормы.

Исходные биохимические показатели пациентов с НАЖБП обеих групп характеризовались небольшим повышением уровня холестерина и его атерогенной фракции (липопротеинов низкой плотности – ХЛНП) и триглицеридов, а также ферментов цитолиза – АЛТ, АСТ и ферментов, указывающих на холестаза, ГГТ и ЩФ (табл.3).

Исходно в группе 1 статистически значимо был выше уровень ГГТ и АЛТ, который незначительно превышал норму в обеих группах, и ниже – билирубина и ХЛНП, по сравнению с группой 2.

К концу периода наблюдения в обеих группах отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение активности ферментов АЛТ и АСТ, а также уровня ЩФ и билирубина в группе 1, что указывает на улучшение функционального состояния печени, а также и холестерина – в группе 2, что является позитивным фактом относительно имеющейся у пациентов сопутствующей патологии (АГ, ИБС).

Таблица 3

Основные биохимические показатели крови в группах наблюдения
исходно и в конце наблюдения, Me (25%-75%)

| Показатели | Группа 1 | | Группа 2 | |
|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | В начале | В конце | В начале | В конце |
| Холестерин, ммоль/л | 6,4 (5,7; 7,1) | 6,3 (5,2; 7,1) | 6,9 (5,9; 7,6) | 6,5 (5,3; 7,2)* |
| Билирубин, мкмоль/л | 12,3 (8,9; 12,3) | 8,8 (7,3; 12,3)* | 17,0 (13,5; 25,5) | 13,0 (11,2; 18,0) |
| ЩФ, Ед/л | 91,3 (73,0; 97,0) | 79,5 (65,3; 90,6)* | 95,1 (71,0; 122,1) | 88,7 (62,0; 112,0) |
| ГГТ, Ед/л | 92,1 (30,0; 112,0) | 41,9 (28,0; 76,0) | 41,5 (34,0; 88,0) | 36,0 (22,0; 89,7) |
| АСТ, Ед/л | 45,1 (23,0; 54,5) | 29,1 (20,2; 34,9)* | 38,1 (26,5; 55,5) | 28,0 (24,1; 39,0)* |
| АЛТ, Ед/л | 59,7 (29,0; 76,9) | 33,4 (24,0; 50,8)* | 47,0 (22,7; 70,5) | 34,0 (20,0; 48,6)* |
| Триглицериды, ммоль/л | 2,2 (1,5; 3,1) | 2,4 (1,7; 3,6) | 2,5 (2,0; 7,4) | 2,3 (1,9; 2,8) |
| ХЛВП, ммоль/л | 1,3 (1,2; 1,6) | 1,25 (1,1; 1,5) | 1,3 (1,2; 1,5) | 1,4 (1,2; 1,4) |
| ХЛНП, ммоль/л | 4,4 (3,8; 4,7) | 4,27 (3,2; 4,9) | 5,3 (3,8; 6,2) | 3,6 (3,6; 5,0) |

Примечание - * - $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением в группе.

Показатели КЖ пациентов обеих групп исходно различались по шкалам, указывающим на неблагополучие в психоэмоциональной сфере – EF (энергичность/усталость), EW (эмоциональное самочувствие) и шкале общего восприятия здоровья (GH), $p < 0,05$. В таблице 4 представлены параметры КЖ в динамике лечения (исходно и в конце периода наблюдения).

Таблица 4

Качество жизни в группах наблюдения в динамике, баллы,
M \pm m или Me (25%; 75%)

| Шкала КЖ | Группа 1 | | Группа 2 | |
|----------|------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| | Исходно | В конце наблюдения | Исходно | В конце наблюдения |
| RF | 75,0 (5,0; 90,0) | 80,0 (60,0; 95,0) | 87,5 (80,0; 95,0) | 90,0 (75,0; 95,0) |
| RP | 50,0 (0; 75,0) | 75,0 (25,0; 100,0)* | 62,5 (25,0; 100,0) | 75,0 (37,5; 100,0) |
| RE | 66,6 (0; 100,0) | 66,7 (66,6; 100,0)* | 83,5 (16,5; 100,0) | 83,5 (33,0; 100,0) |
| EF | 45,3 \pm 2,7* | 52,4 \pm 2,7* | 58,4 \pm 4,0 | 68,7 \pm 3,9*** |

| | | | | |
|----|-------------------|---------------------|-------------------|---------------------|
| EW | 57,1 ± 2,7* | 62,8 ± 2,3* | 67,2 ± 4,0 | 73,2 ± 3,5* |
| SF | 67,2 ± 4,0 | 75,0 (65,0; 100,0)* | 69,0 (62,5; 87,5) | 83,5 (68,7; 100,0) |
| BP | 67,5 (45,0; 77,5) | 67,5 (62,5; 100,0)* | 72,5 (56,0; 95,0) | 83,7 (62,6; 100,0)* |
| GH | 46,5 ± 2,2 | 50,0 (45,0; 65,0)* | 59,1 ± 2,8 | 64,5 ± 3,0* |
| HH | 50,0 (25,0; 50,0) | 50,0 (50,0; 75,0)* | 37,5 (25,0; 50,0) | 50,0 (37,5; 75,0)* |

Примечание -* - различия показателей КЖ при сравнении с исходным, $p < 0,05$;

** - различия показателей КЖ между группами наблюдения, $p < 0,05$.

К концу наблюдения в группе 1 произошло значимое улучшение ($p < 0,05$) по всем шкалам, за исключением шкалы PF (физическая активность).

В группе 2 также произошла статистически значимая положительная динамика КЖ ($p < 0,05$) по большинству шкал: EF (энергичность/усталость), EW (эмоциональное самочувствие), BP (телесная боль), общее восприятие здоровья (GH) и HH (сравнение с предыдущим годом).

Исследование состояния нервно-психической составляющей адаптации по шкале И.Н.Гурвича исходно показало, что группы были сопоставимы по наличию проблем в этой сфере у подавляющего большинства пациентов с НАЖБП. Так до лечения, нормальное состояние адаптации, соответствующее «здоровью», в группе 1 имели только 6,9 % (4 чел.), в группе 2 – 11,1 % (4 чел.). Средний балл составил 29 (21; 37) в группе 1 и 30 (14; 40) – в группе 2, причем он значительно превышал норму (до 12 баллов). В процессе лечения показатели нервно-психической адаптации улучшались от осмотра к осмотру в обеих группах. К концу лечения в группе 1 средний балл снизился до 24,8 (17; 31,0), а в группе 2 – до 21,0 (12,0; 36,0) ($p < 0,05$ с исходным), рис.1.

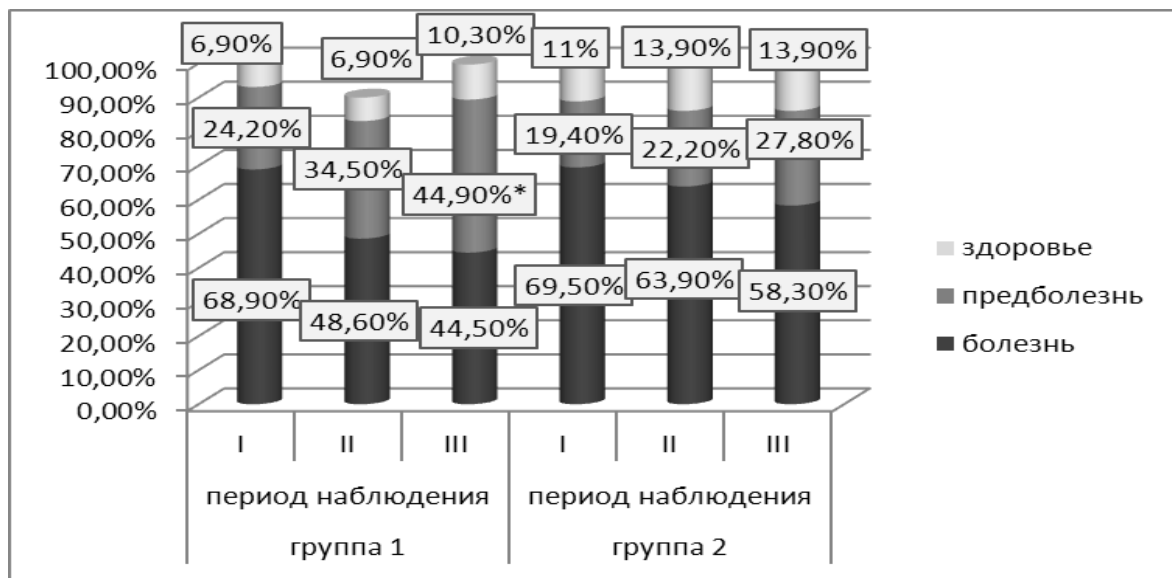


Рисунок 1 – Динамика состояний нервно-психической адаптации по И.Н. Гурвичу в процессе наблюдения: исходно (I), через 1 мес. (II) и в конце наблюдения (III), доля лиц, %
Примечание -* - $p < 0,05$ при сравнении с исходным в своей группе.

Аналогичный результат был получен и по иммунно-эндокринному звену адаптации, определенному скрининговым методом Л.Х.Гаркави. В начале наблюдения ни у кого из пациентов группы 1 состояние иммунно-

эндокринного звена адаптации не оценивалось как «здоровье», а в группе 2 определялось только у 33,3% (12 чел.).

К концу лечения в группе 1 статистически значимо ($p < 0,05$) увеличилась доля лиц с состоянием иммунно-эндокринной адаптации «здоровье» (31%) за счет уменьшения доли пациентов с напряжением адаптации, соответствующим «предболезни» (58,6%). Аналогичные изменения произошли и в группе 2: увеличилась доля лиц с состоянием «здоровье» (63,9%) за счет снижения доли лиц с состоянием адаптации, относящемуся к «болезни» (13,9%) и «предболезни» (22,2%), $p < 0,05$ (рис.2).

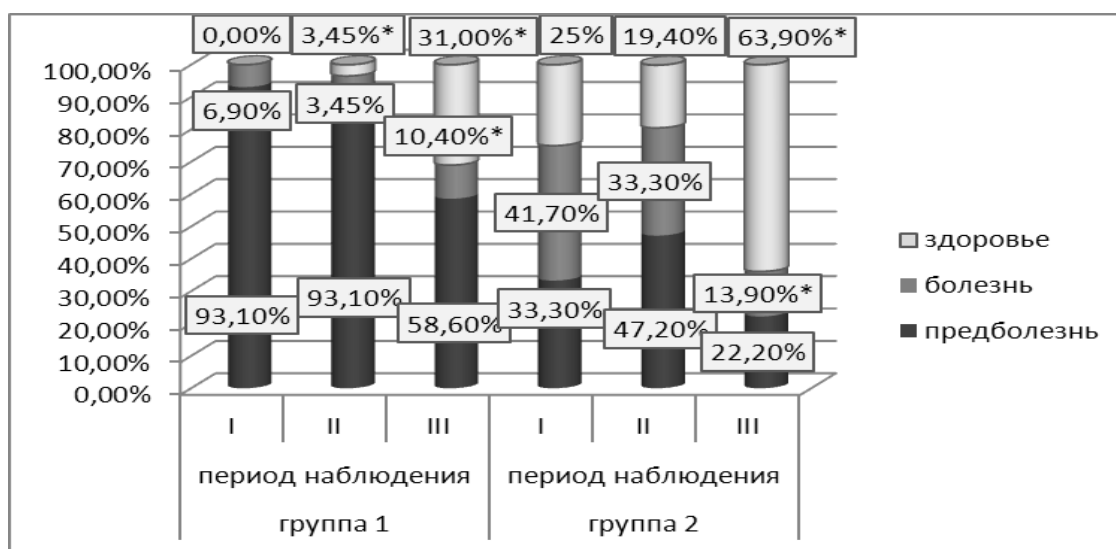


Рисунок 2 – Динамика состояний иммунно-эндокринной адаптации по Л.Х Гаркави в процессе наблюдения: исходно (I), через 1 мес. (II) и в конце наблюдения (III), доля лиц, %
Примечание - * - $p < 0,05$ при сравнении с исходным в своей группе.

Общая оценка эффективности лечения Гепатолеком и Карсиллом через 2 мес., данная врачами согласно традиционным оценочным критериям (без учета динамики КЖ и адаптации), и пациентами по их субъективным ощущениям приведена в табл. 5.

Таблица 5

Распределение оценок эффективности лечения по мнению врачей (согласно традиционным клинико-биохимическим критериям эффективности) и по субъективному мнению пациентов, доля лиц абс., (%)

| Группа | Врачи | | | Пациенты | | | |
|--------|--------------------|------------|----------|--------------------|-----------|----------|------------------------|
| | Эффект | | | Эффект | | | |
| | Удовлетворительный | Хороший | Нет | Удовлетворительный | Хороший | Нет | Затруднились с ответом |
| 1 | 8 (13,80) | 48 (82,75) | 2 (3,45) | 8 (13,8) | 44 (75,9) | 2 (3,45) | 4 (6,9) |
| 2 | 5 (13,90) | 31 (86,10) | 0 | 3 (8,3) | 30 (83,3) | 1 (2,8) | 2 (5,6) |

Как видно из табл. 5, оценка эффективности использованных лекарственных средств на основе раторопши, данная врачами и пациентами обеих групп была сопоставима, и констатировала хороший (большинством мнений с обеих сторон) и удовлетворительный результат лечения.

Все пациенты хорошо перенесли лечение и Гепатолеком, и Карсилом, случаев исключения из исследования по причине появления побочных эффектов не было.

Оценка КЖ и неспецифической адаптации организма, наряду с традиционными клиническими и биохимическими показателями, показала эффективность препаратов расторопши в совокупности их комплексного влияния на разные стороны здоровья пациентов с НАЖБП.

Выводы

1. Лечение НАЖБП препаратами расторопши Гепатолек и Карсил в рекомендуемых средних терапевтических дозах в течение 8 недель привело к статистически значимому улучшению традиционных показателей эффективности: клинических симптомов и биохимических показателей крови – снижение активности ферментов АЛТ, АСТ, а также при приеме Гепатолека – к снижению активности ЩФ, при приеме Карсила – холестерина.

2. Курс лечения обоими препаратами расторопши статистически значимо улучшил показатели качества жизни по большинству шкал опросника RAND-36, отражающих физический, психический и социальный компоненты жизнедеятельности, а также состояние неспецифической адаптации организма, включая нервно-психическую и иммунно-эндокринную ее составляющие.

3. Переносимость пациентами обоих использованных препаратов расторопши была хорошая при сопоставимой эффективности, побочные эффекты не отмечались, что позволяет рекомендовать эти лекарственные средства для курсового лечения НАЖБП в амбулаторных условиях.

Литература

1. Алгоритм клинической диагностики алкогольной болезни печени: инструкция по применению / Ю.В. Горгун, и др. – Минск. – 2013. – 14 с.

2. Гаркави, Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, Т.С. Кузьменко. – М.: «ИМЕДИС». – 1998. – 656 с.

3. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: Метод. рекоменд. для врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: МЕДпресс-информ. – 2012. --32 с.

4. Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени // *Journal of Hepatology*. – 2016. – Том 64. – С. 1388–1402.

5. Месникова, И.Л. Адаптированная к условиям Республики Беларусь методика оценки качества жизни больных и инвалидов: Метод. рекомендации / И.Л. Месникова. – Бел. гос. мед. ун-т. – Минск. – 2005. – 20 с.

6. Месникова, И.Л. Новые подходы к оценке эффективности комплексной терапии хронических форм ишемической болезни сердца в амбулаторной практике / И.Л. Месникова, Р.В. Хурса // *Достиж. мед. науки Беларуси: реценз. Науч.-практ. ежегод.* – Минск: ГУРНМБ, 2010. – вып. XV. -- С. 112-113.

7. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. – 2-е изд. – М.: ОЛМА Медиагруп. – 2007. – 320 с.
8. Практикум по психологии здоровья / под ред. Г.С.Никифорова. – СПб.: Изд-во Питер. – 2005. – 353 с.
9. Хурса, Р.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечение и возможности объективной оценки его эффективности в амбулаторных условиях / Р.В.Хурса, И.Л.Месникова, Е.В.Яковлева // Мед.новости. -- 2014. -- № 5. – С.61-67.
10. Хурса, Р.В. Эффективность Хондромеда в амбулаторном лечении первичного остеоартроза / Р.В.Хурса, И.Л.Месникова // Мед. панорама. – 2012. -- № 3 (129) апрель. -- с.58-62.
11. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Gastroenterology. – 2002. – Vol.123. – p.1702-1704.
12. American Gastroenterological Association Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Gastroenterology. – 2002. – Vol.123. – p.1705-1706.
13. Brant, E.M. Nonalcoholic steatohepatitis // E.M. Brant / Semin. Liver. Dis. – 2004. – Vol. 24. – p. 3-20.
14. Herbal product use by persons enrolled in the hepatitis C Antiviral long-Term Treatment Against Cirrhosis (HALT-C) Trial // L.B. Seeffet al. / Hepatology. 2008. – Vol. 47. – p. 605-612.
15. Payer, B.A. Successful HCV eradication and inhibition of HIV replication by intravenous silibinin in an HIV – HCV coinfecting patient // B.A Payer / Journal of Clinical Viriology. – 2010. – Vol. 49. – p.131-133.

ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ ВЫРАЩИВАЕМОЙ В УЗБЕКИСТАНЕ

Миррахимова Т.А.¹, Олимов Н.К.¹, Исмоилова Г.М.¹

Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика
Узбекистан

В ассортименте гепатопротекторных лекарственных средств значительное место занимают фитопрепараты, применяемые для лечения целого ряда заболеваний печени и желчевыводящих путей. В частности, социально значимой является разработка эффективных и безопасных импортозамещающих препаратов с гепатопротекторным, желчегонным и иммуномодулирующим действием. Наиболее остро в настоящее время встал вопрос о заболеваниях печени и желчевыводящих путей. Широкая распространенность острых и хронических заболеваний печени, ранняя инвалидизация лиц трудоспособного возраста ставят поражения печени на одно из первых мест среди заболеваний желудочно-кишечного тракта. Понимание роли гепатопротекторных и желчегонных средств в биосистемах живого организма служит ключом к созданию новых классов эффективных лекарственных веществ [1,2,3]. Связи с выше изложенным, создание новых гепатопротекторных, иммуномодулирующих и иммуностимулирующих препаратов на основе местного сырья эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea* L.) весьма актуально.

Проведены исследования по изучению аминокислотного и жирнокислотного составов водного сухого экстракта эхинацеи пурпурной выращиваемой в Узбекистане.

Материалы и методы исследования. В качестве исследуемого объекта служил лиофильно высушенный водный экстракт эхинацеи пурпурной.

При определении общих белков в экстракте использовали электрофотокориметр КФК-3. Определение жирнокислотного состава проводили методом хромато-масс-спектрометрии на приборе, фирмы «Agilent Technology» GC/MS AT 5973N с применением капиллярной колонки размером 30мх×0,25 мм с 5% фенилметилсилоксана при температуре инжектора 280°C, температура MS источника 230°C, температура MS квадруполя 180°C, при программировании температуры термостата колонки от 170 до 280°C, скорость подъема температуры 10°C/мин, величина пробы 1 мкл. в режиме без деления потока.

Состав полисахаридов в экстракте после гидролиза анализировали методом бумажной хроматографии с использованием Filtrak-FN-16.11.

Характеристику белка экстракта эхинацеи пурпурной проводили определением аминокислотного состава. Полученный гидролизат после кислотного гидролиза 5,7 Н соляной кислотой в течение 24 часов при 110°C в вакуумных условиях. Аминокислотный состав определяли методом ВЭЖХ. Синтез и определение фенилтиокарбония (ФТК) производных аминокислот

проводили по методу Steven A., Cohen D. Идентификацию ФТК аминокислот проводили на хроматографе Agilent Technologies 1200 серии на колонке 75x4,6 Discovery HSC₁₈. Раствор А: 0,14 CH₃COONa + 0,05 ТЭА, рН 6,4; В: CH₃CN*CH₃CN. Скорость потока 1,2 мл/мин, поглощение 269 нм.

Результаты и их обсуждения. Для определения содержания белка в термостойкие колбы, помещали точную навеску и прибавляли концентрированную серную кислоту ($\rho=1,84 \text{ г/см}^3$). Колбы помещали на песчаную баню, устанавливая температуру, равную 400⁰С. При этом не допускалось бурное кипение. В охлажденные колбы по стенкам осторожно приливали очищенную воду и количественно переносили в мерную колбу емкостью 50 мл. После охлаждения, доводили объем в колбах до метки и тщательно перемешивали. Из мерной колбы, после минерализации, в целях определения содержания белка по азоту, отбирали аликвоту, в зависимости от предполагаемого содержания белка. При высоком содержании азота в пробах, проводили разведение. К отобранной аликвоте, добавляли до половины объема очищенную воду. Затем раствор нейтрализовали. И добавляли 1 мл реактива Несслера. Растворы в колбах доводили до метки водой и тщательно перемешивали. При этом растворы были совершенно прозрачными. Через 15 минут после окрашивания, измеряли оптическую плотность растворов на электро-фотоколориметре (табл. 1).

Таблица 1

Результаты анализа суммарного белка водного экстракта эхинацеи пурпурной

| Образец | Навеска, г | Аликвот | Оптическая плотность | Содержание белка, % | Среднее значение, % |
|---------|------------|---------|----------------------|---------------------|---------------------|
| Опыт 1 | 0,390 | 0,2 | 0,052 | 4,0 | 4,1 |
| Опыт 2 | 0,455 | 0,2 | 0,060 | 4,2 | |

Для определения жирнокислотного состава от представленных на исследование объектов 1, 2 отбирали навески массой по 5 г (т.н.) два раза и проводили многократную исчерпывающую экстракцию толуолом. Для выделения масла из экстрактов удаляли растворитель методом высушивания до постоянной массы в потоке воздуха под тягой при комнатной температуре.

Из выделенного масла объектов 1,2 отбирали аликвоту 0,20 мл два раза во флаконы, прибавляли по 1 мл толуола и алкилирующего раствора (трифторбората в 10% метаноле). Метилирование проводили путем нагревания на водяной бане при температуре 60⁰С в течении 10 мин, затем охлаждали, прибавляли по 1 мл очищенной воды, перемешивали и после расслаивания фаз отбирали верхний слой на анализ.

Анализ полученных хроматограмм и масс-спектров метилированных растворов масел (объекты 1,2) выявлены пики соответствующие метиловым эфирам насыщенных и ненасыщенных жирных кислот: миристиновой,

пальмитиновой, линолевой, линоленовой, стеариновой, арахидиновой, бегеновой, монтановой кислотам.

Относительное содержание метиловых эфиров жирных кислот в водном экстракте определили по площади хроматографического пика метилового эфира соответствующей кислоты, выраженной в процентах, по отношению к сумме площадей выше указанных пиков метиловых эфиров жирных кислот (табл. 2).

Таблица 2

Состав жирных кислот водного экстракта эхинацеи пурпурной

| Наименование жирной кислоты | | Относительное содержание жирной кислоты, % |
|-----------------------------|-------|--|
| Пальмитиновая | C16:0 | 36,75 |
| Линолевая | C18:2 | 10,87 |
| Стеариновая | C18:0 | 52,38 |

Исследуемый водный экстракт в своем составе содержит следовые количества масла – его масличность составила не более 0,3% и его жирнокислотный состав был представлен тремя жирными кислотами: пальмитиновой, линолевой и стеариновой. При этом в жирнокислотном составе преобладали насыщенные жирные кислоты (пальмитиновая 36,75% и стеариновая 52,38%). Суммарное содержание насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в водном сухом экстракте составило: насыщенных – 89,13% ненасыщенных 10,87% (соотношение насыщенных к ненасыщенным 8:1). Таким образом, в процессе экстракции происходит очистка лекарственно-растительного сырья от основных липидных компонентов.

Изучение полисахаридного состава высушенного водного экстракта эхинацеи пурпурной проводили следующим образом. Точную навеску (4,15г) сухого экстракта эхинацеи растворяли в 20 мл очищенной воды и осаждали этиловым спиртом в соотношении 1:3. Осадок отделяли центрифугированием, промывали 80° спиртом дважды, затем сушили 96° спиртом. Выход полисахаридов составил 0,3 г (7,2%). Хроматографию проводили нисходящим методом, использовали систему растворителей бутанол-пиридин-вода (6:4:3). Время хроматографирования 16-18 часов. По истечении времени хроматограммы извлекали из колонки и высушивали. Для анализа использовали две полосы, на одну наносили такие моносахариды как глюкоза и галактоза, на другую наносили в качестве свидетелей (метчиков) кетосахара, т.е. фруктозу и сахарозу. Первую хроматограмму опрыскивали анилинфталат кислым и высушивали при этом проявилось коричневое пятно-глюкозы. Вторую хроматограмму опрыскивали 5% спиртовым раствором мочевины после высушивания проявились синие пятна. В гидролизате полисахарида выявлены такие моносахариды, как уроновые кислоты, галактоза

незначительное количество глюкозы, арабинозы и ксилозы. Основными моносахаридами являются уроновые кислоты и арабиноза.

Водорастворимые полисахариды исследовали следующим образом, 20 мг сухого экстракта растворяли в 0,5 мл воды и гидролизовали 1Н серной кислотой при 100⁰С в течении 12 часов. Гидролизат нейтрализовали ВаСО₃, отфильтровывали и деионизировали катионитом КУ-2(Н⁺), упаривали и хроматографировали в системе растворителей бутанол-пиридин-вода (6:4:3). Время хроматографирования 18 часов. Хроматограмму высушивали, обрабатывали кислым анилин фталатом и выявляли наличие следующих моносахаридов незначительное количества глюкозы, из кетосахаров сахарозу.

Определение связанных аминокислот суммарного белка из высушенного водного экстракта выделяли при помощи экстракции 0.2 Н гидроокисью натрия при периодическом перемешивании на магнитной мешалке 1000 об/мин в течении 1 часа. Полученные экстракты центрифугировали на рефрижераторной центрифуге при 6000 об/мин в течении 30 мин. Прозрачный супернатант для осаждения белка обработали 80%-ным сульфатом аммония, выдерживали раствор в холодильнике в течении 24 часов для формирования осадка белка. Осадок отделяли центрифугированием и растворяли в 30 мл 0,2 Н NaOH. Полученные после диализа в проточной воде обессоленный белковый раствор сушили лиофильно.

Полученные белковые растворы обессоливали, диализовали против проточной воды в течении 24 часов. Обессоленные растворы лиофильно сушили при высоком вакууме и низкой температуре (-35⁰С).

Полученные лиофильно высушенные белки исследуемых образцов взвешивали (50 мг), проводили кислотный гидролиз 5,7Н соляной кислотой при 110⁰С в вакуумных условиях в течении 24 ч. Гидролизаты упаривали и передавали для анализа на аминокислотный состав.

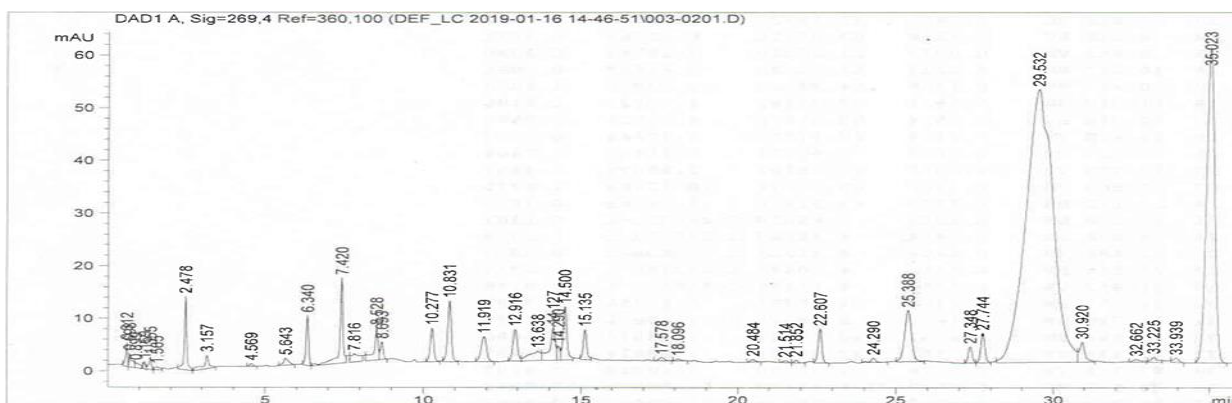


Рис. 1. Хроматограмма свободных аминокислот лиофильно высушенного водного экстракта

Таблица 3
Аминокислотный состав сухого водного экстракта эхинацеи пурпурной

| № | Наименование аминокислот | Сокращённые наименования аминокислот | Содержание аминокислот, mg/g |
|----|--------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| 1 | Аспарагиновая к-та | Asp | 5.200 |
| 2 | Глутаминовая к-та | Glu | 15.959 |
| 3 | Серин | Ser | 5.042 |
| 4 | Глицин | Gly | 4.612 |
| 5 | Аспарагин | Asn | 4.712 |
| 6 | Глутамин | Gln | 10.179 |
| 7 | Цистеин | Cys | 0 |
| 8 | Треонин* | Thr* | 10.265 |
| 9 | Аргинин* | Arg* | 2.780 |
| 10 | Аланин | Ala | 8.028 |
| 11 | Пролин | Pro | 3.453 |
| 12 | Тирозин | Tyr | 0 |
| 13 | Валин* | Val* | 6.718 |
| 14 | Метионин* | Met* | 1.672 |
| 15 | Изолейцин* | Ile* | 5.083 |
| 16 | Лейцин* | Leu* | 7.372 |
| 17 | Гистидин | His | 0 |
| 18 | Триптофан * | Tyr* | 8.066 |
| 19 | Фенилаланин* | Phe* | 1.040 |
| 20 | Лизин HCl* | Lys* | 0.900 |

*- незаменимые аминокислоты

В результате исследования аминокислотного состава сухого водного экстракта эхинацеи пурпурной установлено наличие 17 аминокислот, девять из которых являются незаменимыми. Белок сбалансирован по заменимым и незаменимым аминокислотам, среди которых преобладают глутаминовая кислота, глутамин и треонин. Эти показатели свидетельствуют о полноценности белка в данном экстракте.

Определение микробиологической чистоты сухого водного экстракта эхинацеи пурпурной проводили в лаборатории микробиологии Испытательного Центра медицинской продукции при ООО «Дори воситаларини стандартлаш Илмий Маркази» согласно методике ГФ XI вып. 2 и изменению №2, от 12.10.2005 категория 4.Б, по показателю «Микробиологическая чистота».

Испытания проводили в условиях стерильного бокса, при температуре помещения 21°C и влажности 68% (табл.4).

Таблица 4

Результаты определения микробиологической чистоты сухого водного экстракта эхинацеи пурпурной

| Показатели | Требования нормативных документов | Результаты анализа | Соответствие требованиям НТД |
|------------|-----------------------------------|--------------------|------------------------------|
|------------|-----------------------------------|--------------------|------------------------------|

| | | | |
|--|--|-------------|---------------|
| Общее число аэробных бактерий (в 1 г) | Должно быть не более 10^5 /1 грамме (суммарно) | 800 КОЕ | Соответствует |
| Общее число дрожжевых и плесневых грибов (в 1 г) | Должно быть не более 10^4 /1 грамме | 1000 КОЕ | Соответствует |
| Escherichia coli (в 1 г или 1 мл) | Должна отсутствовать | Отсутствует | Соответствует |
| Энтеробактерии и др. грамотрицательные бактерии | Должно быть не более 10^3 /1 грамме | Отсутствует | Соответствует |
| Salmonella (в 10 г или 10 мл) | Должна отсутствовать | Отсутствует | Соответствует |

Выводы

В сухом водном экстракте эхинацеи пурпурной общие белки составили 4,1%, жирные кислоты составили 0,34%. Исследуемый экстракт отличается хорошим содержанием общего белка в своем составе, а также содержанием таких жирных кислот, как пальмитиновая, линолевая и стеариновая. Исходя из полученных результатов исследования образца лиофильно высушенного водного экстракта эхинацеи пурпурной на микробиологическую чистоту, определено соответствие образца требованиям нормативной документации, по показателю «Микробиологическая чистота».

Литература

- 1.Брыкалов А.В., Головкина Е.М., Белик Е.В., Бостанова Ф.А. Исследование физиологически активных соединений в препарате из эхинацеи пурпурной // Химия растительного сырья. 2008. №3 С. 89-9.
2. Брыкалов А.В., Головкина Е.М., Белик Е.В.,Бостанова Ф.А. Исследование физиологически активных соединений в препарате из эхинацеи пурпурной // Химия растительного сырья. 2008. №3 С. 89-91.
3. Королёва ЖП. Современные гепатопротекторы //Клиническая фармакология лекарственных средств.- 2005.-№2-С.35-37.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ ВЛИЯНИЕ ФЕНОБАРБИТАЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Мусаева Д.М.¹, Самадов Б.Ш.², Очилова Г.С.

Бухарский государственный медицинский институт
кафедра Фармакологии и клинической фармакологии

Считается установленным, что патологии гепатобиллиарной системы являются одним из важных модуляторов фармакодинамики и фармакинетики лекарств. В целях повышения эффективности фармакотерапии врачу необходимо знать особенности действия лекарств в конкретных условиях [5,7]. Средства применяемые в коррекции нарушений действия лекарств, метаболизирующихся в печени при патологических состояниях, в основном направлены на использование средств стимулирующих биотрансформации лекарств. Однако эти лекарственные средства одновременно усиливают метаболизм эндогенных веществ, играющих важную роль в жизнедеятельности клеток макроорганизма. В этом плане представляется логичным использование веществ усиливающих энергетический обмен клеток и связанное с ним восстановление функциональной активности последних. К таким соединениям можно отнести ноотропные средства, в частности аминалон. Однако в доступной литературе данный вопрос не нашел должного отражения.

Целью настоящей работы явилось сравнительное изучение аминалона и фенобарбитала на продолжительность сна вызванного этаминалом натрия.

Материалы и методы исследования: Эксперименты выполнены на 60 половозрелых крысах-самцах с исходной массой 155 – 175 гр. Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к корму и воде, естественной смене света и темноты. Опыты проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», а также правил, принятых на Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных исследований или в иных научных целях (ETS № 123) Страсбург, 18.03.1986 г. Исследования проводили при комнатной температуре 20–22⁰С. Были использованы модели острых токсических гепатитов (ОТГ): тетрахлорметановый и гелиотриновый в эксперименте. Проведено две серии опытов. В каждой серии эксперименты проводились в 5 группах животных по 6 штук в каждой. Первая группа состояла из здоровых животных, а у животных остальных групп воспроизводили острый тетрахлометановый гепатит путем внутрижелудочного введения в течение четырех дней 50% масляного раствора, приготовленного на оливковом масле CCl₄, в дозе 1,25 мл/кг [3]. Контрольным животным в аналогичном объеме вводили оливковое масло. Острый гелиотриновый гепатит воспроизводили путем однократного подкожного введения свежеприготовленного раствора гелиотрина в дозе 160 мг/кг подкожно, а контрольным животным вводили воду для инъекций [2]. Спустя сутки после последнего введения гепатотоксинов одна группа получала внутрь аминалон в дозе 50 мг/кг, вторая – 100 мг/кг, другая фенобарбитал – 50 мг/кг, а нелеченая

группа крыс получала в аналогичном объеме дистиллированную воду. Все исследованные препараты вводили внутривентрикулярно с помощью зонда с металлическим оливом в течение шести дней один раз в сутки. Через 24 часа после последнего введения препаратов у всех групп животных определяли фармакодинамику этаминала натрия. Данный тест проводился следующим образом: свежеприготовленный водный раствор этаминала натрия вводили внутривентрикулярно в дозе 40 мг/кг. О фармакологической активности испытуемого барбитурата судили по продолжительности пребывания крыс в «боковом» положении после введения препарата, а также по отсутствию рефлекса «переворачивания» и выражали в минутах.

Результаты экспериментальных исследований обработаны статистически с использованием стандартного пакета программ Stat Plus 2009 по общеизвестным методам вариационной статистики с оценкой значимости показателей ($M \pm m$) и различий рассматриваемых выборок по t-критерию Стьюдента. За достоверное принимали различие при уровне вероятности 95% и более ($p < 0,05$).

Результаты исследования: Как показали результаты проведенных экспериментальных исследований, у крыс с острым токсическим гепатитом, вызванным тетрахлорметаном, отмечается существенное (на 138,3%) удлинение продолжительности сна индуцированного этаминалом натрия. Удлинение длительности снотворного эффекта производных барбитуровой кислоты при острых токсических гепатитах соответствует данным литературы [1,6]. Экспериментальная терапия аминолоном приводит к отчетливому снижению продолжительности сна по сравнению со значениями нелеченых животных. При этом увеличение дозы препарата в два раза не приводило к нарастанию отмеченного эффекта. В отличие от этого, фенobarбитал в дозе 50 мг/кг укорачивает длительность сна этаминала натрия до значения здоровых крыс. Следовательно, ГАМК-миметические средства аминолон и фенobarбитал отчетливо устраняют нарушения фармакодинамики этаминала натрия в условиях острого токсического гепатита.

При этом фенobarбитал заметно превосходит аминолон по своей активности. Как известно, фенobarбитал является классическим индуктором монооксигеназной ферментной системы, поэтому снижение продолжительности сна вызванного этаминалом натрия является результатом усиления биотрансформации данного барбитурата. Аминолон, усиливая энергетический потенциал клеток, стимулирует биосинтетические процессы в головном мозге, вероятно, такое действия препарата проявляется и в гепатоцитах [4], в связи с чем усиливается биотрансформация изученного тест-препарата – этаминала натрия при данной патологии у крыс.

Изучение продолжительности этаминалового сна у крыс с острым токсическим гепатитом

| № | Группы | Доза мг/кг | Длительность сна, в минутах | |
|---|--------|---------------|-----------------------------|-----------|
| | | | тетрахлорметан | гелиотрин |
| | | | | |

| | | | | |
|---|------------------|-----|-----------------|-----------------|
| 1 | Здоровые+вода | - | 83,50±3,38 | 88,00±7,36 |
| 2 | ОТГ+ вода | - | 199,00±11,37* | 272,83±17,32* |
| 3 | ОТГ+Аминолон | 50 | 128,00±12,47*** | 212,00±18,82* |
| 4 | ОТГ+Аминолон | 100 | 126,67±10,68*** | 185,50±10,11*** |
| 5 | ОТГ+Фенобарбитал | 50 | 78,17±4,45** | 101,33±4,18** |

Примечание: * - $p < 0,05$ (достоверность по отношению к группе здоровых животных); ** - $p < 0,05$ (достоверность по отношению к группе нелеченых животных) гепатита, вызванного тетрахлорметаном.

Гелиотриновая модель острого токсического гепатита у экспериментальных животных считается наиболее адекватным воспроизведением вирусного гепатита, встречающегося у людей. Исходя из этого представляло важный интерес исследование ГАМК–миметиков в условиях острого гелиотринового гепатита. Как видно из данных таблиц, у крыс с острым гелиотриновым гепатитом этаминал натрия вызывает сон превосходящий по длительности почти чем в два раза, чем у крыс с жировой дистрофией, вызванной тетрахлорметаном. Примечательно, что и в этой серии эксперимента ГАМК–миметические препараты оказывают корректирующее влияние на нарушенную фармакодинамику этаминала натрия. Так, аминалон в дозе 50 мг/кг сокращает длительность сна на 22,0%, а в дозе 100 мг/кг - на 32,0%, в тоже время фенобарбитал – на 62,8% соответственно по сравнению с нелечеными группами животных. Видно, что ГАМК–миметические средства оказывают однонаправленные действия на нарушенную фармакодинамику этаминала натрия при гелиотриновом гепатите.

Таким образом, экспериментальная терапия ГАМК – миметиками: аминалоном и фенобарбиталом - приводила к существенному устранению нарушенной фармакодинамики тест препарата - этаминала натрия по сравнению с нелечеными животными.

Литература:

1. Гепатопротекторные свойства БАДа феразон при экспериментальном токсическом гепатите // Universum: Медицина и фармакология : электрон. научн. журн. Азонов Д.А. [и др.]. 2017. № 11(44).
2. Д.М.Мусаева, Ф.К.Климова, Г.С.Очилова. Влияние ГАМК-миметиков на фармакодинамику этаминала натрия при экспериментальном токсическом гепатите. Научный журнал, №8 (31). 2018. – с.44-46
3. Мавланов Ш.Р., Рахманов А.Х. Изучение влияния сухого экстракта из лекарственных растений на желчевыделительную функцию печени при экспериментальном гелиотриновом гепатите // Медицинский журнал Узбекистана.-2015.- №2.-с.114-116.
4. Хакимов З.З., Рахманов А.Х., Улмасов М.А. и др. Особенности неспецифической ингибиции циклооксигеназы вольтареном при остром токсическом гепатите // Докл. Акад. Наук РУз.- 2015.-№3.-с.90-93.
5. Харкевич Д.А. Фармакология//12-е издание. Москва. 2017.

6. Qiang M., Anthony Y., Lu H. Pharmacogenetics, Pharmacogenomics, and Individualized Medicine// Pharmacol Rev.- 2011.- V.63.- p.437– 459.
7. Xiaohua D., Jin Z., Hui W. et al. Effect of Yajieshaba, a preparation of Dai indigenous medicine, on enhanced liver detoxication // J. Tradit. Chinese medicine.- 2015.- V.35, №2.- p.197-205.
8. Zhestovskaja A.S., Kukes V.G., Sychev D.A. Personalized medicine: myth or reality? The position of Russian clinical pharmacologists// A journal of predictive, preventive and personalized medicine.-2013.-4:13 <http://www.epmajournal.com/content/4/1/13>

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННОГО КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ПУЛЬМОСТИН В ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ

Мусаева Л.Ж.

Ташкентская медицинская академия, Узбекистан

Кафедра клинической фармакологии

Пневмония занимает одно из главных мест среди всех видов легочной патологии и является одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней [6]. Кроме того, эпидемиология пневмоний на современном этапе характеризуется тенденцией к росту заболеваемости и летальности как у нас в стране, так и во всем мире. Среди больных пневмонией преобладают мужчины: 52-56% больных, тогда как женщины – 44-48%. Частота пневмоний увеличивается с возрастом: пациенты в возрасте 40-59 лет составляют 38,4-55,7% заболевших, в возрастной группе старше 60 лет составляет 20-44 на 1000 населения в год [2].

Одним из основных факторов патогенеза пневмоний является нарушение дренажной функции легких, что связано, чаще всего, с избыточным образованием и повышением вязкости бронхиального секрета, а также ухудшением его эвакуации. При этом перистальтические движения мелких бронхов и «мерцание» реснитчатого эпителия крупных бронхов и трахеи не в состоянии обеспечить адекватный дренаж бронхиального дерева. Застой бронхиального содержимого приводит к нарушению вентиляционно-респираторной функции легких, а неизбежное инфицирование — к развитию эндобронхиального или бронхолегочного воспаления. Воспаление органов дыхания, как правило, сопровождается компенсаторным увеличением слизиобразования. Изменяется и состав трахеобронхиального секрета: уменьшается удельный вес воды и повышается концентрация муцинов (нейтральных и кислых гликопротеинов), что приводит к увеличению вязкости мокроты. Поэтому одним из основных звеньев комплексной терапии болезней органов дыхания является разжижение мокроты, снижение ее адгезивности и улучшение дренажной функции бронхов. С этой целью используют активную оральную регидратацию, назначение отхаркивающих и муколитических препаратов, массажа, постурального дренажа, дыхательной гимнастики [3]. При выборе отхаркивающих средств предпочтение всегда отдавалось препаратам растительного происхождения. В настоящее время рекомендуется ис-

пользование многокомпонентных отхаркивающих препаратов, содержащих несколько растительных компонентов, что обеспечивает комплексное воздействие на респираторный тракт [1, 4]. К таким препаратам относится отечественный комбинированный сироп пульмостим, действие которого обусловлено влиянием компонентов, входящих в его состав. Сироп содержит пять активных компонентов (корень шток-розы розовой, корень солодки голой, листья подорожника большого, плоды шиповника, трава термопсиса) которые, дополняя действие друг друга, эффективно устраняют симптомы острых респираторных заболеваний [5].

Цель: оценка клинической эффективности отечественного комбинированного препарата пульмостим в лечении внебольничной пневмонии среднетяжелого течения.

Материалы и методы: Были обследованы 40 больных с внебольничной пневмонией среднетяжелого течения. Средний возраст больных составлял 49,2 лет, большинство больных были мужчины (около 58%). При отборе больных учитывались критерии включения и исключения, определенные протоколом исследования. У всех больных пневмония была подтверждена рентгенологически наличием синдрома легочного инфильтрата. Все пациенты были разделены на две группы. Первая группа - 20 больных получали комплексную терапию (антибактериальную, противовоспалительную, антипиритическую, дезинтоксикационную), и в качестве отхаркивающего препарата - сироп корня солодки. Вторая группа – 20 больных получали также комплексную терапию и дополнительно сироп пульмостим per os по 1 десертной ложке x 3 раза в сутки. Оценка эффективности применения сиропа пульмостим оценивалась клинически, на основании анализа следующих показателей: характер, частота и интенсивность кашля; характера хрипов, переносимость препарата, наличие побочных явлений.

Статическую обработку клинических данных проводили с помощью специализированных компьютерных программ на базе Statistica 5.5 for Windows, Excel for Windows XP Professional. Определялись средняя арифметическая (M), средняя ошибка (m). Достоверность различий (p) рассчитывалась с использованием критерием t Стьюдента. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение: Все пациенты поступали в стационар с кашлем, но на фоне терапии сиропом пульмостим отмечалась более быстрая положительная динамика. На 3–5 й день заболевания и терапии у 35% он уже отсутствовал, у 23% был минимально выражен. К 7–10–му дню заболевания практически у всех больных кашель был купирован. Среди пациентов, получавших сироп корня солодки, только у 45% на 7–10–й день терапии кашель отсутствовал полностью, у 55% сохранялся минимально выраженный кашель.

В основном больные поступали с кашлем средней степени выраженности. При приеме сиропа пульмостин интенсивность кашля уменьшалась и на 3–5–й день терапии у 43% кашель отсутствовал, у 57% был средней степени

выраженности. На 7–10–й день терапии у 93% кашель отсутствовал. У пациентов, получавших сироп корня солодки, кашель средней интенсивности сохранялся дольше. К 7–10–му дню терапии кашель отсутствовал только у 65% пациентов и у 35% был средней степени выраженности.

Так, на 6–й день терапии у 8 (22,5%) больных из первой группы еще отмечался сухой кашель, в отличие от второй группы, в которой данный симптом отсутствовал у всех больных к этому времени. Выявлено также, что на 8–й день лечения с включением сиропа пульмостим симптомы влажного кашля и степень продуцирования мокроты были минимальными, чем достоверно отличались от группы сравнения ($p < 0,001$).

При анализе интенсивности кашля у пациентов, получавших сироп корня солодки, положительная динамика симптомов была более медленной. На 7–10–й день терапии у 40% пациентов сохранялся кашель средней степени выраженности. У пациентов, получавших сироп корня солодки, трансформация мокроты из трудно отделяемой в легко отделяемую происходила так же, как и у пациентов, получавших сироп пульмостим, но кашель с легко отделяемой мокротой сохранялся дольше и на 7–10–й день терапии корнем солодки 67% пациентов имели влажный кашель с легко отделяемой мокротой.

В ходе исследования было выявлено, что сироп пульмостим обладает положительным терапевтическим эффектом на симптомы влажного кашля, степень продуцирования мокроты, длительность и интенсивность влажных хрипов в легких, длительность сухих хрипов в легких ($p > 0,05$).

Переносимость сиропов пульмостим и корня солодки во всех случаях была хорошей, побочных реакций не наблюдалось.

Таким образом, выявленные нами положительные сдвиги во второй группе, получавшей дополнительно сироп пульмостим, возможны связаны с наличием в составе комбинированного препарата корня солодки, который содержит глицирризин. Глицирризин стимулирует активность реснитчатого эпителия, усиливает секреторную функцию слизистых оболочек верхних дыхательных путей и облегчает отхаркивание, оказывает противовоспалительное действие. Кроме того, входящие в состав сиропа пульмостим плоды шиповника, листья подорожника и трава термопсиса также оказывают противовоспалительное, антимикробное и отхаркивающее действие, тем самым усиливая синергизм действующих веществ.

Выводы: Применение комплексной терапии в сочетании с сиропом пульмостим у больных способствует более быстрому переходу непродуктивного сухого кашля в продуктивный влажный кашель, снижению интенсивности сухих хрипов и укорочению сроков клинических симптомов. Многокомпонентный состав сиропа пульмостим позволяет рекомендовать его, как эффективное симптоматическое средство в лечении внебольничной пневмонии среднетяжелого течения.

Литературы

1. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Овсянникова Е.М. Роль отхаркивающих препаратов в терапии кашля // Российс. Мед.журнал. — 09.02.2011. — С.113.

2. Ермакова О. А. Особенности внебольничной пневмонии у взрослых // Молодой ученый. — 2019. — №5. — С. 49-52.
3. Максимов М.Л., Каннер И.В., Подходы к фармакотерапии внебольничной пневмонии / Обзор современных рекомендаций // РМЖ «Медицинское обозрение» — 2015. — №4. — С.194.
4. Малахов А.Б., Шахназарова М.Д., Фарбер И.М. Современные фитопрепараты в комплексном лечении респираторных заболеваний у детей // Лечебное дело — 2016 — № 2 — С. 22-27.
5. Миракилова Д.Б. Разработка состава и технологии отхаркивающего сиропа «пульмостим» // Фармацевтический журнал — 2017. — №2. — С.72-76.
6. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века // Пульмонология. — 2015 — № 25(2) — С. 133-142.

ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ИНСПИРОНА В ВОССТАНОВЛЕНИИ ДРЕНАЖНОЙ ФУНКЦИИ БРОНХОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Нарзиев Ш.С., Хазратов У.Х.

Бухарский Государственный медицинский институт

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) - хроническое и медленно прогрессирующие заболевания, характеризующееся необратимой или частично обратимой обструкцией верхних дыхательных путей (4,13,17). Болезнь характеризуется прогрессирующим ограничением воздушного потока (11,12,19,20). В последние годы проблема ХОБЛ увеличивается и приобретает все большую медицинскую и социальную значимость, ухудшает качество жизни и приводит к увеличению инвалидности, смерти людей (2, 8,11,12,16,18). Причинами обострения ХОБЛ является загрязнение атмосферного воздуха промышленными отходами, продуктами сгорания различных видов топлива, выхлопными газами и домашними пылевыми субстанциями и не малое значения имеет курения и инфекционный фактор (3,4,7,14,18). Сочетание курения с бронхиальной гиперреактивностью и гипериммуноглобулинемией E ускоряет формирование ХОБЛ. Длительное курение нарушает дренажную функцию мукоцилиарного аппарата. Гиперсекреция слизи возникает под действием табачного дыма и других вредных воздействий. Эта гиперсекреция сочетается с изменением реологических свойств бронхиального секрета, который становятся более вязким. Вязкая мокрота, табачная дым, производственные отходы, вирусные и бактериальные токсины подавляют функцию мукоцилиарных клеток и одновременно с этим приводят к нарушению функции реснитчатого эпителия за счет реабсорбции избытка муцинов из просвета бронхов (4).

Обострения болезни протекает воспалительными процессами в респираторной системе, что ухудшает проходимость бронхиального дерева и приводит к нарастанию всех признаков болезни (5,7, 9). По данным литературы (6,7,9) около 55-60% случаях причинами обострения ХОБЛ является инфекция верхних дыхательных путей и около 40-45% другие причины. Ведущим звеном

в развитии заболевания является нарушение дренажной функции мукоцилиарного аппарата, последний играет ведущую роль защитного механизма респираторного тракта. Как известно, эффективность очищения бронхов зависит от реологических свойств бронхиального секрета и координированной работы реснитчатого аппарата, сокращения гладкой мускулатуры стенок бронхов (4).

Основными признаками болезни является одышка, кашель и выделения мокроты. Накопления мокроты нарушает проходимость в бронхиальных системах, что инициирует и другие признаки (19,20). При ХОБЛ наряду с легочным проявлением возникает внелегочные признаки, как снижения массы скелетных мышц, что приводит к мышечной дисфункции и приводит к ограничению вентиляции легких. Последняя приводит к одышке и усталости. Разжижение и выделение мокроты приводит к улучшению протекания болезни (15).

При респираторной системе происходят нарушения клеточной защиты I-II-линии. Так к первой линии относятся защитные факторы слизистой полости рта и небных миндалин, ко второй – сурфактант, альвеолярные макрофаги и другие (7). В последнее время особый интерес представляет воздействие естественных природных факторов на состояние защиты слизистых оболочек верхних дыхательных путей, которые являются первичным барьером для проникновения различных инфекций (2, 3, 6, 8).

В связи с этими при лечении ХОБЛ необходимо учесть следующий принцип, устранения факторов, вызывающих развитие и прогрессирование заболевания. В фазе обострения ХОБЛ терапия должна быть направлена на ликвидацию воспалительного процесса в бронхах, улучшение бронхиальной проходимости, восстановление нарушенной общей и местной иммунологической реактивности, и в дальнейшем необходимо противорецидивная и поддерживающая терапия (4). Препарат инспирон является лекарством для разжижения мокроты и облегчения дренажной функции бронхолегочных систем, обладает противовоспалительным и спазмолитическим эффектом на гладкой мускулатуры бронхов.

Целью исследования явилась сравнительная оценка терапевтической эффективности и переносимости препарата инспирона в комплексной терапии ХОБЛ.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено в пульмонологическом отделении Бухарского областного многопрофильного медицинского центра. Под наблюдением находилось 63 больных, из них 34 мужчин и 29 женщин с диагнозом ХОБЛ II-III степени, в возрасте от 43 – 72 лет. У 28 больных была установлена II степень, у остальных 35 пациентов III степень ХОБЛ. У 34 больных был бронхитический, а у оставшихся 29 пациентов эмфизематозный тип ХОБЛ. Исследуемых больных беспокоили кашель, выделения слизисто – гнойной мокроты и одышка. У всех больных выслушивались сухие и влажные хрипы в легких. При осмотре у больных выявлен диффузный цианоз и при исследовании крови у них обнаружены

компенсаторный эритроцитоз от 6 до 6,7 млн. и лейкоцитоз от 9,4 до 10,1 тыс. в 1 мм^3 крови. В зависимости от метода лечения все больные были подразделены на две группы, репрезентативные по гендерным показателям больных, средней продолжительности болезни, типу ХОБЛ и другим признакам. Первая (опытная) группа 43 больных наряду с базисной терапией получали препарат инспирон в дозе 80 мг 2 раза в сутки, утром и вечером до приема пищи, в течении 10 дней. Базисная терапия включала антибактериальную терапию, холинолитики, ксантины, антигистамины, отхаркивающие и общеукрепляющее средства. Вторая (контрольная) группа 20 больных получали только базисную терапию. Проведено общеклинические анализы, оценили основные клинические симптомы заболевания по трехбалльной шкале. Также анализировано показатели спирографии, данные иммунологического метода исследования. Кроме клинических, функциональных исследований проводили цитологические исследования (Наджимитдинов С.Т. 2002) образцов препаратов, взятых со слизистой нёбных миндалин и носа (10). Изучение качественной и морфофункциональной характеристики тромбоцитов проводилось по методу С.Т.Наджимитдинова (2004). Эндоскопию проводили от аппарата “Olimpus” Японского прибора, оценили состояния слизистых оболочек и проходимости трахеи и крупных бронхов.

Результаты и обсуждения. Анализ результатов проведенных исследований показал, что у больных принимавших препарат инспирон на 6-7 дни заболевания значительно уменьшились приступы кашля на 1,7 балла и улучшилось отхождение мокроты около 2 раза ($p < 0,05$). Хотя по показателям интенсивности кашля были положительные сдвиги, однако препарат инспирон относительно слабо действовал на течение одышки у больных с бронхитическим типом ХОБЛ. Отмечена тенденция уменьшение показателя одышки сравнительно меньше, который составил на 1,4 балла ($p < 0,05$). Указанное действие еще слабее проявлялось у больных с эмфизематозным типом ХОБЛ. У последних после проведенного лечения хотя приступ кашля и отхождение мокроты достоверно уменьшился соответственно на 1,2 и 1,3 балла при сравнении исходного показателя ($p < 0,05$), однако одышка по прежнему продолжала беспокоить пациентов, достоверные сдвиги не выявлены ($p > 0,05$). В течение указанного срока терапии у исследуемых больных уменьшилась выраженность цианоза. Исследования общего анализа крови больных с бронхитическим типом ХОБЛ показали возвращение число эритроцитов и лейкоцитов до нормального значения.

У больных принимавших лишь базисную терапию после проведенного лечения наблюдались незначительные изменения. Уменьшения выраженности кашлевого приступа и улучшение отхождения мокроты у больных с бронхитическим типом отмечалось на 8 – 9 дни лечения. Подобные сдвиги у больных с эмфизематозным типом ХОБЛ наблюдались сравнительно слабее. В течение указанного периода лечения хотя приступы кашля и количество выделяемой мокроты изменились в положительную сторону, при сравнении этих показателей с исходными данными выявлены недостоверные изменения

($p > 0,05$). У больных получавших лечение в контрольной группе интенсивности одышка практически оставалась в исходном значения. Приблизительно такая же картина наблюдалась в динамике изменения цианоза. Показатели компенсаторного эритроцитоза и лейкоцитоза оставались почти на прежнем уровне. Анализ данных показателей кашля и выделения мокроты и одышки значительно уменьшилось у больных основной группы при сравнении с контроля, разницы составили соответственно на 0,5, 0,6 и 0,4 баллов ($p < 0,05$).

До лечения основные показатели ФВД у всех больных были достоверно снижены по сравнению с нормой (табл.1).

Показатели функции внешнего дыхания в динамике лечения инспирином ($M \pm m, \%$)

Таблица 1

| Показатель, % | I группа (n=43) | | II группа (n=20) | |
|---------------|-----------------|---------------|------------------|---------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| FVC | 62,2±2,6 | 75,3±3,2* | 63,1±2,4 | 68,4±2,4 |
| FEV 1,0 | 61,3±2,1 | 75,6±2,3* | 63,1±2,5 | 67,2±2,6 |
| PEF | 63,1 ± 2,6 | 75,8 ± 3,5* | 62,2 ± 2,2 | 66,1 ± 2,4 |
| FEF 75 | 57,2 ± 2,3 | 74,9 ± 2,7* | 59,3 ± 2,0 | 64,4 ± 2,0 |
| FEF 50 | 60,2 ± 2,2 | 74,3± 3,2* | 61,2 ± 2,2 | 65,3 ± 2,7 |
| FEF 25 | 65,3 ± 3,4 | 71,2 ± 3,0 | 67,1 ± 2,4 | 70,2 ± 2,3 |

Примечание: * - ($p < 0,05$) по сравнению данных до лечения.

Анализ данных спирографии показало, что до проведенного лечения были значительно снижены основные показатели бронхиального дерева, у больных I и II группы FEV 1,0 - скорость форсированного выдоха были снижены соответственно на 39,7% и 36,9% при сравнении и к должным величинам. Также проходимости бронхов на мелком - FEF 75 , среднем - FEF 50 и крупном уровне - FEF 25 были значительно снижены при сравнении к норме. После проведенного лечения инспирином в основном у больных с бронхитическим типом ХОБЛ отмечалось значительное повышение проходимости бронхов, прирост показателей FEV -75, FEV- 50, FEF -25 соответственно составили 14,3%, 17,7%, 14,1% ($p < 0,05$). Это свидетельствуют об улучшении проходимости на всех уровнях бронхиального дерева, особенно на уровне мелких бронхах. Улучшение бронхиальной проходимости происходит из-за улучшения реологических свойств и отхождения мокроты, в связи с улучшением выделительной функции мукоцилиарного аппарата, что приводит к снижению обструкции бронхов слизью и за счет обратимого компонента воспаления бронхиальной стенки. Следует признать, что у больных контрольной группы значительного изменения после лечения по сравнению исходным показателем не отмечалось, о чем свидетельствует относительно низкого роста показателей FEV -1,0 FEV -75, FEV -50, FEF -25 которые выглядели соответственно: 4,1%, 5,1%, 4,1%, 3,1% ($p > 0,05$)

Данные полученные эндоскопическим путем свидетельствовали об поражении слизистых оболочек трахеи и крупных бронхов, которые характеризовался гиперемией, отеком и деформацией их стенок, просвет бронха были заполнены густым вязким секретом. После проведенного лечения отмечено регрессия эндоскопических признаков воспалительного процесса в основном I и II группы соответственно 72% и 12% больных, наблюдалось уменьшения секреции слизистых бронхов, исчезновении гиперемии и отека слизистых оболочек и восстановлении их проходимости.

Исходно на препаратах отпечатках взятых из нёбных миндалин и слизистой носа у больных на фоне обсеменённости, в основном, кокковой флорой (*Streptococcus pneumoniae* 22%, *Streptococcus piogenes* 33%, *Haemophilus influenzae* 5%), обнаружены единичные лимфоциты, в большом количестве неактивные сегментоядерные нейтрофильные лейкоциты без признаков фагоцитарной активности.

После проведенного лечения по показателям цитологического исследования мазков со слизистой нёбных миндалин наряду с нивелированием клинических симптомов отмечали снижение обсеменённости кокковой микрофлоры у больных соответственно в I, II группе у 74% и 10% больных по сравнению с исходными данными. В конце лечения у больных I группы выявлены 3-я (9% и 18%) и 4-ая (88% и 45% больных) стадия воспаления по С.Т.Наджмитдинову, что свидетельствует об активации клеточной защитной реакции организма. Однако у больных II группы значительного изменения обсеменённости кокковой микрофлоры не выявлены.

Анализ результатов тромбоцитограммы до лечения показал, что у 60% больных были начальные признаки процесса адгезии и агрегации тромбоцитов в периферической крови их размеры были большими, активными. Полученные исходные данные свидетельствовали об усилении процесса свертывания периферической крови. После проведенного лечения у больных II группы выявлено незначительные сдвиги показателей тромбоцитограммы, только у больных I группы отмечено значительные положительные сдвиги которые свидетельствовали об усилении процесса дезагрегации 32 (74%) больных, характеризующиеся снижением процесса адгезии и агрегации тромбоцитов до нормы в периферической крови. Тромбоциты располагались в одиночку, становились мелкими, неактивными, что свидетельствовало о снижении процесса гиперкоагуляции и нормализации свёртывания крови.

По данным литературы увеличения вязкости бронхиального секрета сопровождается изменениями его качества, что приводит к снижению неспецифических компонентов местного иммунитета (интерферона, лактоферрина и лизоцима и секреторного IgA, которые обладают противовирусной, противомикробной активностью. Все это приводит к нарушению деятельности мукоцилиарного аппарата и накоплению в просвете бронхов слизи и ее инфицирования за счет размножения микробной флоры. Густая и вязкая бронхиальная слизь со сниженным бактерицидным действием, является востребованной питательной средой для микроорганизмов. При

определенных условиях, у этих больных происходит активация респираторной инфекции (4).

В ходе лечения было выявлено, что у основной группы обследуемых больных отмечалась тенденция к уменьшению вязкости мокроты, улучшения ее отхождения, уменьшения интенсивности кашля. Понятно, что благодаря указанным позитивным сдвигам снижается темпы размножения микрофлоры в слизистой оболочке бронхов и уменьшения выраженности показателей адгезии и агрегации форменных элементов крови, усиливают гуморальный иммунитет. Улучшения реологии крови приводит к улучшению кровоснабжения в очаге воспаления, притока защитных клеток в пораженных органах и регрессии воспалительного процесса.

Таким образом на основании проведенных исследований можно заключить, что у больных ХОБЛ принимавших препарат инспирон наблюдались следующие позитивные сдвиги:

Улучшались реологические свойства мокроты со снижением ее вязкости и увеличением количество выделяемого секрета.

Сравнительно быстрее восстанавливалась функция внешнего дыхания, улучшилась проходимость потока воздуха на всем уровне бронхов.

Снизилась обсемененность микрофлоры слизистых оболочек верхних отделов дыхательных путей.

Уменьшились процессы агрегации тромбоцитов который приводит к нормализации свёртывания крови.

Литература

1. Айсанов З.Р., Белоцерковская Ю.Г., Авдеев С.Н., Белевский А.С. Современные данные о возможностях улучшения переносимости физической нагрузки и значении физической активности у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология. -2019. Том 29. -№ 2. -С. 207-215
2. Безлепко А.В. Противовоспалительная терапия хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология.-2009.-№ 4. -С. 85-91.
3. Белоусов Ю. Б., Карпов О. И., Леонова М. Б., Ефременкова О. В. Клинико – экономическая оценка средств, применяемых для профилактики и лечения ОРВИ. // Качественная клиническая практика. Спец. выпуск . 2002 . С . 2-24.
4. Ковалева Ю.Р. Внутренние болезни в вопросах и ответах - Санкт-Петербург. «ФОЛИАНТ»-2004\Внутренние болезни 1
5. Ершов Ф. И ., Касянова Н. Б., Полонский О. В. Возможно ли рациональная фармакотерапия гриппа и другие ОРВИ // Консилиум Медикум. Вып. Инфекции и антимикробная терапия. - 2003. -Т.5. –№ -6.
6. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии. -М: Медицина. - 1996. – 240 с.
7. Лобзин Ю. Б., Михайленко В. П., Лвова Н. И. Воздушно- капелные инфекции / Ю. В. Лобзин – С - Пб.: ИКФ «Фолиант» .2000 . -184 с.
8. Кокосов А.Н. Хронический бронхит и обструктивная белезнь легких. СПб,: Лан; 2002.
9. Куделя Л. М. и соавт., Комплексная терапия обострений хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. // Консилиум. №- 1, 2007.-С. 47-48.
10. Наджимитдинов С.Т., Садыкова Г.А. Новый способ получения препаратов отпечатков. Методическая рекомендация. – Т., - 2003. – 6 с.

11. Нарзиев Ш.С., Хазратов У.Х., Садирова Д.К. Сурункали обструктив упка касаллигини даволашда инспироннинг самарадорлиги. Терапевтический вестник Узбекистана. 2016.- №4.-С. 77.
12. Нарзиев Ш.С., Ярашева М.Д. Применения препарата инспирона в восстановлении дренажной функции бронхов при хронической обструктивной болезни легких. Теоретическая и клиническая медицина. Ташкент-2017.- № 2. –С. 38-40.
13. Barnes P.J. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Nat. Immunol. Rev. 2008; 8: 183-192.
14. Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacol. Rev. 2004; 56: 515-548.
15. Cooper C.B. Airflow obstruction and exercise. Respir. Med. 2009; 103 (3): 325-334. Doi; 10.1016/j.RMED. 2008.10.026
16. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The 2009 report is available on www.goldcopd.com
17. Kraft M. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease exhibit common origins in any country! Am J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 174: 238-240.
18. Vandervoorde J., Verbanck S., Gijssels. et. al. Early detection of COPD: a case finding study in general practice. Respir. Med. 2007; 101: 525-530.
19. Van Remoortel H., Hornikx M., Langer D. et.al. Risk factors and comorbidities in the preclinical stages of chronic COPD. Respir. Med. 2014; 108 (1): 30-38. DOI:10.1164/rccm.201307-1240OC.
20. Watz H., Waschki B., Meyer T., Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. Eur. Respirator J. 2009; 33 (2); 262-272. DOI; 10.1183/0903193600024608.

ИЗУЧЕНИЕ МЕСТНОРАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА ЛАНОТАН, КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ

Никитина Н.С., Деева Т.В., Котляр В.А., Леонтьева Т.Л.

Государственное Предприятие «Государственный Научный Центр
Лекарственных Средств», г. Харьков, Украина.

В Украине, как и во всем мире, первичная открытоугольная глаукома занимает одно из лидирующих мест среди причин прогрессирующего снижения зрения и слепоты. На протяжении многих десятилетий выбор наиболее рационального гипотензивного лечения глаукомы является одной из самых важных проблем офтальмологии. Это обусловлено как значительным распространением заболевания, так и высоким процентом инвалидности среди больных глаукомой. По данным ряда авторов, около 1,7 % населения в возрасте после 40 лет страдает глаукомой, в большинстве стран мира глаукома приводит к необратимой слепоте в 5-33 % случаев. По статистике именно глаукома является основной причиной слепоты: в развитых странах примерно 15 % слепых потеряли зрение из-за этого заболевания [1].

Глаукома – это заболевание, приводящее к необратимой гибели зрительного нерва, основная причина развития которого – высокое внутриглазное давление. Уровень внутриглазного давления зависит от внутриглазной жидкости – водянистой влаги. Медикаментозное лечение глаукомы является одной из наиболее актуальных и сложных проблем современной офтальмологии [2].

Важная роль в лечении глаукомы отводится лекарственным средствам, улучшающим отток внутриглазной жидкости. Активация увеосклерального оттока достигается под влиянием препаратов, относящихся к аналогам простагландинов. Простагландины представляют собой группу биогенных веществ, которые оказывают влияние на различные процессы в организме. К простагландинам (ПГ) относятся активные вещества, которые в малых количествах обладают регуляторным действием в клетках и тканях организма человека.

На сегодняшний день в мире проведены широкие клинические исследования эффективности аналогов простагландинов в офтальмологии в качестве гипотензивных средств, и именно они сейчас являются препаратами первого ряда для лечения открытоугольной глаукомы. Эта группа препаратов в настоящее время является наиболее перспективным и разрабатываемым классом лекарственных средств [3].

Одним из них, наиболее широко используемым в лечении глаукомы, является 0,005% раствор латанопроста, который под торговым названием Ксалатан представлен на мировом фармацевтическом рынке.

Препарат Ксалатан (зарегистрирован в США в 1996 г.) содержит 0,005% раствор латанопроста – синтетический фенил-замещенный аналог ПГF_{2a}. Гипотензивный эффект 0,005% раствора латанопроста, местного аналога простагландина F_{2a}, по данным разных авторов составляет от 25 до 35% [4].

Латанопрост является пролекарством, которое при прохождении через ткани роговицы под воздействием ферментов гидролизуется до активной кислоты. Аналог ПГФ_{2a}, селективный агонист простаноидных FP-рецепторов, понижает внутриглазное давление вследствие увеличения оттока водянистой влаги, преимущественно увеосклерального; может постепенно изменять цвет глаз, повышая количество коричневого пигмента в радужке за счет увеличения числа меланосом (пигментных гранул) в меланоцитах стромы радужки. В клинических испытаниях коричневое окрашивание радужки не прогрессирует после отмены терапии, однако может быть необратимым. Влияние на меланоциты и/или отложение пигментных гранул в других участках глаза при длительном использовании на настоящий момент неизвестно. Латанопрост может вызывать потемнение кожи век, а также постепенно изменять ресницы и пушковые волосы. Отмечалось увеличение длины, толщины и пигментации ресниц, а также нарушение правильного направления роста ресниц (эти изменения могут быть необратимыми). Влияние латанопроста на эндотелий роговицы при длительном применении изучено недостаточно [4].

По данным мультицентровых, рандомизированных, контролируемых испытаний, у пациентов с исходным внутриглазным давлением (ВГД) 24-25 мм рт.ст., получавших латанопрост в течение 6 мес было показано понижение ВГД на 6-8 мм рт.ст. Понижение ВГД начинается спустя 3-4 ч после инстилляции и достигает максимума через 8-12 ч. Значимых отличий в безопасности или эффективности латанопроста у пациентов молодого и пожилого возраста не выявлено [4].

Результаты клинических испытаний препарата Ксалатан (латанопрост) свидетельствуют, что этот препарат является высокоэффективным гипотензивным средством для лечения различных форм глаукомы. Он хорошо переносится больными, не оказывает побочных реакций общего типа. Однако при длительном (свыше 6 месяцев) применении латанопроста отмечается усиление пигментации радужной оболочки глаза. В раннем послеоперационном периоде или при скрытом течении переднего увеита может провоцироваться усиление воспалительных явлений в переднем безопасном отделе глаза. Латанопрост (Ксалатан) рекомендуется в качестве препарата первого выбора для лечения глаукомы [4].

Целью исследований являлось сравнительное изучение местнораздражающего действия препарата Ланотан, капли глазные 0,05 мг/мл, разработанного ПАО «Фармак», Украина и референтного препарата Ксалатан[®], капли глазные производства Пфайзер Менюфекчуриг Бельгия Н.В., Бельгия.

Материалы и методы исследования. Местнораздражающее действие препарата Ланотан, капли глазные и референтного препарата исследовано в рамках эксперимента по изучению субхронической токсичности.

Опыты проводили на кроликах обоего пола породы «Шиншилла» с исходной массой тела 3,05-3,42 кг. Животные были распределены на экспериментальные группы, каждая из которых насчитывала по 5 кроликов. Всего в эксперименте использовано 20 кроликов.

Животные были получены из питомника лабораторных животных ЧП «Дали-2001» (Киев). В период акклиматизации (14 суток) и во время эксперимента животные находились в виварии при температуре воздуха 20-22 °С, влажности 50-60%, естественном световом режиме «день-ночь», в стандартных пластиковых клетках, на стандартном пищевом рационе. Все исследования проводили в соответствии с Методическими рекомендациями [5] и «Научно-практическими рекомендациями з утримання лабораторних тварин» [6]. Все исследования были одобрены Комитетом по биоэтике ГП «ГНЦЛС» и выполнялись в соответствии с Методическими рекомендациями «Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах» [7] и с соблюдением требований «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей» [5].

Препараты исследовали при ежедневных инсталляциях в глаза в течение 1 месяца. Дозы исследуемого препарата составляли 1 капля на животное и 4 капли на животное (1,5 мкг и 6,0 мкг на животное по действующему веществу), что соответствует суточной дозе для применения в клинике и дозе, в 4 раза ее превышающей. Референтный препарат применяли в дозе 6,0 мкг на животное.

В качестве контроля использовали интактных животных.

Оценка местнораздражающего действия включала ежедневный макроскопический контроль состояния участков вокруг глаз, в т.ч. век и конъюнктивы, а также макроскопическое и гистологическое исследование глаза и нижнего века после окончания эксперимента [8].

Энуклеированные глаза и участки нижнего века фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, обезжировали в спиртах восходящей концентрации и заливали в целлоидин-парафин. Тотальные срезы толщиной 6-8 мк окрашивали гематоксилином и эозином [9].

Светооптическое исследование микропрепаратов проведено под микроскопом «Бимам Р-12».

Результаты исследования. *Посмертное макроскопическое исследование.* При аутопсии кроликов всех групп выявлено, что целостность кожного покрова вокруг глаз сохранена. На кожной и конъюнктивной поверхности век отсутствовали признаки шелушения, покраснения, инъекции сосудов, отеки и другие видимые следы поражения Роговица, хрусталик прозрачные, инъекции сосудов на склере глазного яблока не отмечено.

Микроскопическое исследование.

Роговица. Передняя поверхность роговицы у всех животных покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием, сохраняющим свою целостность и имеющим на всем протяжении равномерную толщину (рис. 1., 2).

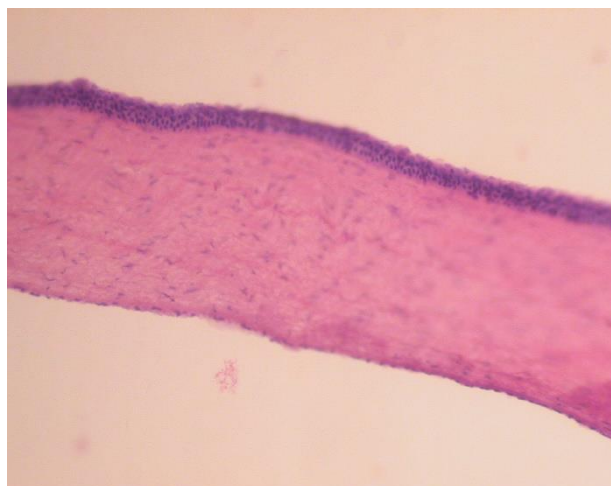


Рис. 1. Роговица глаза интактного кролика. Нормальная гистоструктура наружного и внутреннего эпителия и собственного вещества роговицы. Гематоксилин и эозин $\times 150$

Клетки базального слоя сохраняют палисадное расположение, по величине варьируют незначительно, их округлые ядра расположены на одном уровне. По мере приближения к поверхности ядра эпителиоцитов приобретают горизонтальную ориентацию, удлинняются, в последних 1-2 рядах они уплощаются.

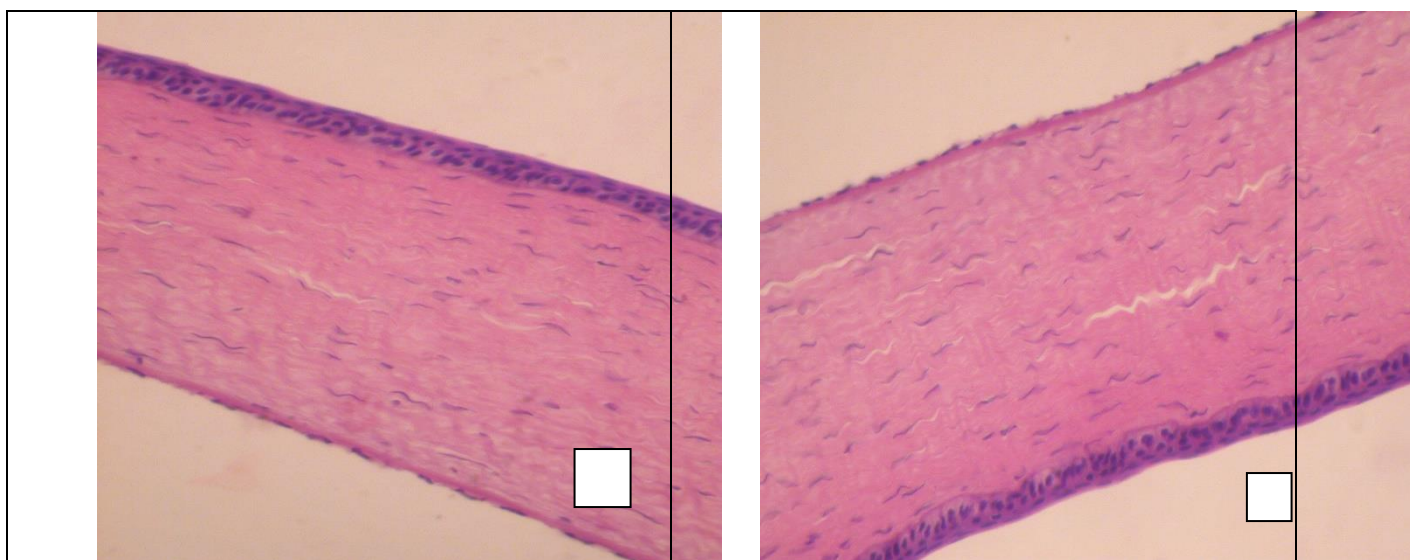


Рис. 2. Роговица глаза века кролика после введения референтного (а) и исследуемого (б) препарата в дозе 6,0 мкг на животное. Нормальная гистоструктура наружного и внутреннего эпителия и собственного вещества роговицы. Гематоксилин и эозин $\times 150$

Собственное вещество в большинстве микропрепаратов компактно, его толщина, тинкториальные свойства не изменены, пучки коллагеновых волокон располагаются в основном параллельно, клеточная насыщенность умеренная. В некоторых случаях (с равной частотой в контроле и опыте) чуть-чуть разрыхлены волокна собственного вещества. Базальная мембрана выражена отчетливо. В эндотелиальном слое клетки лежат ровной цепочкой, плотно прилегая к десцеметовой мембране на всем ее протяжении. Вытянутые в длину, содержащие значительное количество хроматина ядра четко контурируются.

Радужная оболочка. Пигментный (задний) эпителий, переходящий на цилиарное тело и его отростки, обычного вида, плотно прилегает к подлежащим слоям, признаков десквамации не наблюдается. Строма рыхлая, волокнистая, содержит различное количество пигментных клеток. Сосуды спокойные, кровь определяется в незначительном их количестве. Периваскулярная ткань без особенностей. Эндотелий, выстилающий радужную оболочку спереди, не изменен (рис. 3., 4.).

Веко. Передняя кожная поверхность века кроликов покрыта многослойным эпителием, подлежащая рыхлая соединительная ткань содержит волосяные фолликулы и мелкие потовые железы. В собственной пластинке расположены также лимфоидные узелки. Выраженность их одинакова во всех группах. Вдоль внутренней поверхности века, покрытой конъюнктивой, расположены многочисленные мейбомиевые железы. Толщина эпителиального пласта конъюнктивы одинаковая на всем протяжении. Субконъюнктивальная основа представлена нежной фиброзной тканью, которая умеренно инфильтрована лимфоцитами, иногда встречаются плазматические клетки (рис. 5., 6.).

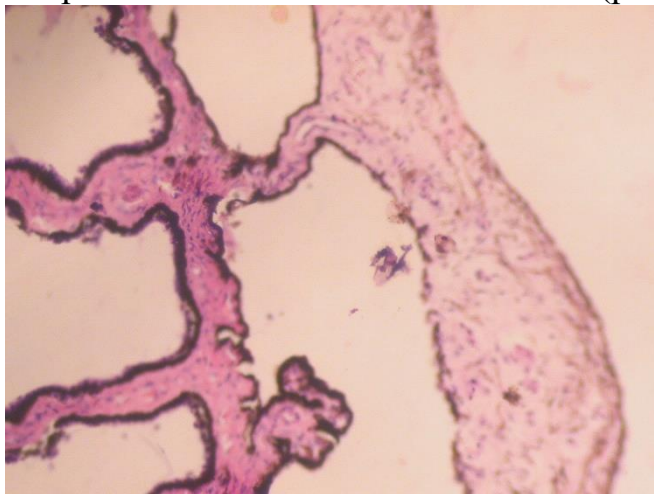


Рис. 3. Радужная оболочка глаза интактного кролика. Нормальная гистоструктура радужной оболочки. Гематоксилин и эозин $\times 150$

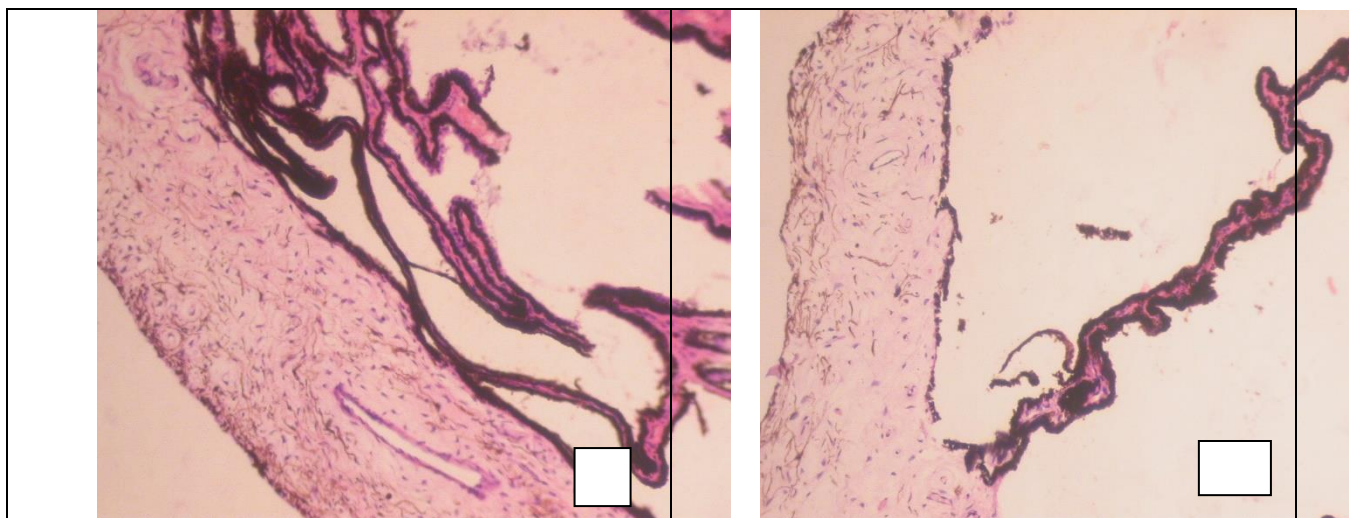


Рис. 4. Радужная оболочка глаза кролика после введения референтного (а) и исследуемого (б) препарата в дозе 6,0 мкг на животное. Нормальная гистоструктура радужной оболочки. Гематоксилин и эозин $\times 150$

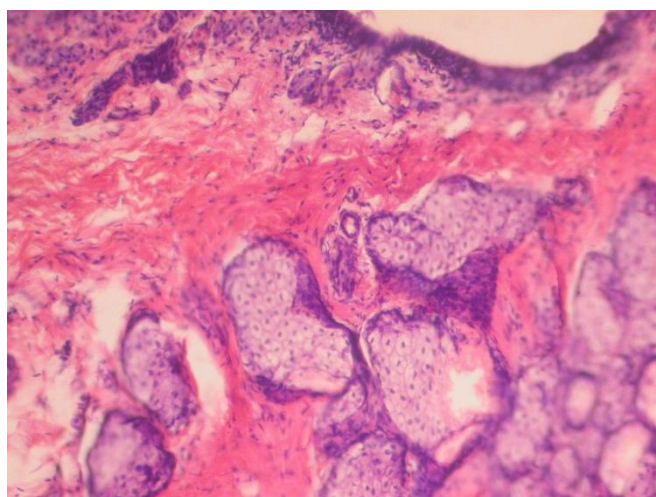


Рис. 5. Веко интактного кролика. Нормальная гистоструктура эпителия, собственной пластинки и желез. Гематоксилин и эозин × 150

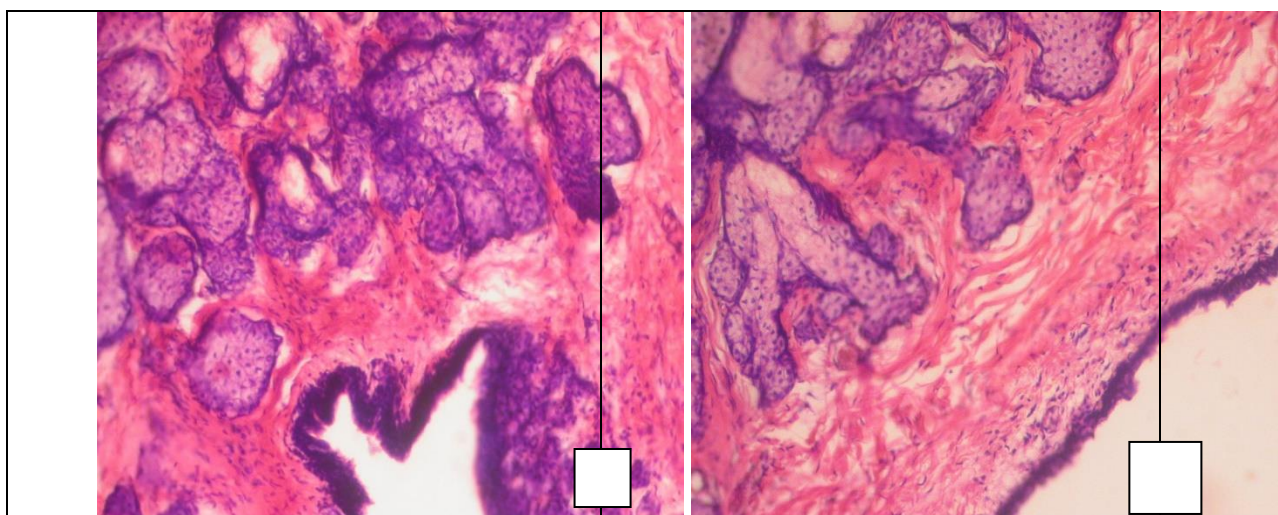


Рис. 6. Веко кролика после введения референтного (а) и исследуемого (б) препарата в дозе 6,0 мкг на животное. Нормальная гистоструктура эпителия, собственной пластинки и желез. Гематоксилин и эозин × 150

Выводы

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что препарат Ланотан, капли глазные при многократных инстилляциях кроликам не вызывает изменений в гистоструктуре глаза, не оказывает местнораздражающего действия и в целом соответствует референтному препарату Ксалатан®, капли глазные производства Пфайзер Менюфекчуринг Бельгия Н.В., Бельгия.

Литература

1. Егоров Е.А. Ставицкая Т.В. Современные аспекты гипотензивного лечения глаукомы // Русский медицинский журнал [Электронный ресурс] – Режим доступа к материалам: http://www.rmj.ru/articles_1513.htm.
2. Егоров Е.А. Медикаментозная терапия глаукомы. // Русский медицинский журнал. – 1999. – № 7 (1). – С. 23-26.
3. Егорова Т.Е. Простагландины в лечении глаукомы. Русский медицинский журнал. Клиническая офтальмология. – 2004. – № 3. – С. 127-132.

4. Product monograph XALATAN* (Latanoprost Ophthalmic Solution) 50 µg/mL Prostaglandin F_{2α} analogue. Toxicology. P. 19-28 [Электронный ресурс] – Режим доступа к материалам: http://www.pfizer.ca/en/our_products/products/monograph/221

5. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; під ред. О. В. Стефанова. – Київ : Авіцена, 2001. – 528 с.

Кожем'якин Ю.М. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожем'якин, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайфетдінова – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.

6. Резніков О.Г. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах. Методичні рекомендації / О. Г. Резніков, А. І. Соловйов, Н. В. Добреля, О. В. Стефанов // Вісник фармакології та фармації. – 2006. – № 7. – С. 47–61.

7. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. / Ю.М.Кожем'якин, О.С.Хромов, М.А.Філоненко, Г.А.Сайфетдінова – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.

8. Доклінічне вивчення місцевоподразнювальної дії лікарських засобів. Методичні рекомендації. – Київ, 2007. – 58 с.

9. Меркулов Г.А. Курс патологогистологической техники / Меркулов Г.А. – М. : Медицина, 1969. – 423 с.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА КВЕРТИН, ТАБЛЕТКИ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ

Никитина Н.С., Сомова Я.В., Деева Т.В., Котляр В.А., Леонтьева Т.Л.
Государственное Предприятие «Государственный Научный Центр
Лекарственных Средств», г. Харьков.

Кверцетин – широко распространенное вещество растительного происхождения, которое относится к биофлавоноидам и принадлежит к Р-витаминным средствам. Кверцетин – флавоноид, обладающий широким спектром фармакологических эффектов, капилляростабилизирующее, кардио- и радиопротекторное средство, проявляющее также антиоксидантные, противовоспалительные, регенеративные, диуретические, спазмолитические, антиязвенные, антисклеротические, антикатарактогенные свойства [1-8].

Препараты кверцетина в качестве эффективного средства успешно применяются в различных областях медицины (Корвитин, Кверцетин гранулы 0,04 г/1 г в пакетах по 2г, Липофлавон, лиофилизированный порошок для приготовления глазных капель и для инъекций) [8].

Целью настоящих исследований являлось изучение влияния препарата Квертин, таблетки жевательные по 40 мг, разработанного ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина на репродуктивную функцию крыс.

Материалы и методы исследования. Опыты проводили на половозрелых крысах линии Вистар обоего пола с исходной массой тела 170-200 г.

Животные были получены из питомника лабораторных животных ЧП «Дали-2001» (Киев). В период акклиматизации (14 суток) и во время эксперимента животные находились в виварии при температуре воздуха 20-22 °С, влажности 50-60 %, естественном световом режиме «день-ночь», в стандартных пластиковых клетках, на стандартном пищевом рационе. Все исследования проводили в соответствии с Методическими рекомендациями [9] и «Научно-практическими рекомендациями з утримання лабораторних тварин» [10]. Все исследования были одобрены Комитетом по биоэтике ГП «ГНЦЛС» и выполнялись в соответствии с Методическими рекомендациями «Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах» [11] и с соблюдением требований «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей» [9].

Для изучения влияния препарата на репродуктивную функцию самцов животные были распределены на 4 группы по 20 голов. Крысам опытных групп препарат вводили перорально один раз в сутки в дозах 0,25 г/кг, 2,5 г/кг и 5,0 г/кг по лекарственной форме в течение 60 дней. Перед введением препарат смешивали с водой до получения однородной суспензии (доза 0,25 г/кг) или тщательно перемешивали с пищей (дозы 2,5 г/кг и 5,0 г/кг). Контрольной группе самцов вводили воду.

Перед спариванием у самок проводили исследование эстрального цикла. В экспериментальные группы отбирали самок с нормальным эстральным циклом. Отобранные самки были распределены на 4 группы по 40 голов.

По окончании введения препарата к самцам подсаживали интактных самок в соотношении 1:2 сроком на 10 дней (2 эстральных цикла).

Оплодотворение регистрировали с помощью вагинальных мазков.

Для определения эмбриолетального действия половину беременных самок подвергали эвтаназии на 20 день беременности. При вскрытии определяли количество желтых тел в яичниках, мест имплантации в матке, количество живых и погибших плодов. На основании этих данных определяли пред- и постимплантационную гибель, общую эмбриональную смертность. Плоды взвешивали, проводили их визуальный осмотр на наличие внешне различимых аномалий развития. Измеряли кранио-каудальный размер плодов, массу и диаметр плаценты, регистрировали внешние изменения плаценты.

Для оценки плодовитости вычисляли индекс фертильности:

$$\text{индекс фертильности} = \frac{\text{количество беременных самок}}{\text{количество подсаженных самок}} \times 100 \%$$

Другую половину самок оставляли до родов и наблюдали за показателями постнатального развития потомства.

Клинические наблюдения за животными всех экспериментальных групп проводили ежедневно в течение эксперимента, регистрируя изменения в их общем состоянии, поведении, потреблении пищи и воды.

Для изучения токсического влияния Квертина на репродуктивную функцию самок крыс у них перед экспериментом проводили исследование эстральных циклов. В экспериментальные группы отбирали самок с нормальным эстральным циклом. Отобранные самки были распределены на 4 группы по 40 голов. Крысам-самкам опытных групп препарат вводили перорально один раз в сутки в дозах 0,25 г/кг, 2,5 г/кг и 5,0 г/кг по лекарственной форме в течение 15 дней. Перед введением препарат смешивали с водой до получения однородной суспензии (доза 0,25 г/кг) или тщательно перемешивали с пищей (дозы 2,5 г/кг и 5,0 г/кг). Контрольной группе крыс вводили воду.

После окончания введения препарата (15 дней) самок подсаживали к интактным самцам в соотношении 2:1 на срок 10 дней (2 эстральных цикла).

Оплодотворение регистрировали с помощью вагинальных мазков.

Определяли количество беременных самок в каждой группе, являющееся показателем способности самок к зачатию. На основании этих данных рассчитывали индекс фертильности.

Далее формировали 4 группы беременных самок для определения эмбриолетального действия препарата (см. выше) и 4 группы беременных самок для получения потомства.

Для оценки влияния препарата на потомство учитывали общее количество новорожденных в помете, количество особей разного пола, индекс жизнеспособности (отношение числа живых новорожденных к общему числу родившихся), индекс выживаемости в динамике наблюдения (отношение выживших крысят на 4, 7, 14, 21 сутки к числу крысят, родившихся живыми). У потомства регистрировали массу тела на 4-е, 7-е, 14-е, 21-е сутки. Фиксировали следующие признаки: время отлипания ушной раковины, появление первичного волосяного покрова, прорезывание резцов, открытие глаз, опускание семенников и раскрытие вагины.

Скорость созревания сенсорно-двигательных рефлексов у потомства в период вскармливания их самками оценивалась по следующим показателям: переворачивание на плоскости, отрицательный геотаксис, уклонение обрыва, избегание обрыва (вызванное визуальным стимулом), мышечная сила. Тесты проводили с каждым животным отдельно.

Для проведения теста по переворачиванию на плоскости животных клали на спину на плоской поверхности, быстро отпускали и измеряли время, необходимое для возвращения в нормальное положение. Формирование рефлекса считали завершенным, если животное возвращалось в нормальное положение в течение 30 с.

Формирование отрицательного геотаксиса регистрировали, помещая животных на наклонную плоскость (25°) головой вниз. Рефлекс считали сформированным, если животное поворачивалось на 180° в течение 1 мин.

Для проведения теста по уклонению обрыва крысят клали на возвышающуюся платформу таким образом, чтобы передние лапы касались ее края. Формирование рефлекса считали завершенным, если в течение 10 с животное отползло от края площадки.

Избегание обрыва (вызванное визуальным стимулом) регистрировали, помещая животных на площадку, поднятую на высоту 45 см над поверхностью. Избегание падения принимали за положительное решение. Опыт проводили однократно, после открытия глаз.

Мышечную силу определяли, помещая животных на густую проволочную сетку, которую медленно поворачивали на 180° . Животное должно висеть на сетке не менее 15 с.

Переворачивание в свободном падении определяли, держа крысят спиной вниз на высоте 60 см над мягкой поверхностью и быстро их отпуская. Визуально регистрировали, переворачивается ли животное в воздухе, чтобы упасть на все 4 лапы.

Испытание «Открытое поле 2» проводили на 45-е сутки. Крыс помещали в центр ярко освещенной площадки, разбитой на квадраты. Регистрировали время выхода из центра (латентный период), число посещаемых квадратов (двигательная активность), число стоек (реакция оглядывания), число умываний различного типа (груминг), число актов дефекации и мочеиспускания (эмоциональность).

Для получения статистических выводов при сравнении выборок, подчиняющихся нормальному распределению, использованы дисперсионный анализ (ANOVA) и критерий Данета для множественных сравнений (уровень значимости $p \leq 0,05$), для непараметрических данных – критерий Крускала-Уолиса (аналог дисперсионного анализа для непараметрических данных) и критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферони, а также критерий χ^2 для качественных показателей (уровень значимости $p \leq 0,05$) [12].

Результаты исследования. Исследование репродуктивной токсичности на самцах

В течение всего эксперимента поведение и состояние крыс-самцов, получавших исследуемый препарат, было в норме. Животные охотно поедали корм, пили воду, прибавляли в массу тела равнозначно с контрольными животными.

При исследовании плодовитости не выявлено уменьшения числа крыс, беременных от самцов, получавших исследуемый препарат, по сравнению с контролем.

Анализ результатов эмбриолетального действия (таблица 1.) показал отсутствие достоверного увеличения по сравнению с контролем пред- и постимплантационной гибели эмбрионов у крыс-самок, беременных от самцов, получавших препарат КВЕРТИН, таблетки. Визуальный осмотр не выявил видимых пороков развития плодов.

Таблица 1.

Показатели, характеризующие эмбриолетальность препарата КВЕРТИН, таблетки

| Показатели | Контроль | КВЕРТИН, 0,25 г/кг | КВЕРТИН, 2,5 г/кг | КВЕРТИН, 5,0 г/кг |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Количество беременных самок | 18 | 20 | 16 | 19 |
| Количество желтых тел | 12,44 ± 0,47 | 11,40 ± 0,43 | 11,19 ± 0,40 | 12,21 ± 0,49 |
| Количество мест имплантации | 11,61 ± 0,56 | 10,80 ± 0,49 | 10,31 ± 0,51 | 11,63 ± 0,58 |
| Количество мест резорбции | 0,72 ± 0,28 | 0,80 ± 0,20 | 0,81 ± 0,23 | 1,05 ± 0,24 |
| Количество живых плодов | 10,89 ± 0,75 | 9,80 ± 0,54 | 9,50 ± 0,52 | 10,58 ± 0,57 |
| Предимплантационная гибель, % | 6,72 ± 2,91 | 5,59 ± 1,62 | 8,17 ± 2,37 | 5,10 ± 2,00 |
| Постимплантационная гибель, % | 8,27 ± 3,92 | 9,32 ± 2,43 | 7,75 ± 2,11 | 9,07 ± 1,99 |
| Общая эмбриональная смертность, % | 13,55 ± 4,80 | 14,40 ± 2,75 | 15,41 ± 2,73 | 13,64 ± 2,74 |

Результаты общих наблюдений за физическим развитием потомства представлены в таблице 2. При наблюдении за постнатальным развитием потомства не установлено увеличения гибели плодов по сравнению с контрольными показателями. Масса плодов при рождении и дальнейшая

прибавка массы тела новорожденных крысят в первый месяц неонатального развития практически не отличалась от контрольной группы. Физическое развитие крысят в течение первого месяца постнатального развития (время отлипания ушной раковины, появление первичного волосяного покрова, прорезывание резцов, открытие глаз, опускание семенников и раскрытие вагины) также не отличалось от контрольных показателей и показателей, характерных для нормального физиологического развития животных этого вида.

Таблица 2.

Общие показатели постнатального развития потомства при изучении влияния препарата КВЕРТИН, таблетки на репродуктивную функцию крыс-самцов

| Показатели | Контроль | КВЕРТИН, 0,25 г/кг | КВЕРТИН, 2,5 г/кг | КВЕРТИН, 5,0 г/кг |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Средний размер приплода | 9,8 ± 0,39 | 9,5 ± 0,37 | 9,8 ± 0,59 | 9,3 ± 0,47 |
| Пол, %: самцы | 53,06 | 51,58 | 52,04 | 52,69 |
| Самки | 46,94 | 48,42 | 47,96 | 47,31 |
| Индекс жизнеспособности, % | 100,0 ± 0,00 | 100,0 ± 0,00 | 100,0 ± 0,00 | 100,0 ± 0,00 |
| Индекс выживаемости, %: | | | | |
| 4-е сут | 98,75 ± 1,25 | 100,0 ± 0,00 | 100,0 ± 0,00 | 100,0 ± 0,00 |
| 7-е сут | 98,75 ± 1,25 | 100,0 ± 0,00 | 100,0 ± 0,00 | 100,0 ± 0,00 |
| 14-е сут | 97,50 ± 1,67 | 97,50 ± 1,67 | 97,50 ± 1,67 | 97,50 ± 1,67 |
| 21-е сут | 96,25 ± 1,91 | 96,25 ± 1,91 | 96,25 ± 1,91 | 96,25 ± 1,91 |
| Динамика средней массы тела, г: | | | | |
| 4-е сут | 7,01 ± 0,25 | 7,04 ± 0,18 | 7,35 ± 0,27 | 7,93 ± 0,16 ² |
| 7-е сут | 10,53±0,39 ¹ | 10,59±0,24 ¹ | 10,76±0,21 ¹ | 10,79±0,23 ¹ |
| 14-е сут | 16,18±0,29 ¹ | 16,28±0,27 ¹ | 16,51±0,22 ¹ | 17,20±0,50 ¹ |
| 21-е сут | 33,42±0,87 ¹ | 33,45±1,07 ¹ | 33,90±0,84 ¹ | 34,04±0,93 ¹ |
| Отлипание ушной раковины, сут | 3,9 ± 0,18 | 3,5 ± 0,22 | 3,6 ± 0,31 | 3,5 ± 0,17 |
| Появление первичного волосяного покрова, сут | 6,0± 0,26 | 5,5± 0,22 | 5,7± 0,21 | 5,6± 0,16 |
| Прорезывание резцов, сут | 10,7 ± 0,21 | 10,5 ± 0,31 | 10,7 ± 0,54 | 10,8 ± 0,20 |
| Открытие глаз, сут | 17,0 ± 0,21 | 16,4 ± 0,43 | 16,9 ± 0,53 | 16,7 ± 0,30 |
| Опускание семенников, сут | 26,3 ± 0,26 | 25,5 ± 0,34 | 25,8 ± 0,33 | 25,8 ± 0,29 |
| Раскрытие вагины, сут | 34,0 ± 0,47 | 34,1 ± 0,38 | 33,9 ± 0,43 | 34,0 ± 0,42 |

Примечание: ¹ – p≤0,05 относительно исходных данных

² - p≤0,05 относительно контрольной группы

Показатели скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов у плодов в период вскармливания их самками представлены в таблице 3. Результаты показали, что у потомства, полученного от самцов-крыс, получавших исследуемый препарат, не выявлено отставания созревания

сенсорно-двигательных рефлексов и координации движений от аналогичных показателей контрольной группы.

Анализ поведенческой активности на 45-е сут постнатального развития потомства не выявил достоверного снижения по сравнению с контролем показателей времени выхода из центра (латентный период), числа посещаемых квадратов (двигательная активность), числа стоек (реакция оглядывания), числа умываний различного типа (груминг), числа актов дефекации и мочеиспускания (эмоциональность) (таблица 4.).

Таблица 3

Показатели скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов у потомства при изучении влияния препарата КВЕРТИН, таблетки на репродуктивную функцию крыс-самцов

| Показатели, сут | Контроль | КВЕРТИН, 0,25 г/кг | КВЕРТИН, 2,5 г/кг | КВЕРТИН, 5,0 г/кг |
|--|-------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Переворачивание на плоскости | 3,0 ± 0,26 | 3,1 ± 0,35 | 3,1 ± 0,28 | 3,3 ± 0,21 |
| Отрицательный геотаксис | 8,6 ± 0,54 | 9,1 ± 0,38 | 9,7 ± 0,30 | 9,8 ± 0,33 |
| Уклонение обрыва | 7,6 ± 0,31 | 7,2 ± 0,39 | 7,8 ± 0,51 | 8,0 ± 0,26 |
| Избегание обрыва (вызванное визуальным стимулом) | 17,0 ± 0,21 | 16,4 ± 0,43 | 16,9 ± 0,53 | 16,6 ± 0,31 |
| Мышечная сила | 16,2 ± 0,33 | 16,8 ± 0,39 | 16,9 ± 0,41 | 16,6 ± 0,37 |
| Переворачивание в свободном падении | 18,0 ± 0,21 | 17,4 ± 0,31 | 17,5 ± 0,17 | 18,1 ± 0,89 |

Таблица 4.

Показатели скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов у потомства при изучении влияния препарата КВЕРТИН, таблетки на репродуктивную функцию крыс-самцов

| Показатели | Контроль | КВЕРТИН, 0,25 г/кг | КВЕРТИН, 2,5 г/кг | КВЕРТИН, 5,0 г/кг |
|-----------------|--------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Самцы | | | | |
| Выход из центра | 2,30 ± 0,40 | 2,40 ± 0,23 | 2,25 ± 0,28 | 5,55 ± 0,27 |
| Квадраты | 32,90 ± 2,68 | 34,15 ± 1,80 | 36,30 ± 1,67 | 36,45 ± 2,21 |
| Стойки | 8,90 ± 0,85 | 9,60 ± 0,95 | 9,95 ± 0,92 | 9,70 ± 1,51 |
| Умывания | 0,85 ± 0,18 | 0,80 ± 0,24 | 0,95 ± 0,32 | 0,70 ± 0,15 |
| Дефекации | 1,60 ± 0,42 | 1,40 ± 0,41 | 1,50 ± 0,38 | 1,55 ± 0,43 |
| Уринации | 0,55 ± 0,15 | 0,40 ± 0,24 | 0,60 ± 0,22 | 0,45 ± 0,22 |
| Самки | | | | |
| Выход из центра | 2,35 ± 0,32 | 2,50 ± 0,26 | 2,35 ± 0,49 | 3,00 ± 0,45 |
| Квадраты | 42,45 ± 2,60 | 45,55 ± 2,88 | 45,60 ± 2,48 | 46,05 ± 1,88 |
| Стойки | 10,00 ± 1,14 | 11,95 ± 1,21 | 11,65 ± 1,10 | 12,60 ± 0,87 |
| Умывания | 0,95 ± 0,20 | 0,75 ± 0,23 | 0,60 ± 0,21 | 0,85 ± 0,31 |
| Дефекации | 2,00 ± 0,42 | 1,90 ± 0,45 | 1,70 ± 0,31 | 2,05 ± 0,59 |
| Уринации | 0,40 ± 0,15 | 0,75 ± 0,28 | 0,45 ± 0,18 | 0,60 ± 0,23 |

2 Исследование репродуктивной токсичности на самках

В течение всего эксперимента поведение и состояние крыс-самок, получавших исследуемый препарат в дозах 0,25 г/кг, 2,5 г/кг и 5,0 г/кг, было в норме. Животные охотно поедали корм, пили воду, прибавляли в массу тела равнозначно с контрольными животными.

При исследовании плодовитости не выявлено уменьшения числа беременных крыс в группах самок, получавших исследуемый препарат, по сравнению с контролем.

Анализ результатов эмбриолетального действия (таблица 5.) показал отсутствие достоверного увеличения по сравнению с контролем пред- и постимплантационной гибели эмбрионов у крыс-самок, получавших препарат: КВЕРТИН, таблетки. Визуальный осмотр не выявил видимых пороков развития плодов.

Таблица 5.
Показатели, характеризующие эмбриолетальность препарата КВЕРТИН, таблетки

| Показатели | Контроль | КВЕРТИН, 0,25 г/кг | КВЕРТИН, 2,5 г/кг | КВЕРТИН, 5,0 г/кг |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Количество беременных самок | 18 | 16 | 16 | 19 |
| Количество желтых тел | 12,44 ± 0,47 | 12,94 ± 0,50 | 12,38 ± 0,60 | 12,95 ± 0,98 |
| Количество мест имплантации | 11,61 ± 0,56 | 11,53 ± 0,80 | 10,81 ± 0,98 | 11,47 ± 0,95 |
| Количество мест резорбции | 0,72 ± 0,28 | 0,94 ± 0,31 | 0,69 ± 0,24 | 1,00 ± 0,32 |
| Количество живых плодов | 10,89 ± 0,75 | 10,59 ± 0,98 | 10,13 ± 1,31 | 10,47 ± 0,84 |
| Предимплантационная гибель, % | 6,72 ± 2,91 | 11,73 ± 5,17 | 13,96 ± 6,88 | 14,20 ± 5,26 |
| Постимплантационная гибель, % | 8,27 ± 3,92 | 12,49 ± 5,89 | 7,61 ± 2,72 | 7,64 ± 2,17 |
| Общая эмбриональная смертность, % | 13,55 ± 4,80 | 19,80 ± 6,97 | 19,55 ± 6,96 | 21,07 ± 5,11 |

Результаты общих наблюдений за физическим развитием потомства представлены в таблице 6. При наблюдении за постнатальным развитием потомства не установлено увеличения гибели плодов по сравнению с контрольными показателями. Масса плодов при рождении и дальнейшая прибавка массы тела новорожденных крысят в первый месяц неонатального развития практически не отличалась от контрольной. Физическое развитие крысят в течение первого месяца постнатального развития (время отлипания ушной раковины, появление первичного волосяного покрова, прорезывание резцов, открытие глаз, опускание семенников и раскрытие вагины) также не отличалось от контрольных показателей и показателей, характерных для нормального физиологического развития животных этого вида.

Показатели скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов у плодов в период вскармливания их самками представлены в таблице 7. Результаты показали, что у потомства, полученного от крыс-самок, получавших исследуемый препарат, не выявлено отставания созревания сенсорно-двигательных рефлексов и координации движений от аналогичных показателей у контрольной группы.

Таблица 6.

Общие показатели постнатального развития потомства при изучении влияния препарата КВЕРТИН, таблетки на репродуктивную функцию крыс-самок

| Показатели | Контроль | КВЕРТИН, 0,25 г/кг | КВЕРТИН, 2,5 г/кг | КВЕРТИН, 5,0 г/кг |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Средний размер приплода | 9,8 ± 0,39 | 10,0 ± 0,76 | 9,6 ± 0,50 | 9,7 ± 0,42 |
| Пол: самцы | 53,06 | 52,00 | 51,04 | 52,58 |
| самки | 46,94 | 48,00 | 48,96 | 47,42 |
| Индекс жизнеспособности, % | 100,0 ± 0,00 | 100,0 ± 0,00 | 100,0 ± 0,00 | 100,0 ± 0,00 |
| Индекс выживаемости, %: | | | | |
| 4-е сут | 98,75 ± 1,25 | 100,0 ± 0,00 | 100,0 ± 0,00 | 100,0 ± 0,00 |
| 7-е сут | 98,75 ± 1,25 | 100,0 ± 0,00 | 98,75 ± 1,25 | 100,0 ± 0,00 |
| 14-е сут | 97,50 ± 1,67 | 97,50 ± 1,67 | 96,25 ± 2,67 | 98,75 ± 1,25 |
| 21-е сут | 96,25 ± 1,91 | 96,25 ± 1,91 | 96,25 ± 1,91 | 97,50 ± 1,67 |
| Динамика средней массы тела, г: | | | | |
| 4-е сут | 7,01 ± 0,25 | 7,06 ± 0,21 | 7,14 ± 0,18 | 7,61 ± 0,27 |
| 7-е сут | 10,53±0,39 ¹ | 10,43±0,38 ¹ | 11,09±0,48 ¹ | 11,38±0,34 ¹ |
| 14-е сут | 16,18±0,29 ¹ | 17,06±0,62 ¹ | 17,58±0,52 ¹ | 18,46±0,49 ¹ |
| 21-е сут | 33,42±0,87 ¹ | 34,24±1,08 ¹ | 34,40±1,19 ¹ | 34,59±0,76 ¹ |
| Отлипание ушной раковины, сут | 3,9 ± 0,18 | 3,3 ± 0,26 | 3,7 ± 0,15 | 3,8 ± 0,13 |
| Появление первичного волосяного покрова, сут | 6,0± 0,26 | 5,7± 0,30 | 5,8± 0,29 | 6,0± 0,15 |
| Прорезывание резцов, сут | 10,7 ± 0,21 | 10,3 ± 0,40 | 10,8 ± 0,25 | 11,2 ± 0,13 |
| Открытие глаз, сут | 17,0 ± 0,21 | 16,4 ± 0,31 | 17,1 ± 0,28 | 17,4 ± 0,22 |
| Опускание семенников, сут | 26,3 ± 0,26 | 26,1 ± 0,38 | 26,0 ± 0,30 | 26,3 ± 0,26 |
| Раскрытие вагины, сут | 34,0 ± 0,47 | 34,2 ± 0,70 | 34,3 ± 0,60 | 34,8 ± 0,53 |

Примечание: 1 – p≤0,05 относительно исходных данных

Таблица 7.

Показатели скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов у потомства при изучении влияния препарата КВЕРТИН, таблетки на репродуктивную функцию крыс-самок

| Показатели, сут | Контроль | КВЕРТИН, 0,25 г/кг | КВЕРТИН, 2,5 г/кг | КВЕРТИН, 5,0 г/кг |
|--|-------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Переворачивание на плоскости | 3,0 ± 0,26 | 3,4 ± 0,40 | 2,4 ± 0,16 | 2,8 ± 0,20 |
| Отрицательный геотаксис | 8,6 ± 0,54 | 9,6 ± 0,62 | 9,90 ± 0,35 | 9,6 ± 0,43 |
| Уклонение обрыва | 7,6 ± 0,31 | 7,3 ± 0,33 | 8,0 ± 0,21 | 8,3 ± 0,33 |
| Избегание обрыва (вызванное визуальным стимулом) | 17,0 ± 0,21 | 16,4 ± 0,31 | 17,2 ± 0,33 | 17,4 ± 0,22 |
| Мышечная сила | 16,2 ± 0,33 | 16,4 ± 0,43 | 16,3 ± 0,37 | 16,3 ± 0,30 |
| Переворачивание в свободном падении | 18,0 ± 0,21 | 17,4 ± 0,22 | 17,7 ± 0,21 | 17,6 ± 0,22 |

Анализ поведенческой активности на 45-е сутки постнатального развития потомства не выявил достоверного снижения по сравнению с контролем показателей времени выхода из центра (латентный период), числа посещаемых квадратов (двигательная активность), числа стоек (реакция оглядывания), числа умываний различного типа (груминг), числа актов дефекации и мочеиспускания (эмоциональность) (таблица 8.).

Таблица 8.

Показатели скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов у потомства при изучении влияния препарата КВЕРТИН, таблетки на репродуктивную функцию крыс-самок

| Показатели | Контроль | КВЕРТИН, 0,25 г/кг | КВЕРТИН, 2,5 г/кг | КВЕРТИН, 5,0 г/кг |
|-----------------|--------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Самцы | | | | |
| Выход из центра | 2,30 ± 0,40 | 2,55 ± 0,44 | 2,50 ± 0,29 | 2,45 ± 0,43 |
| Квадраты | 32,90 ± 2,68 | 34,70 ± 2,05 | 33,20 ± 2,38 | 36,35 ± 3,03 |
| Стойки | 8,90 ± 0,85 | 10,75 ± 1,60 | 8,00 ± 1,06 | 9,60 ± 1,34 |
| Умывания | 0,85 ± 0,18 | 0,55 ± 0,23 | 0,65 ± 0,21 | 1,05 ± 0,22 |
| Дефекации | 1,60 ± 0,42 | 1,45 ± 0,56 | 1,95 ± 0,48 | 2,30 ± 0,49 |
| Уринации | 0,55 ± 0,15 | 0,50 ± 0,20 | 0,70 ± 0,19 | 0,25 ± 0,18 |
| Самки | | | | |
| Выход из центра | 2,35 ± 0,32 | 2,60 ± 0,22 | 2,75 ± 0,34 | 2,65 ± 0,45 |
| Квадраты | 42,45 ± 2,60 | 45,30 ± 2,41 | 45,90 ± 2,37 | 45,30 ± 3,52 |
| Стойки | 10,00 ± 1,14 | 11,20 ± 1,68 | 10,25 ± 1,00 | 12,05 ± 1,23 |
| Умывания | 0,95 ± 0,20 | 0,70 ± 0,22 | 0,70 ± 0,19 | 1,00 ± 0,28 |
| Дефекации | 2,00 ± 0,42 | 1,80 ± 0,60 | 1,65 ± 0,33 | 1,50 ± 0,23 |
| Уринации | 0,40 ± 0,15 | 0,50 ± 0,18 | 0,50 ± 0,21 | 0,65 ± 0,20 |

Выводы

В результате проведенных исследований установлено, что пероральное введение препарата КВЕРТИН, таблетки в дозах 0,25 г/кг, 2,5 г/кг и 5,0 г/кг по лекарственной форме половозрелым крысам:

- не влияет на показатель фертильности половозрелых самцов и самок крыс;
- не оказывает влияния на показатели пред- и постимплантационной гибели эмбрионов;
- не влияет на показатели физического развития потомства первого поколения в постнатальном периоде;
- не оказывает негативного влияния на скорость созревания сенсорно-двигательных рефлексов, эмоционально-двигательного поведения и способности к тонкой координации движений потомства первого поколения.

Таким образом, полученные экспериментальные данные свидетельствуют об отсутствии влияния на репродуктивную функцию препарата КВЕРТИН, таблетки при введении половозрелым крысам и коррелируют с литературными данными [13].

Литература

1. Левицкий А.П., Скидан К.В., Скидан М.И. Применение кверцетина в стоматологии // Вісник стоматології. – 2010. – № 1. – С. 81-87.
2. Роговский В.С., Матюшин Н.Л., Шимановский Н.Л. Перспективы применения препаратов кверцетина для профилактики и лечения атеросклероза // Международный медицинский журнал. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 114-118.
3. Усенко В.Ф., Подпружников Ю.В., Безуглая Н.П. и др. Клиническое изучение фармакокинетических свойств кверцетина с углеводным комплексом при пероральном введении // Ліки України. – 2011. – № 5 (1). – С. 65-68.
4. Усенко В.Ф., Зупанець І.А., Безугла Н.П., Доброва В.Є., Шаламай А.С. Дослідження переносимості та безпеки нового оригінального препарату «Квертин» // Український медичний альманах / Луган. держ. мед. ун-т. – Луганськ, 1998 – 2011. – Т. 14, № 4 – С.208-209.
5. Леус Н. Ф. Биохимические механизмы антикатарактогенного действия препаратов с антиоксидантными свойствами / Н. Ф. Леус, С. Г. Коломийчук, Низар Будайа, А. В. Гиржева, Ю. А. Журавок // Офтальмол. журн. - 2013. - № 4. - С. 72-80.
6. Слесарчук В.Ю. Нейропротекторные свойства препаратов кверцетина. / В.Ю. Слесарчук. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. - № 6 (41). – С. 11-18.
7. Хушматов Ш. С. Сравнительное изучение инотропной и антиаритмической активности флавоноидов — кверцетина, рутина и (+)-катехина. / Хушматов Ш. С., Махмудов Р. Р., Мавлянов С. М. // Рациональная фармакотерапия. – 2014. -№ 2 (31). – С. 24-28.
8. И.Н. Михейцева. Возможности и перспективы применения биофлавоноидов в лечении заболевания глаз. / Михейцева И.Н. // Офтальмологический журнал– 2015. - № 2. - С. 62-67.
9. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; під ред. О. В. Стефанова. – Київ : Авіцена, 2001. – 528 с.
10. Кожем'якин Ю.М. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожем'якин, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайфетдінова – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.
11. Резніков О.Г. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах. Методичні рекомендації / О. Г. Резніков, А. І. Соловійов, Н. В. Добреля, О. В. Стефанов // Вісник фармакології та фармації. – 2006. – № 7. – С. 47–61.

12. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион. – 2000. – 320 с.
13. Gras Notice For High-Purity Quercetin / Quercegen Pharma LLC. // - Toxicological Studies. - 2010. – No. 20. - P. 22-24. [Электронный ресурс] - URL: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/gras_notices/grn341-1.pdf. - Загл. с экрана.

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА ТАУКРАТ®, ТАБЛЕТКИС ИЗМЕНЕННЫМ СОСТАВОМ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Никитина Н.С., Сомова Я.В., Деева Т.В., Леонтьева Т.Л., Котляр В.А.
Государственное Предприятие «Государственный Научный Центр
Лекарственных Средств», г. Харьков, Украина.

Отечественный фармацевтический рынок характеризуется в настоящее время высокой насыщенностью и большой долей дженериков. В этих условиях конкурентоспособность лекарственного препарата определяется не только его актуальностью, востребованностью, но и уровнем качества. Все параметры качества лекарственного средства в той или иной степени зависят от используемых вспомогательных веществ, поэтому их оптимальному подбору уделяется все большее внимание.

В разработке и совершенствовании производства современных твердых дозированных лекарственных форм ведущую роль играют высокомолекулярные соединения, позволяющие создавать лекарственные препараты с прогнозируемыми биофармацевтическими и технологическими параметрами. В отечественном фармацевтическом производстве все более широко начинает внедряться новое поколение высокомолекулярных вспомогательных веществ, выпускаемых зарубежными фирмами.

Широкий спектр новых синтетических полимеров, создающих условия для контролируемого высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы, позволяет создавать оптимальные условия для реализации активности лекарственных веществ различной химической структуры и направления действия [1, 2].

В настоящее время внимание широкого круга врачей привлекают фитотерапевтические средства, а также их различные комбинации, способные нормализовать нарушенные функции различных биологических систем организма: нервной, иммунной, гормональной, – корригировать изменения метаболизма, способствовать улучшению общего соматического состояния больных и увеличению их работоспособности [3].

На протяжении последних десятилетий отмечается увеличение спроса населения на средства растительного происхождения. По данным ВОЗ, около 80 % проживающих во всем мире людей пользуются, главным образом, традиционными лекарственными средствами растительного происхождения [4].

Среди средств растительного происхождения широкое применение в кардиологии нашли средства, обладающие кардиопротекторным эффектом.

Положительный гемодинамический и клинический эффект данных препаратов сочетается с их низкой токсичностью и протекторным действием не только в отношении миокарда, но и тканей других органов [5].

Одним из комплексных препаратов, созданных на основе растительного сырья и компонента с кардиопротекторным эффектом, является препарат Кратал, разработанный ГП «Государственный научный центр лекарственных средств» (Харьков). Производство препарата Кратала было освоено ПАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод» [5, 6].

Цель работы – экспериментальное изучение безвредности (острая, субхроническая токсичность и местнораздражающее действие) препарата ТАУКРАТ[®], таблетки с измененным составом вспомогательных веществ в сравнении с препаратом Кратал, таблетки производства ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ».

Материалы и методы. Сравнительное изучение острой токсичности исследуемых препаратов было проведено в острых опытах на белых беспородных крысах обоего пола с исходной массой тела 165-255 г. Экспериментальные группы животных насчитывали по 5 самцов и 5 самок. Всего в эксперименте использовано 20 крыс.

Животные для проведения экспериментов были получены из питомника лабораторных животных ЧП «Дали-2001», г. Киев. В период карантина (2 недели) и во время эксперимента животные находились в виварии при температуре воздуха 18-20°C, влажности 50-60 %, естественном световом режиме «день-ночь», в стандартных клетках, на стандартном пищевом рационе в соответствии с Методическими рекомендациями [7] и «Науково-практичними рекомендаціями з утримання лабораторних тварин» [8]. Все исследования были одобрены Комитетом по биоэтике ГП «ГНЦЛС» и выполнялись в соответствии с Методическими рекомендациями «Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах» [9] и с соблюдением требований «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей» [7].

Объектом исследования служили образцы препарата Таукрат[®], таблетки, производства ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», содержащие вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (VIVAPUR[®] 101), натрия кроскармеллоза (VIVASOL[®]), кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

В референтном препарате Кратал, таблетки использовали следующие вспомогательные вещества: крахмал картофельный, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат (разработка ГП «ГНЦЛС», освоенная ПАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод») [6].

Исследуемые препараты изучали при внутрижелудочном введении в дозе 10 г/кг по лекарственной форме.

Критериями суждения о токсичности сравниваемых препаратов служили клиническая картина интоксикации, выживаемость животных, динамика массы тела крыс (исходные данные, 3, 7, 14 суток). Оценку влияния препаратов на

функциональное состояние печени проводили в конце эксперимента по ряду биохимических показателей крови. Все биохимические исследования проведены при использовании диагностических наборов фирмы «Филисит Диагностика» (Украина). Содержание общего белка в крови определяли биуретовым методом, альбумин – по реакции с бромкрезоловым зеленым, показатель тимоловой пробы – по методу осадочных проб [10].

Наблюдение за животными проводили в течение 2-х недель.

На 14-е сутки после воздействия препаратов крыс подвергали эвтаназии методом шадящей декапитации. При вскрытии по Roe [11] была проведена макроскопическая оценка состояния внутренних органов и определена их относительная масса.

Исследования *субхронической токсичности* проведены на половозрелых нелинейных белых крысах обоего пола с исходной массой тела 235-250 г. Все животные были распределены на группы. Каждая экспериментальная группа насчитывала по 14 крыс (7 самцов и 7 самок). Всего в эксперименте использовано 70 крыс.

Изучаемые препараты исследовали при ежедневном внутрижелудочном введении в течение месяца. Дозы исследуемого и референтного препаратов составляли 0,2 г/кг и 2,5 г/кг по лекарственной форме (эффективная доза фармакологических исследований и 1/4 от максимальной дозы, изученной в остром эксперименте) на крысах). Препараты вводили в виде водной суспензии. Контрольной группе животных вводили воду в эквивалентном объеме.

Оценку токсического воздействия исследуемых образцов на организм экспериментальных животных проводили по следующим параметрам: клинические наблюдения, выживаемость животных, потребление пищи и воды, динамика массы тела, гематологические показатели, биохимические показатели крови и мочи, клинический анализ мочи, электрофизиологическая активность миокарда, функциональное состояние ЦНС. В конце эксперимента животных подвергали эвтаназии для проведения макроскопии и изучения морфоструктуры внутренних органов.

Клинические наблюдения за животными проводили ежедневно в течение эксперимента, регистрируя изменения в их общем состоянии, поведении, потреблении пищи и воды.

Регистрацию массы тела животных проводили в динамике: исходные данные, 1-я, 2-я, 3-я неделя и 1 месяц.

Оценку влияния препаратов на состояние ЦНС проводили у крыс методом «открытого поля» в конце эксперимента [13].

ЭКГ снимали через месяц во втором стандартном отведении (электрокардиограф ЭК1К-01). При расшифровке электрокардиограмм учитывали следующие показатели: R-R – длительность полного сердечного цикла; длительность интервала P-Q, характеризующую время распространения возбуждения по предсердиям; длительность желудочкового комплекса QRS и электрической систолы желудочков – интервала Q-T; вольтаж и направленность зубцов P и T, вольтаж зубца R [14].

В периферической крови определяли содержание гемоглобина, количество и морфологию эритроцитов, содержание лейкоцитов, тромбоцитов, подсчитывали процентное соотношение различных форм лейкоцитов (лейкоцитарную формулу). Кровь у крыс брали из вены хвоста в динамике: исходные данные, две недели и месяц. Гемоглобин определяли гемоглобинцианидным методом, подсчет эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и лейкоцитарной формулы проводили общепринятыми методами [15].

Оценку влияния исследуемых образцов на функциональное состояние печени и различные метаболические процессы проводили по ряду биохимических показателей крови с использованием диагностических наборов «Филисит Диагностика», Украина. Содержание общего белка в крови определяли биуретовым методом, показатель тимоловой пробы – по методу осадочных проб, содержание альбумина – по реакции с бромкрезоловым зеленым, активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы (АлАТ и АсАТ) – по методу Райтмана-Френкеля, содержание глюкозы и холестерина в крови – ферментативным методом, содержание мочевины в крови – диацетилмонооксимным методом [10]. Исследуемые показатели определяли в конце опыта.

Для оценки влияния исследуемых образцов на функциональное состояние почек крыс определяли спонтанный суточный диурез, удельную плотность мочи. По диагностическим полоскам «PHAN» (фирма PLIVA-Lachema a.s.) определяли рН мочи (тест основан на изменении цвета смешанного кислотно-основного индикатора в диапазоне рН 5-9), белок мочи (тест основан на изменении цвета кислотно-основного индикатора под влиянием белков), содержание глюкозы в моче (тест основан на ферментативной реакции), содержание мочевины в моче – диацетилмонооксимным методом [15]. Перечисленные показатели определяли в конце эксперимента.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики. В данном отчете принят уровень значимости $p \leq 0,05$. Для получения статистических выводов при сравнении выборок относительных переменных, после того как однофакторный дисперсионный анализ (или критерий Крускала-Уоллиса для данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения) выявлял различия между экспериментальными группами, применяли критерий Стьюдента для множественных сравнений или критерий Ньюмена-Кейлса [12].

Результаты исследования острой токсичности

В результате проведенных исследований установлено, что после введения исследуемого препарата крысы активно передвигались по клетке в течение 20 мин, затем фаза возбуждения сменилась фазой угнетения – животные были неподвижны и заторможены. У них отмечалась слабая реакция на тактильные и звуковые раздражители. Такое состояние наблюдалось в течение 1,0-1,5 ч. Затем животные начали передвигаться по клетке, умываться, пить воду, есть корм, в дальнейшем их состояние нормализовалось и не отличалось от состояния интактных животных. Состояние крыс, которым вводили

референтный препарат в эквивалентной дозе, по картине клинической интоксикации соответствовало изучаемому препарату.

Гибели животных всех экспериментальных групп, а также отклонений в их общем состоянии и поведении в течение периода наблюдений не отмечалось

Влияние исследуемых препаратов на динамику массы тела крыс представлено в таблице 1. Анализ полученных данных показал, что внутрижелудочное введение исследуемого и референтного препаратов крысам не оказывало токсического влияния на прирост массы тела: в течение эксперимента как самцы, так и самки всех экспериментальных групп имели статистически достоверное увеличение массы тела по сравнению с исходными данными.

Таблица 1

Масса тела крыс при изучении острой токсичности препаратов

| Препарат | Период наблюдения, сутки | Масса тела крыс, г | |
|----------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | | самцы | самки |
| Референтный препарат | 0 | 235,0 ± 2,24 | 187,0 ± 1,22 |
| | 3 | 248,0 ± 2,55 ¹ | 195,0 ± 1,58 ¹ |
| | 7 | 260,0 ± 1,58 ¹ | 210,0 ± 3,54 ¹ |
| | 14 | 278,0 ± 2,55 ¹ | 224,0 ± 3,32 ¹ |
| Исследуемый препарат | 0 | 236,0 ± 1,87 | 186,0 ± 1,87 |
| | 3 | 250,0 ± 4,74 ¹ | 196,0 ± 2,92 ¹ |
| | 7 | 261,0 ± 5,34 ¹ | 211,0 ± 1,87 ¹ |
| | 14 | 279,0 ± 4,30 ¹ | 224,0 ± 1,87 ¹ |

Примечание: ¹ – $p \leq 0,05$ относительно исходных данных

Результаты биохимических исследований показали, что воздействие сравниваемых препаратов в изучаемой дозе не влияет на содержание общего белка, альбумина и показатель тимоловой пробы в сыворотке крови животных всех экспериментальных групп. Достоверные различия между показателями животных, подвергавшихся воздействию сравниваемых препаратов, отсутствовали.

Патоморфологическое исследование крыс

Патоморфологическое исследование, проведенное через 14 дней после внутрижелудочного введения препаратов, включало в себя аутопсию, макроскопическое исследование внутренних органов крыс. После эвтаназии животные были тщательно обследованы на предмет видимых патологических признаков. По данным вскрытия отклонений от нормы выявлено не было. Шерсть блестящая, опрятная, лимфатические узлы не увеличены. Видимые слизистые оболочки блестящие, бледно-розовые, гладкие. Все макроскопически исследованные органы (сердце, легкие, тимус, печень, почки, надпочечники,

поджелудочная железа, селезенка, половые железы) имели обычные размеры, цвет и консистенцию.

Относительная масса внутренних органов крыс, получавших исследуемый и референтный препараты (табл. 2.), оставалась в пределах физиологической нормы [16].

На основании результатов изучения острой токсичности исследуемых препаратов следует, что сравниваемые препараты в изученной дозе: не вызывают гибели животных; не оказывают токсического влияния на общее состояние, поведение, потребление пищи и воды, массу тела крыс; не вызывают видимых изменений внутренних органов крыс; не влияют на абсолютную и относительную массу внутренних органов крыс.

По изученным параметрам острой токсичности исследуемый препарат соответствует референтному препарату.

Таблица 2.

Коэффициенты масс внутренних органов крыс при изучении острой токсичности препаратов

| Органы | Референтный препарат | Исследуемый препарат |
|--------------|----------------------|----------------------|
| Самцы | | |
| Сердце | 0,34 ± 0,01 | 0,33 ± 0,01 |
| Легкие | 0,72 ± 0,04 | 0,76 ± 0,06 |
| Печень | 3,27 ± 0,13 | 3,41 ± 0,14 |
| Селезенка | 0,39 ± 0,03 | 0,42 ± 0,02 |
| Надпочечники | 0,026 ± 0,002 | 0,028 ± 0,001 |
| Почка левая | 0,31 ± 0,02 | 0,30 ± 0,01 |
| Почка правая | 0,32 ± 0,02 | 0,31 ± 0,01 |
| Яичко левое | 0,53 ± 0,01 | 0,52 ± 0,06 |
| Яичко правое | 0,52 ± 0,02 | 0,52 ± 0,06 |
| Тимус | 0,14 ± 0,02 | 0,13 ± 0,02 |
| Самки | | |
| Сердце | 0,44 ± 0,03 | 0,43 ± 0,01 |
| Легкие | 0,78 ± 0,06 | 0,81 ± 0,04 |
| Печень | 3,72 ± 0,19 | 3,74 ± 0,22 |
| Селезенка | 0,46 ± 0,02 | 0,44 ± 0,04 |
| Надпочечники | 0,044 ± 0,004 | 0,044 ± 0,005 |
| Почка левая | 0,40 ± 0,03 | 0,38 ± 0,02 |
| Почка правая | 0,40 ± 0,03 | 0,38 ± 0,02 |
| Тимус | 0,15 ± 0,02 | 0,15 ± 0,02 |

Результаты исследования субхронической токсичности

В течение эксперимента признаков токсического влияния, исследуемого и референтного препаратов на общее состояние и поведение экспериментальных животных, не отмечалось. Потребление пищи и воды у животных опытных групп не имело отличий от таковых у интактных животных.

У животных всех экспериментальных групп отмечалась положительная статистически достоверная динамика прироста массы тела.

Результаты изучения функционального состояния центральной нервной системы крыс показали, что введение самцам крыс исследуемых препаратов вызывало статистически достоверное снижение двигательной активности, по сравнению с контрольной группой животных. Введение исследуемого и референтного препарата самкам не вызывало изменений показателей, характеризующих горизонтальную и вертикальную двигательную активность, а также эмоциональную реактивность крыс по сравнению с контрольной группой животных (табл. 3).

Таблица 3.

Показатели ЦНС крыс после субхронического воздействия препаратов

| Показатели | Контроль | Референтный препарат, 1 доза | Референтный препарат, 2 доза | Исследуемый препарат, 1 доза | Исследуемый препарат, 2 доза |
|------------------------------------|--------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Самцы | | | | | |
| Количество: пересеченных квадратов | 32,57 ± 2,38 | 15,43 ± 2,08 ² | 15,00 ± 3,21 ² | 15,57 ± 2,82 ² | 15,29 ± 3,21 ² |
| Стоек умываний | 10,43 ± 1,81 | 4,57 ± 1,17 ² | 4,57 ± 0,84 ² | 5,29 ± 1,48 ² | 4,71 ± 0,99 ² |
| дефекаций | 0,86 ± 0,46 | 1,14 ± 0,34 | 1,00 ± 0,44 | 1,14 ± 0,63 | 0,86 ± 0,55 |
| | 2,43 ± 0,57 | 3,14 ± 0,77 | 2,86 ± 0,70 | 3,00 ± 0,85 | 3,29 ± 0,57 |
| Самки | | | | | |
| Количество: пересеченных квадратов | 53,14 ± 5,56 | 44,57 ± 3,09 | 43,29 ± 1,95 | 41,00 ± 1,63 | 40,43 ± 2,93 |
| Стоек умываний | 10,43 ± 1,91 | 10,86 ± 1,56 | 11,00 ± 2,39 | 9,43 ± 1,78 | 9,00 ± 1,35 |
| дефекаций | 0,43 ± 0,30 | 0,57 ± 0,20 | 0,43 ± 0,20 | 0,57 ± 0,30 | 0,86 ± 0,55 |
| | 2,00 ± 0,62 | 1,86 ± 0,63 | 1,71 ± 0,57 | 1,86 ± 0,51 | 1,29 ± 0,42 |

Примечание: ² – p ≤ 0,05 относительно контроля

Показатели, характеризующие электрофизиологическую активность миокарда крыс – длительность интервалов PQ, QRS, QT и RR, а также высота зубцов P, R и T животных опытных групп, не имели статистически значимых изменений по сравнению с контрольной группой животных.

Данные, характеризующие периферическую кровь, свидетельствуют, что внутрижелудочное введение исследуемого и референтного препаратов в течение месяца не влияет на изучаемые гематологические показатели крови крыс: концентрация гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов не отличались от аналогичных показателей контрольной группы животных. Также не обнаружено отличий и при подсчете лейкоцитарной формулы крови крыс всех экспериментальных групп.

Результаты биохимических исследований показали, что внутрижелудочное введение исследуемых препаратов в течение месяца не влияет на тестируемые

параметры, характеризующие белковый обмен (содержание общего белка, концентрация альбумина, показатель тимоловой пробы), углеводный обмен (концентрация глюкозы), липидный обмен (концентрация холестерина), а также активность ферментов аланин- и аспаргатаминотрансферазы.

Сравниваемые препараты не изменяют основных показателей, характеризующих функциональное состояние почек крыс. Через месяц применения препаратов у животных всех экспериментальных групп суточный диурез, относительная плотность и рН мочи, содержание мочевины в крови и моче не отличались от аналогичных показателей контрольной группы животных.

Выведение крыс из эксперимента было проведено путем щадящей декапитации. Все животные были взвешены в день забоя, после этого – немедленно аутопсированы. Во время посмертного исследования были индивидуально определены массы внутренних органов: сердца, легких, печени, селезенки, почек, надпочечников, семенников и тимуса. В дальнейшем был произведен пересчет абсолютной массы внутренних органов и определены их весовые коэффициенты. Для микроскопического анализа отбирали образцы сердца, тимуса, печени, почек, надпочечников, поджелудочной железы, селезенки, желудка и тонкого кишечника.

Как следует из полученных результатов (табл. 4), коэффициенты массы внутренних органов опытных крыс не отличаются от контрольных показателей и не выходят за рамки физиологической нормы для данного вида животных [16].

Таблица 4.

Относительная масса внутренних органов крыс после воздействия препаратов

| Показа-тели | Контроль | Референтный препарат, 1 доза | Референтный препарат, 2 доза | Исследуемый препарат, 1 доза | Исследуемый препарат, 2 доза |
|---------------------|---------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Самцы | | | | | |
| <i>Сердце</i> | 0,31 ± 0,01 | 0,31 ± 0,02 | 0,33 ± 0,02 | 0,34 ± 0,02 | 0,33 ± 0,04 |
| <i>Легкие</i> | 0,63 ± 0,04 | 0,64 ± 0,04 | 0,67 ± 0,06 | 0,66 ± 0,05 | 0,65 ± 0,05 |
| <i>Печень</i> | 2,35 ± 0,04 | 2,63 ± 0,16 | 2,86 ± 0,25 | 2,77 ± 0,18 | 2,64 ± 0,21 |
| <i>Селезенка</i> | 0,37 ± 0,04 | 0,33 ± 0,03 | 0,37 ± 0,07 | 0,40 ± 0,05 | 0,40 ± 0,03 |
| <i>Надпочечники</i> | 0,019 ± 0,001 | 0,018 ± 0,001 | 0,020 ± 0,000 | 0,021 ± 0,002 | 0,020 ± 0,002 |
| <i>Почка левая</i> | 0,30 ± 0,02 | 0,29 ± 0,01 | 0,32 ± 0,02 | 0,33 ± 0,02 | 0,31 ± 0,01 |
| <i>Почка правая</i> | 0,31 ± 0,02 | 0,30 ± 0,01 | 0,31 ± 0,02 | 0,33 ± 0,02 | 0,31 ± 0,02 |
| <i>Яичко левое</i> | 0,53 ± 0,02 | 0,49 ± 0,02 | 0,47 ± 0,02 | 0,51 ± 0,03 | 0,52 ± 0,02 |
| <i>Яичко правое</i> | 0,52 ± 0,02 | 0,49 ± 0,01 | 0,48 ± 0,02 | 0,51 ± 0,03 | 0,51 ± 0,03 |
| <i>Тимус</i> | 0,10 ± 0,00 | 0,10 ± 0,01 | 0,13 ± 0,02 | 0,11 ± 0,01 | 0,11 ± 0,03 |
| Самки | | | | | |

| | | | | | |
|---------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <i>Сердце</i> | 0,34 ± 0,01 | 0,35 ± 0,01 | 0,35 ± 0,01 | 0,34 ± 0,01 | 0,35 ± 0,01 |
| <i>Легкие</i> | 0,68 ± 0,09 | 0,71 ± 0,09 | 0,73 ± 0,02 | 0,65 ± 0,06 | 0,71 ± 0,05 |
| <i>Печень</i> | 2,78 ± 0,20 | 3,17 ± 0,10 | 2,88 ± 0,20 | 3,05 ± 0,14 | 2,98 ± 0,10 |
| <i>Селезенка</i> | 0,43 ± 0,05 | 0,43 ± 0,05 | 0,42 ± 0,01 | 0,53 ± 0,04 | 0,51 ± 0,06 |
| <i>Надпочечники</i> | 0,038 ± 0,004 | 0,040 ± 0,003 | 0,043 ± 0,002 | 0,039 ± 0,005 | 0,038 ± 0,003 |
| <i>Почка левая</i> | 0,31 ± 0,02 | 0,35 ± 0,02 | 0,35 ± 0,02 | 0,36 ± 0,02 | 0,35 ± 0,02 |
| <i>Почка правая</i> | 0,31 ± 0,01 | 0,33 ± 0,01 | 0,34 ± 0,02 | 0,35 ± 0,02 | 0,33 ± 0,02 |
| <i>Тимус</i> | 0,23 ± 0,05 | 0,20 ± 0,02 | 0,21 ± 0,02 | 0,18 ± 0,03 | 0,21 ± 0,02 |

Проведенные микроскопические исследования внутренних органов животных также не выявили кардиотоксического, нефротоксического и гепатотоксического действия сравниваемых препаратов на организм экспериментальных животных. Они не вызывают видимых сдвигов в морфофункциональном состоянии центрального (тимус) и периферического (селезенка) органов иммунной системы. Исследование надпочечников опытных групп не выявило признаков перестройки в различных участках коры надпочечников и связанные с этим изменения характера минералокортикоидного синтеза.

Оценка местнораздражающего действия исследуемых препаратов включала ежедневный макроскопический контроль состояния мест введения (ротовая полость), а также макроскопическое и гистологическое исследование тонкого кишечника и фундального отдела желудка после окончания эксперимента.

При ежедневном визуальном осмотре у животных всех экспериментальных групп не было выявлено никаких отклонений в поведении во время введения препаратов, никаких различимых глазом повреждений в ротовой полости и перианальной области, изменения характера фекальных масс.

Патоморфологическое исследование крыс

Посмертное *макроскопическое* исследование контрольных животных и животных всех опытных групп никаких визуализированных отклонений от нормы на всем протяжении желудочно-кишечного канала не обнаружило. Язык плотный, с умеренно выраженными сосочками, без налета, слизистая полости рта и пищевода бледно-розового цвета, блестящая, без признаков раздражения, нагноения. Слизистая вскрытого по большой кривизне (от пищевода до привратника) желудка имела умеренно выраженную складчатость, была блестящая, розоватого цвета, без гиперемии, изъязвлений, инъекций сосудов. Слизистая оболочка кишечника была блестящая, полупрозрачная, светло-розоватого цвета, слизистая прямой кишки на всем протяжении сохраняла хорошо выраженную продольную складчатость. Признаки раздражения и нарушения гемодинамики отсутствовали.

Микроскопически исследовали фундальный отдел желудка и тонкий кишечник.

Желудок. У животных всех экспериментальных групп эпителий, покрывающий слизистую фундальной части желудка, представлен немногими варьирующими по величине цилиндрическими клетками, апикальная часть которых заполнена слизистым секретом. Желудочные ямки умеренны по глубине, ямочный эпителий не изменен. Собственные железы желудка по длине нормальны, просвет железистой трубки несколько расширен в области шейки. Соотношение длины желез и глубины ямочек определяется как 4-5:1. Среди железистых клеток по численности доминируют париетальные, с умеренно оксифильной цитоплазмой. Для главных клеток характерна базофилия цитоплазмы и достаточно выраженная секреторная зона. Со стороны микроциркуляторного русла отклонений не выявлено.

Тонкий кишечник. У контрольных животных и животных после воздействия препарата слизистая характеризуется относительно небольшими кишечными ворсинками, на боковых поверхностях которых преобладают высокопризматические клетки, снабженные исчерченной каемкой. Ядра столбчатых клеток овальные, слабо варьирующие по размерам. Опытные животные не отличаются от контрольных по количеству бокаловидных клеток, которые наряду с каемчатыми располагаются на поверхности ворсинок и в основании крипт. Последние обычной длины, достаточно многочисленные, в их основании определяются панетовские клетки с ацидофильными гранулами. Фигуры митоза встречаются преимущественно в клетках средней части крипт. Строма инфильтрована клеточными элементами умеренно. На отдельных препаратах в поле зрения попадает такой участок тонкого кишечника, как 12-перстная кишка. Видно, что морфология и функциональная активность желез подслизистой не изменены.

На основании макроскопические характеристики слизистой ротовой полости, пищевода, морфологического статуса желудка и тонкого кишечника, а также микроскопического исследования фундального отдела желудка и тонкого кишечника признаков местнораздражающего действия после месячного воздействия исследуемых препаратов не выявлено.

Выводы

При изучении острой токсичности установлено, что препарат ТАУКРАТ[®], таблетки при внутрижелудочном введении крысам в дозе 10 г/кг по лекарственной форме не вызывает гибели экспериментальных животных и не влияет на их общее состояние и поведение. По клинической симптоматике интоксикации животных, исследованным параметрам и уровню острой токсичности препарат ТАУКРАТ[®], таблетки соответствует референтному препарату.

Установлено, что внутрижелудочное введение препарата ТАУКРАТ[®], таблетки и референтного препарата в дозах 0,2 г/кг и 2,5 г/кг по лекарственной форме (эффективная доза фармакологических исследований и 1/4 от максимальной дозы, изученной в остром эксперименте) не оказывает токсического влияния на общее состояние животных, поведение, потребление

пищи и воды, массу тела крыс, функциональные показатели ЦНС самок крыс, электрофизиологическую активность миокарда, показатели периферической крови, не вызывает патологических сдвигов основных биохимических показателей крови и мочи животных, характеризующих метаболические процессы в печени и почках.

На основании результатов патоморфологического исследования установлено, что исследуемый и референтный препараты не приводят к развитию визуализированных изменений внешнего вида, не оказывают влияния на относительную массу внутренних органов крыс и не вызывают морфофункциональных изменений в исследованных внутренних органах крыс.

Препарат ТАУКРАТ[®], таблетки и референтный препарат Кратал, таблетки не проявляют местнораздражающего действия.

Таким образом, полученные результаты сравнительного исследования безвредности позволяют заключить, что введение новых вспомогательных веществ в состав препарата ТАУКРАТ[®], таблетки производства ПАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод» по параметрам острой, субхронической токсичности, а также местнораздражающего действия не вызывает побочных явлений в организме экспериментальных животных.

Литература

1. Воскобойникова И.В. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса. / И. В. Воскобойникова., С.Б. Авакян., Т.А. Сокольская., И.И. Тюляев., В.Л. Багирова., В.К. Колхир, Г.С. Сакович. // Химико-фармацевтический журнал. 2005. – Т. 2005. - № 1. – С. 22-28.
2. Тишков Т.М. Современные вспомогательные вещества. / Т.М. Тишков., А.В. Погребняк., Л.В. Погребняк. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2 (часть 1). – С. 1-7. [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22742> - Загл. с экрана.
3. Сметанина Е.И. Фитотерапевтический подход к лечению вегетососудистой дистонии. / Е.И. Сметанина, Е.В. Юрченко // Провизор. – 2004. – № 11. – С. 9.
4. Асанова С. Р. Экспериментально-теоретическое обоснование создания и стандартизации лекарственных растительных препаратов с антиоксидантной активностью. Автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02 / Светлана Рашитовна Асанова. - Уфа, 2016. - 459 с. [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.samsmu.ru/files/referats/2015/khasanova/dissertation.pdf>. - Загл. с экрана.
5. Электронный справочник лекарственных средств Компендиум. [Электронный ресурс]. – URL: <https://compendium.com.ua/info/155528/kratal/> - Загл. с экрана.
6. Бабушкина А.В. Комбинированный препарат Кратал в терапии сердечно-сосудистых заболеваний / А.В. Бабушкина // Український медичний часопис. – К.: МОПІОН – 2010. – № 4. – С. 60-66.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; під ред. О. В. Стефанова. – Київ : Авіцена, 2001. – 528 с.
8. Кожем'якин Ю.М. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожем'якин, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайфетдінова – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.
9. Резніков О.Г. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах. Методичні рекомендації / О. Г. Резніков, А. І. Соловійов, Н. В. Добреля, О. В. Стефанов // Вісник фармакології та фармації. – 2006. – № 7. – С. 47–61.

10. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. В 2 т. Т.1. – 2-е изд. – Мн.: Интерпрессервис, 2003. – 495 с.
11. Меркулов Г.А. Курс патологогистологической техники. – М.: Медицина, 1969. – 423 с.
12. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион. – 2000. – 320 с.
13. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения // Пер. с англ. – М.: Высшая школа, 1991. – С. 119-122.
14. Гален С.Вагнер. Практическая электрокардиография Мариотта. – СПб.: Невский Диалект; 2002. – 480 с.
15. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / В.В.Меньшиков, Л.Н.Делекторская, Г.П.Золотницкая и др. / Под ред. В.В.Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 386 с.
16. Проблема нормы в токсикологии. (Современные представления и методические подходы, основные параметры и константы) / И.М.Трахтенберг, Р.Е.Сова, В.О.Шефтель и др. // Под ред. проф. И.М.Трахтенберга. – М.: Медицина, 1991. – 204 с.

АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ G. LAMBLIA У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

Н.Ф. Нурматова, Ф.И. Иноятова

Ташкентская медицинская академия, г.Ташкент, Узбекистан

Республиканский специализированный научно-практический медицинский
центр Педиатрии МЗ РУз, г.Ташкент, Узбекистан

Несмотря на проведение вакцинации против гепатита В и достижения в области диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов у детей, данная проблема остается актуальной для мирового и отечественного здравоохранения. По данным ВОЗ, ежегодно регистрируется до 2 миллионов смертей только от цирроза печени, обусловленного хроническим гепатитом В (ХГВ), что ставит данную патологию на 9 место в мировой структуре смертности [1,2,3,11]. Известно, что любая сопутствующая патология инфекционной и неинфекционной природы зачастую определяют неблагоприятное течение основного заболевания. Существенное влияние на течение ХГВ оказывают и паразитарные кишечные заболевания, среди которых наиболее значимой является лямблиозная инвазия, где пораженность детей достигает 40-60% [6,7,8]. В итоге формируется глобальная проблема микст инфекций вирусно-паразитарной этиологии с вытекающими отсюда нерешенными многими вопросами. Сложность проблемы обусловлена как небольшим количеством современных научных исследований в этом направлении, так и отсутствием разработанных терапевтических подходов в лечении. В условиях вирусно-паразитарной инфекции лечение лямблиоза усложняется резким снижением иммунной защиты, обусловленной патологическими процессами в печени, ограничением выбора антипротозойных препаратов в силу их гепатотоксичности, высокого уровня реинфицирования и, в отдельных случаях, приобретением штаммами возбудителей резистентности к лекарственным препаратам [4,5,9,10]. Вышеизложенное предопределило

необходимость подбора и проведения фармакологической коррекции лямблиозной инвазии у детей, больных ХГВ с учетом гепатотоксичности, биодоступности и эффективности препарата. Целью исследования явилась оценка эффективности антипаразитарных препаратов из различных фармакологических групп на фоне трехэтапной противолямблиозной терапии у детей, больных ХГВ и лямблиозом кишечника.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 125 детей, больных ХГВ и лямблиозом кишечника (83 мальчика и 42 девочка) в возрасте от 3 до 14 лет, госпитализированных в гепатологический центр РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз. Распределение по активности ХГВ показало, что 38,4% детей имели умеренную, 32,0% выраженную и 29,6% - минимальную степень. Давность ХГВ, составила $4,1 \pm 0,2$ лет. Диагноз ХГВ основывался на данных анамнеза болезни, клинического обследования, биохимических и инструментальных исследований. Верификация HBV-инфекции проводилась методами ИФА и ПЦР (HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcorAb, HBV-ДНК). Диагностика лямблиоза осуществлялась методами: иммунофлюоресценции- определение антигена *G. Lamblia* в фекалиях; ПЦР - определение DNA *G. Lamblia* в крови/фекалий и, трехкратным микроскопическим обследованием осадочных компонентов фекалий. В результате обследования специфических маркеров установлено, что большинство (75,5%) детей находились в стадии активации лямблиозной инвазии (наличие DNA *G. Lamblia* и антигена *G.Lamblia* с коэффициентом позитивности > 6 в фекалиях) [7]. Терапия лямблиоза включала три этапа: (I – подготовительный, II – воздействие на паразита, III - восстановительный). Больные были распределены в три группы в зависимости от используемого специфического препарата: Трихопол ($n=40$) в дозе 20 мг/кг/сутки в течении 10 дней (I группа), Зентел ($n=40$) в дозе 10 мг/кг/сутки в течении 7 дней (II группа) и Макмирор ($n=45$) в дозе 15 мг/кг/сутки в течении 10 дней (III группа). Критериями оценки эффективности лечения явились: частота клинической, биохимической ремиссии и паразитологической элиминации. Статистическая обработка проводилась методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента по специальной программе Excel-2000. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Применение комплексной трехэтапной терапии оказывало положительное влияние на динамику основных клинических симптомов ХГВ у детей. В тоже время, частота и выраженность зависели от вида использования противолямблиозных препаратов (табл.1). Так, в частоте проявлений астеновегетативного синдрома достоверно чаще предъявляли больные, получившие Трихопол по сравнению с детьми II и III группы ($p < 0,05-0,001$ к группам сравнения). Жалобы на слабость, быструю утомляемость достоверно реже предъявляли больные III группы, $p < 0,05$. Такие симптомы как нарушение сна и головные боли наблюдались почти в 2,4 и 2,1 раза чаще у детей I группы, чем детей из II группы ($p < 0,05$). Кожно-трофические изменения проявлялись в виде бледности и сухости кожи у большинства больных I группы ($57,5 \pm 7,9\%$), а также все проявления

диспепсического синдрома были более выражены, кроме такого симптома, как тошнота и рвота, в сравнении со II и III группами ($p < 0,05-0,001$). Из проявлений холестатического и геморрагического синдрома достоверных различий в показателях выявлены между I и III группами ($p < 0,01-0,001$). Изучение отдельных внепеченочных признаков выявило также максимальную частоту встречаемости в I группе детей, чем у больных III группы. В целом, это проявлялось в виде регистрации пальмарной эритемы, капиллярной сети на щеках, сосудистых “звездочек” и венозных коллатералей, соответственно в 60,0%, 77,5%, 20,0% и 57,5% случаях ($p < 0,01-0,001$). У всех детей I группы имело место увеличение размеров печени, причем для больных данной группы было характерно превалирование регистрации больших размеров (от 3х до 5см и свыше 5см) печени с довольно плотной консистенцией (22,5% и 25,0% против 4,4% и 0,0% больных III группы, $p < 0,05-0,01$). Аналогичные изменения выявлены в показателях спленомегалии ($27,5 \pm 7,1\%$, $12,5 \pm 5,3\%$ и 0% соответственно), $p < 0,05$ к группам сравнения. Таким образом, после терапии Макмирором произошло существенное улучшение в состоянии детей, больных ХГВ, обусловленное купированием или уменьшением астеновегетативного, диспептического и другими клиническими синдромами.

Таблица 1.

Частота клинических симптомов у детей, больных с сочетанной вирусно-паразитарной инфекцией после лечения (%)

| Клинические симптомы | Трихопол n=40 (I) | Зентел n=40 (II) | Макмирор n=45 (III) |
|------------------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------|
| <i>Астеновегетативный синдром:</i> | | | |
| Утомляемость, слабость | 60,0±7,8* | 32,5±7,5** | 4,4±1,5*** |
| Нарушение сна | 47,5±8,0* | 20,0±6,4** | 4,4±1,5*** |
| Головная боль | 52,5±8,0* | 25,0±6,9** | 0,0±0,0*** |
| Бледность и сухость кожи | 57,5±7,9* | 32,5±7,5** | 6,7±3,8*** |
| <i>Диспептический синдром:</i> | | | |
| Тошнота, рвота | 20,0±6,4* | 10,0±4,8 | 0,0±0,0 |
| Боли в животе | 52,5±8,0* | 25,0±6,9** | 4,4±1,5*** |
| Снижение аппетита | 57,5±7,9* | 27,5±7,1 | 11,1±4,7*** |
| Обложенность языка | 57,5±7,9* | 32,5±7,5 | 11,1±4,7*** |
| Метеоризм | 60,0±7,8* | 35,0±7,6** | 6,7±3,8*** |
| Нарушение стула | 47,5±8,0* | 25,0±6,9** | 4,4±1,5*** |
| <i>Холестатический синдром:</i> | | | |
| Субиктеричность: кожи | 17,5±6,1 | 10,0±4,8 | 6,7±3,8*** |
| склер | 52,5±8,0 | 32,5±7,5 | 11,1±4,7*** |
| <i>Геморрагический синдром:</i> | | | |
| Носовые кровотечения | 52,5±8,0 | 32,5±7,5 | 11,1±4,7*** |
| Экхимозы | 27,5±7,1 | 10,0±4,8** | 0,0±0,0*** |
| <i>Внепеченочные признаки:</i> | | | |
| Пальмарная эритема | 60,0±7,8 | 42,5±7,8 | 20,0±6,4*** |
| Капиллярная сеть | 77,5±6,7 | 52,5±8,0** | 22,2±6,3*** |
| Сосудистые звездочки | 20,0±6,4* | 7,5±4,2 | 0,0±0,0*** |

| | | | |
|----------------------------------|-----------|------------|-------------|
| Венозные коллатерали | 57,5±7,9* | 32,5±7,5 | 8,9±4,3*** |
| <i>Гепатолиенальный синдром:</i> | | | |
| Увеличение печени до 3 см | 52,5±8,0 | 72,5±7,1 | 95,6±3,1*** |
| от 3 до 5 см | 22,5±6,7 | 17,5±6,1 | 4,4±1,5*** |
| свыше 5 см | 25,0±6,9 | 10,0±4,8 | 0,0±0,0*** |
| Увеличение селезенки | 27,5±7,1 | 12,5±5,3** | 0,0±0,0*** |

Примечание: * - достоверность различий между исследуемыми показателями

*- между I и II; ** - II и III; *** - I и III группами ($p < 0,05-0,001$).

Из симптомов, патогномичных для лямблиоза при ХГВ у детей (рис.1), получивших Макмирор, достоверно чаще исчезали проявления в виде бруксизма, тиков и гиперкинезов, как погрызивание ногтей, сосание пальца и покусывания губ ($p < 0,05$ к группам сравнения). Кожные проявления в виде депигментации и гиперкератоза нивелировались у 76,6% детей, в остальных случаях (20,0%) сохранялись с тенденцией к уменьшению визуальной выраженности. Поражения красной каймы губ в виде заедов и шелушения вокруг рта, а также энурез не наблюдался ни у одного ребенка ($p < 0,05$). В группах сравнения характерные для лямблиоза симптомы, встречались значительно чаще, особенно среди детей, получивших Трихопол (46,6%). В тоже время, важно отметить, что применение Трихопола сопровождалось побочными явлениями в виде гиперферментемии, увеличения размеров печени и т.д., что свидетельствовало о гепатотоксичности препарата. Причем, в большинстве своем это были дети с выраженной активностью ХГВ, что, по-видимому, исключает возможность рекомендовать его в лечении лямблиоза у данной категории детей.

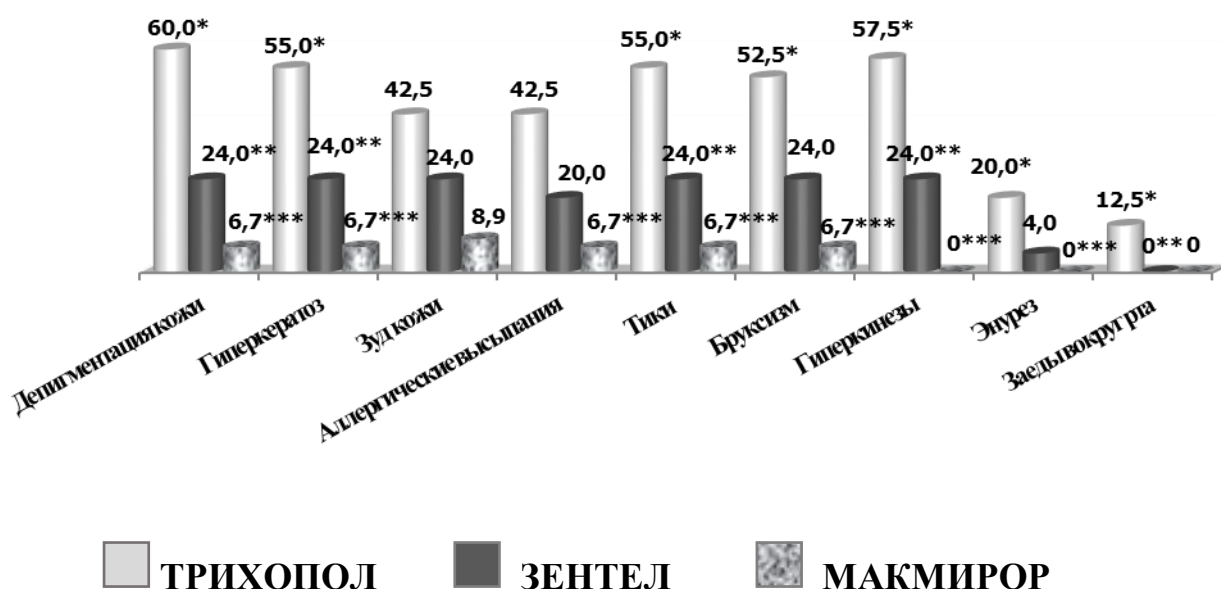


Рисунок.1. СИМПТОМЫ, характерные для лямблиозной инвазии у детей, больных хроническим гепатитом В после лечения (%)

Аналогичная картина наблюдалась в динамике биохимических параметров (табл.2). Наибольшая достоверность различий в показателях активности АЛАТ и АсАТ к концу лечения обнаружилось при сравнении данных I и III групп больных ($p < 0,001$). Активность АЛАТ в сыворотке крови в среднем 2 раза, а

АсАТ в 1,7 раза была выше у больных I группы, чем у детей III группы. Идентичная картина выявлена при анализе выраженности холестатического синдрома. Так, общий билирубин в I группе больных был повышен до $19,1 \pm 2,7$ мкмоль/л, во II – до $17,9 \pm 1,0$ мкмоль/л ($p < 0,001$ в обоих случаях относительно III группы). У больных III группы данный показатель колебался в пределах $15,7 \pm 1,0$ мкмоль/л и не отличался от данных контроля. Такие же изменения можно было увидеть, анализируя содержание щелочной фосфатазы и ГГТП: в I группе больных среднее содержание ЩФ в сыворотке крови колебалось в пределах $179,8 \pm 14,2$ у/л ($p < 0,01$ в сравнении с III группой). В III группе больных содержание ЩФ было в пределах нормальных величин ($138,4 \pm 9,9$ у/л). Промежуточное положение занимали показатели больных II группы - $174,8 \pm 12,3$ у/л ($p < 0,05$ в сравнении с III группой). Наибольшее повышение уровня ГГТП наблюдалось в I группе (до

Таблица 2.

Биохимические параметры у детей, больных ХГВ с сочетанной вирусно-паразитарной инфекцией после лечения

| Показатель | Трихопол n-40 (I) | Зентел n-40 (II) | Макмирор n-45 (III) | Контроль |
|---------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|------------------|
| АлАТ, мкмоль/л | $1,2 \pm 0,26$ | $0,99 \pm 0,2^{**}$ | $0,59 \pm 0,1^{***}$ | $0,68 \pm 0,02$ |
| АсАТ, мкмоль/л | $0,60 \pm 0,1$ | $0,48 \pm 0,1^{***}$ | $0,36 \pm 0,1^{***}$ | $0,38 \pm 0,02$ |
| Общий билирубин, мкмоль/л | $19,1 \pm 2,7$ | $17,9 \pm 1,0^{**}$ | $15,7 \pm 1,0^{***}$ | $14,8 \pm 0,57$ |
| ГГТП, ед/л | $25,7 \pm 1,0$ | $24,1 \pm 1,0^{**}$ | $21,1 \pm 0,8^{***}$ | $33,3 \pm 1,28$ |
| Щелочная фосфатаза, U/L | $179,8 \pm 14,2$ | $174,8 \pm 12,3^{**}$ | $138,4 \pm 9,9^{***}$ | $177,0 \pm 12,0$ |
| Тимоловая проба, ед. | $7,3 \pm 0,9$ | $6,9 \pm 0,663^*$ | $5,1 \pm 0,40,63^*$ | $3,6 \pm 0,2$ |
| γ -глобулин, % | $25,0 \pm 0,7$ | $24,4 \pm 0,75$ | $21,9 \pm 0,65$ | $15,7 \pm 0,47$ |
| Альбумин, % | $45,5 \pm 2,6$ | $46,3 \pm 2,0^{**}$ | $51,4 \pm 1,0^{***}$ | $54,4 \pm 0,72$ |
| ПТИ % | $70,2 \pm 1,1$ | $70,7 \pm 1,1^{**}$ | $74,9 \pm 1,5^{***}$ | $75,0 \pm 0,66$ |

Примечание: * - достоверность различий между исследуемыми показателями
*- между I и II; ** - II и III; *** - I и III группами ($p < 0,05-0,001$).

$25,7 \pm 1,0$ ед/л, $p < 0,01$ относительно III группы). Активность мезенхимально-воспалительного синдрома, обусловленного иммунным воспалением, была наибольшей в I группе больных. Так, показатель тимоловой пробы в среднем составил 7,3ед ($P < 0,01$ относительно III группы). Во II и III группах данный показатель в динамике лечения имел тенденцию к снижению и в среднем составил 6,9 и 5,1ед ($p < 0,01$ относительно I группы). Достоверные различия в показателях были обнаружены и при анализе выраженности гипергаммаглобулинемии в сравниваемых группах, который наблюдалось у больных после лечения Трихополом и Зентелом (до 25,0% и 24,4% соответственно, $p < 0,05-0,001$ относительно III группы), чем у больных, получивших Макмирор (до 21,9%). Таким образом, в группе детей, получивших Макмирор, к концу лечения значений нормы достигали большинство биохимических показателей (АлАТ, АсАТ, общий билирубин, и т.д.), что было

достоверно относительно групп сравнения, где промежуточное положение занимали дети, получившие Зентел ($p < 0,05$) и менее выраженная динамика отмечалась среди детей, получивших Трихопол ($p < 0,001$). По-видимому, мягкое действие Макмирора в организм детей, больных ХГВ, связано с особенностями фармакокинетики, который не задействует на дезинтоксикационные резервы печени и практически полностью элиминируется почками. А другие противоямблиозные препараты в элиминации, которых участвует печень (гепатотоксичность), обладая побочными явлениями у обследованных детей.

Изучение маркерного спектра HBV показало, что в динамике изучаемых вирусных агентов хотя и отслеживалась положительная динамика, но статистически подтверждалась только в выработке антител к HBsAg (на 18,9%) и HBeAg (на 29,7%) у детей, получивших Макмирор, в других группах показатели находились на уровне стартовых значений. Это позволило заключить, что комплексная терапия не оказывала влияния на вирусную элиминацию, но в тоже время обладала иммуностимулирующим эффектом. Вместе с тем, изучение спектра лямблиозных маркеров показало высокую эффективность Макмирора в эрадикации G.Lamblia. После проведенного лечения из всего спектра только у $6,7 \pm 3,8\%$ ($p < 0,05$ к группам сравнения) больных выявлялся специфический антиген, который в одном случае ($4,4 \pm 1,5\%$) сочетался с цистными формами G.Lamblia в осадочных компонентах фекалий методом микроскопии. На втором месте в элиминации G.Lamblia оказался Трихопол, где картина после лечения свидетельствовала об уменьшении числа больных с позитивным DNA-G.Lamblia крови до $7,5 \pm 4,2\%$ (против $17,5 \pm 7,1\%$ детей, получивших Зентел), фекалий - до $25,0 \pm 6,9\%$ (против $40,0\%$, $p < 0,05$) и антигена в фекалиях до $20,0 \pm 6,4\%$ случаев (против $40,0 \pm 7,8\%$, $p < 0,05$). Что касается копроскопии, то число больных с позитивным анализом (наличие трофозоитов) после лечения составило $5,0 \pm 3,5\%$ и $10,0 \pm 4,8\%$, получивших Трихопол и Зентел. Полученные результаты позволили констатировать различную эрадикацию G.Lamblia в зависимости от использованного специфического препарата (рис.2), где первое место занимал препарат Макмирор (93,3%), промежуточное Трихопол (60%) и последнее – Зентел (32,5%).



Рисунок 2. Сравнительная эффективность препаратов в эрадикации G.Lamblia у детей, больных ХГВ (%)

Примечание: * - достоверность различий между исследуемыми показателями

*- между I и II; ** - II и III; *** - I и III группами (p<0,05-0,001).

Анализ катamnестического наблюдения в течении года за детьми, получавшими Макмирор в составе трехэтапной противоямблиозной терапии показал, что сохранение ремиссии ХВГ констатировано через 6 месяцев у 81,8% больных, через 12 месяцев несколько меньше - у 62,4% больных. По всей видимости, этот феномен связан с тем, что в процессе лечения повышаются иммунологические свойства организма, способствующие «изгнанию» лямблей. При этом, повторное выявление *G.Lamblia* было обнаружено в 8,9% и 15,8% случаев соответственно, что объяснялось наличием инфицированных больных (братья, сестра, родители) в семейных очагах, которые в силу ряда причин не смогли провести эрадикацию лямблиозного агента.

Выводы

Трехэтапная противоямблиозная терапия, адаптированная для детей, больных ХВГ, с включением антипаразитарного препарата Макмирор является менее гепатотоксичной, эффективной и безопасной для применения. При этом, клиническая, биохимическая ремиссия и паразитологическая элиминация достигнута в 96,6%, 83,3% и 93,3% случаев соответственно, что более чем в 2,8 и 1,5 раза превышает эффективность лечения Зентелом и Трихополом. Причем, важно отметить, что использование последнего исключает возможность рекомендовать его в лечении лямблиоза у данной категории детей в виду высокой гепатотоксичности.

Литература

1. Дуданова О. П. Клинико-диагностические особенности и прогноз эффективности терапии различных фенотипических и генотипических форм хронических гепатитов В, С. И микст-гепатита В+С: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.- СПб., 2006.-43 с.
2. Ивашкин В. Т., Герман Е. Н., Маевская М. В. Скрытая инфекция вирусом гепатита В //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.- М.,2008.- №2.-С.4-11.
3. Ивашкин В.Т., Буеверов А. Хронические заболевания печени сегодня и завтра. //Врач.-2004.-№6.-С.4-6.
4. Конаныхина С.Ю., Сердюк О.А. Эффективность и перспективы применения нифуратела в терапии лямблиоза у детей.//Вопросы современной педиатрии.- 2005.- 4 (5).- С. 2- 6.
5. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Зайденварг Г.Е., Коробова Л.А, и др. Лямблиоз у детей: проблема диагностики и выбора терапии//Русский медицинский журнал.-2006.- № 2- С. 36-48.
6. Поляков В.Е., Иванов И.А., Казакова С.И. Лямблиоз у детей и подростков // Росс. мед. журнал - 2004. - №6. – С.47-50.
7. Роль лямблиозной инвазии в течении хронической вирусной патологии печени у детей. Совершенствование диагностики и лечения. / Ф.И.Иноятова, Ш.У.Абдумаджидова, Г.З.Иногамова и др. : Метод. рекомендации. – Ташкент, 2012 - 27с.
8. Сергиев В.П., Лобзин Ю.В., Козлов С.С. Паразитарные болезни человека.//СПб.- 2008.- С. 124-131.

9. Escobedo A.A., Alvares G., Gonzalez M.E. et al. The treatment of giardiasis in children: a single-dose tinidazole compared with 3 days of nitazoxanide.//Ann.Trop.Med.Parasitol.-2008.-102(3).- P. 199-207.
10. Gardner T.B., Hill D.R. Treatment of giardiasis // Clin. Microbiol. Rev. — 2011. — V. 14. — P. 114-1128.
11. Mossman Sims R.J., Woodgate R.I. Managing chronic hepatitis B in children // J. Pediatr. Health Care. — 2018. — Vol.22, N6. — P. 360-367.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ШВИДКОСТІ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ ПРИ КОМБІНУВАННІ КОМПОНЕНТІВ ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ

Осолодченко Т. П., Андреєва І. Д., Рябова І. С.

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

Основним негативним явищем, що обумовлює зниження ефективності антибіотиків, є постійно прогресуюча резистентність мікроорганізмів до них [1, 9]. На сьогодні постає необхідність у впровадженні розумного використання вже існуючих протимікробних засобів та пошуку високоефективних лікувальних та профілактичних препаратів, що відрізняються здатністю впливу на мікроорганізми, особливо на полірезистентні штами [2, 3, 10]. Пошук серед природних та синтетичних біологічно-активних речовин набуває все більшої актуальності [2, 4, 5, 8]. Все частіше фахівці звертаються до природних засобів лікування, зокрема, до рослин, що володіють антибактеріальним ефектом, та до біоструктурних речовин організму з активним та різноманітним впливом [7, 8, 11–13].

Матеріали і методи. Досліджено комбінації модифікованих амінокислот з рослинним екстрактом евкаліпту прутовидного, найактивніших щодо *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922 та *P. aeruginosa* ATCC 27853. У якості порівняння застосовано субстанції речовин в ізольованому вигляді. Для дослідження швидкості формування стійкості щодо *S. aureus* ATCC 25923 обрано комбінації екстракту евкаліпту прутовидного з модифікованими похідними лізину 6.1 та аргініну 7.1.5, щодо *E. coli* ATCC 25922 – комбінації евкаліпту прутовидного з похідними лізину 6.3 та аргініну 7.1.5, щодо *P. aeruginosa* ATCC 27853 – з похідними лізину 6.6 та аргініну 7.1.6. Експериментальне вивчення швидкості розвитку стійкості мікроорганізмів до досліджуваних речовин проводилося *in vitro* шляхом багаторазових пасажів тест-культур на поживних середовищах в присутності бактеріостатичних концентрацій цих речовин [6]. Взагалі виконувалося по тридцять пасажів. Матеріалом для кожного наступного пасажу була культура, що давала ріст на середовищі, в якому містилася найбільша концентрація речовини. Культури мікроорганізмів виділялися з колоній, що утворюються на твердому поживному середовищі. У якості порівняння застосовано субстанції речовин в ізольованому вигляді. Критерієм оцінки в дослідах були мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) (мкг/мл): МІК_{АЕ} – МІК амінокислоти в присутності рослинного екстракту; МІК_А – МІК амінокислоти без доданого рослинного екстракту; МІК_{ЕА} – МІК рослинного екстракту в присутності амінокислоти; МІК_Е – МІК рослинного екстракту без додавання амінокислоти. Оцінювалася кратність збільшення МІК речовин на кожному п'ятому послідовному пасажі.

Результати та їх обговорення. За результатами проведених досліджень виявлено повільне формування резистентності *S. aureus* ATCC 25923 щодо досліджених модифікованих амінокислот. До п'ятнадцятого пасажу вихідна

МІК не зростала у жодної з досліджуваних сполук. Тільки після п'ятнадцяти пасажів МІК похідного лізину 6.1 для *S. aureus* ATCC 25923 збільшилась удвічі у порівнянні з вихідним рівнем (3,9 мкг/мл). Подальше культивування *S. aureus* ATCC 25923 в присутності сполуки 6.1 показало, що до тридцятого пасажу МІК залишалась на рівні 7,8 мкг/мл. Дещо повільніше резистентність *S. aureus* ATCC 25923 формувалася щодо похідного аргініну 7.1.5, у якого МІК збільшилась удвічі тільки після двадцяти пасажів (з 3,9 мкг/мл до 7,8 мкг/мл). Надалі культивування *S. aureus* ATCC 25923 в присутності сполуки 7.1.5 до кінця експерименту не призвело до подальшого зростання МІК. Формування резистентності *S. aureus* ATCC 25923 щодо екстракту евкаліпту прутовидного відбувалося досить швидко. Початкова МІК екстракту евкаліпту прутовидного для *S. aureus* ATCC 25923 складала 31,25 мг/л. Вже після п'ятого пасажу вона зросла у 2 рази. Після п'ятнадцяти пасажів чутливість *S. aureus* ATCC 25923 щодо екстракту евкаліпту в ізольованому вигляді знизилася у 4 рази, після двадцяти пасажів – у 8 разів. З проведенням подальших пасажів до кінця експерименту МІК екстракту евкаліпту прутовидного зросла з 250,0 мг/л до 500,0 мг/л. Отже, по завершенню експерименту чутливість *S. aureus* ATCC 25923 щодо екстракту евкаліпту прутовидного зменшилася у 16 разів. МІК похідного лізину 6,1 в присутності екстракту евкаліпту прутовидного щодо штаму *S. aureus* ATCC 25923 збільшилася удвічі після п'ятнадцяти пасажів, у 4 рази – після двадцяти п'яти пасажів, та до тридцятого пасажу залишалась на рівні 3,9 мкг/мл. МІК похідного аргініну 7.1.5 в присутності екстракту евкаліпту прутовидного щодо штаму *S. aureus* ATCC 25923 збільшилася удвічі лише після двадцяти пасажів і більше не змінювалася до кінця експерименту. МІК екстракту евкаліпту прутовидного в присутності похідного лізину 6.1 для *S. aureus* ATCC 25923 зросла у 2 рази лише після десятого пасажу, у 4 рази – після двадцятого пасажу і більше не змінювалася до кінця експерименту. МІК екстракту евкаліпту прутовидного в присутності похідного аргініну 7.1.5 для *S. aureus* ATCC 25923 зросла у 2 рази лише після п'ятнадцятого пасажу та у 4 рази – лише наприкінці експерименту.

Отже, тридцятикратне культивування тест-штаму *S. aureus* ATCC 25923 в присутності зростаючих концентрацій модифікованих похідних лізину 6.1 та аргініну 7.1.5 знизило його чутливість до нових речовин у 2 рази. Чутливість *S. aureus* ATCC 25923 щодо екстракту евкаліпту прутовидного по завершенню експерименту зменшилася у 16 разів. Збільшення МІК похідного аргініну 7.1.5 в присутності екстракту евкаліпту прутовидного щодо штаму *S. aureus* ATCC 25923 відбувалося повільніше, ніж у похідного лізину 6.1. Формування резистентності *S. aureus* ATCC 25923 щодо екстракту евкаліпту прутовидного в присутності похідного аргініну 7.1.5 відбувалося повільніше, ніж у присутності похідного лізину 6.1.

Формування резистентності *E. coli* ATCC 25922 щодо модифікованих похідних лізину 6.3 та аргініну 7.1.6 відбувалося досить повільно. До п'ятнадцятого пасажу вихідна МІК не зростала у жодної з досліджуваних сполук. Тільки після п'ятнадцяти пасажів їх МІК збільшилися удвічі у

порівнянні з вихідним рівнем та залишалися такими до кінця експерименту. Швидше відбувалося формування резистентності *E. coli* ATCC 25922 щодо екстракту евкаліпту прутovidного. Початкова МІК екстракту евкаліпту прутovidного для *E. coli* ATCC 25922 складала 62,5 мг/л. Після десятого пасажу вона зросла у 2 рази. Після двадцятого пасажу чутливість щодо *E. coli* ATCC 25922 екстракту евкаліпту в ізольованому вигляді знизилася у 4 рази, після тридцяти пасажів – у 8 разів. МІК похідного лізину 6,3 в присутності екстракту евкаліпту прутovidного щодо штаму *E. coli* ATCC 25922 збільшилася удвічі після п'ятнадцяти пасажів та далі, до тридцятого пасажу, залишалась на одному рівні. МІК похідного аргініну 7.1.5 в присутності екстракту евкаліпту прутovidного щодо штаму *E. coli* ATCC 25922 збільшилася удвічі після десяти пасажів, в 4 рази – після двадцяти п'яти пасажів та далі не змінювалася до кінця експерименту. МІК екстракту евкаліпту прутovidного в присутності обох модифікованих амінокислот для *E. coli* ATCC 25922 зросла у 2 рази після п'ятнадцяти пасажів. У 4 рази МІК екстракту евкаліпту прутovidного в присутності похідної аргініну 7.1.5 зросла після двадцяти п'яти пасажів та надалі не змінювалася до кінця експерименту. МІК екстракту евкаліпту прутovidного в присутності похідного лізину 6.3 зросла у 4 рази лише у кінці експерименту.

Отже, тридцятикратне культивування тест-штаму *E. coli* ATCC 25922 в присутності зростаючих концентрацій модифікованих похідних лізину 6.3 та аргініну 7.1.5 знизило його чутливість до нових речовин у 2 рази. Чутливість *E. coli* ATCC 25922 щодо екстракту евкаліпту прутovidного по завершенню експерименту зменшилася у 8 разів. Збільшення МІК похідного лізину 6,3 в присутності екстракту евкаліпту прутovidного щодо штаму *E. coli* ATCC 25922 відбувалося повільніше, ніж у похідного аргініну 7.1.5. Формування резистентності *E. coli* ATCC 25922 щодо екстракту евкаліпту прутovidного в присутності похідного лізину 6.3 відбувалося повільніше, ніж у присутності похідного аргініну 7.1.5.

Швидкість формування резистентності *P. aeruginosa* ATCC 27853 до модифікованих амінокислот характеризувалась майже такою ж поступовістю, як і у *S. aureus* ATCC 25923 та *E. coli* ATCC 25922. При п'ятикратному культивуванні штаму *P. aeruginosa* ATCC 27853 вихідна МІК не зросла у жодної з досліджених модифікованих амінокислот. Подальше культивування *P. aeruginosa* ATCC 27853 в присутності зростаючих концентрацій нових речовин показало, що МІК похідного лізину 6.6 збільшилась удвічі після десяти пасажів, а похідного аргініну 7.1.6 – після п'ятнадцяти пасажів. При подальшому культивуванні чутливість *P. aeruginosa* ATCC 27853 до обох досліджуваних модифікованих амінокислот до завершення експерименту не змінювалась. Формування стійкості штаму *P. aeruginosa* ATCC 27853 щодо екстракту евкаліпту прутovidного відбувалося у 2 рази швидше. Початкова МІК екстракту евкаліпту прутovidного для штаму *P. aeruginosa* ATCC 27853 складала 62,5 мг/л. Після десятого пасажу було зареєстровано зменшення чутливості *P. aeruginosa* ATCC 27853 до екстракту евкаліпту прутovidного удвічі та після

двадцятого пасажу – у 4рази. В результаті проведення тридцяти пасажів МІК екстракту евкаліпту прутовидного зросла з 62,5 мг/л до 500,0 мкг/мл. МІК похідного лізину 6.6 в присутності екстракту евкаліпту прутовидного щодо штаму *P. aeruginosa* ATCC 27853 збільшилася удвічі після п'ятнадцяти пасажів та у 4 рази – після тридцяти пасажів. МІК похідного аргініну 7.1.6 в присутності екстракту евкаліпту прутовидного щодо штаму *P. aeruginosa* ATCC 27853 збільшилася удвічі лише після двадцяти пасажів та більше не змінювалася до кінця експерименту. МІК екстракту евкаліпту прутовидного в присутності похідного лізину 6.6 для *P. aeruginosa* ATCC 27853 зросла у 2 рази після десяти пасажів, у 4 рази – після 20 пасажів та надалі не змінювалася до кінця експерименту. МІК екстракту евкаліпту прутовидного в присутності похідного аргініну 7.1.6 зросла вдвічі після п'ятнадцяти пасажів та у 4 рази лише після тридцятого пасажу.

Отже, тридцятикратне культивування тест-штаму *P. aeruginosa* ATCC 27853 в присутності зростаючих концентрацій модифікованих амінокислот знизило його чутливість до обох нових речовин у 2 рази. Чутливість *P. aeruginosa* ATCC 27853 щодо екстракту евкаліпту прутовидного по завершенню експерименту зменшилася у 4 рази. Збільшення МІК похідного аргініну 7.1.6 в присутності екстракту евкаліпту прутовидного щодо штаму *P. aeruginosa* ATCC 27853 відбувалося повільніше, ніж у похідного лізину 6.6. Формування резистентності щодо *P. aeruginosa* ATCC 27853 екстракту евкаліпту прутовидного в присутності похідного аргініну 7.1.6 відбувалося повільніше, ніж у присутності похідного лізину 6.6.

Висновки

1. Резистентність до екстракту евкаліпту прутовидного в присутності модифікованих амінокислот розвивається повільніше, аніж до екстракту евкаліпту прутовидного в ізольованому вигляді.
2. Формування резистентності тест-штаму *S. aureus* ATCC 25923 щодо екстракту евкаліпту прутовидного відбувалося найповільніше в присутності модифікованого похідного аргініну 7.1.5, тест-штаму *E. coli* ATCC 25922 – в присутності модифікованого похідного лізину 6.3 та тест-штаму *P. aeruginosa* ATCC 27853 – в присутності модифікованого похідного аргініну 7.1.6.
3. Доведено доцільність та перспективність комбінування компонентів природного походження з метою розробки на їх основі нових протимікробних засобів.

Література

1. Глумчер Ф. С., Дубров С. А., Кучин Ю. Л. Полирезистентная инфекция: актуальность, определение, механизмы, наиболее распространенные патогены, лечение, профилактика. *Наука і практика: міжвідомчий медичний журнал*. 2014. Т. 1, №2. С.129-149.
2. Давіденко К. Нові антибіотики: механізми дії та резистентності. *Український медичний часопис* URL: <https://www.umj.com.ua/article/160341/novi-antibiotiki-mehanizmi-diyi-ta-rezistentnosti>. (дата звернення: 20.02.2020).

3. Заслонкін, Ю. В. Актуальні питання профілактики внутрішньо лікарняних інфекцій (огляд літератури). *Медичний Часопис*. URL: <http://dorses.lviv.ua/old/CONFER/2004virtual/articles/index.html>. (дата звернення: 20.02.2020).
4. Зубов П. В., Новикова В. В. Разработка новых антибактериальных препаратов – проблемы и перспективы. *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 5. URL: <https://www.science-education.ru/pdf/2015/5/649.pdf5>. (дата звернення: 20.02.2020).
5. Крысенко А. В., Скляр Т. В., Винников А. И., Татошвили И. А., Василенко Е. Н. Особенности комбинированного применения антибиотических препаратов. URL: http://www.rusnauka.com/10_NPE_2009/Biologia/44304.doc.htm. (дата звернення: 20.02.2020).
6. Поліщук Н. М., Кучма І. Ю., Казмірчук В. В., Щербак О. М. Дослідження чутливості та швидкості формування резистентності штамів *Yersinia Enterocolitica* до похідних 4*H*-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-*d*]піримідинів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2010. № 3. С. 227–230.
7. Стадницька Н. Є., Комаровська-Порохнявець О. З., Кіщак Х. Я., Миколів О. Б., Литвин Б. Я., Конечна Р. Т., Новіков В. П. Рослини з протимікробними властивостями. *Lviv Polytechnic National University Institutional Repository*. URL: <http://ena.lp.edu.ua/bitstream/ntb/10547/1/28.pdf>. (дата звернення: 20.02.2020).
8. Тодосійчук Т. С., Іздебська Т. І., Громико О. М., Федоренко В. О. Сучасний стан і перспективи біотехнологічного виробництва антибіотиків *Біологічні Студії. Studia Biologica*. – 2011. – Т. 5, №1. – С. 159–172.
9. Чекман І. С. Антибіотикорезистентність: погляд на проблему. *Східноєвропейський журнал громадського здоров'я*. 2011. № 1. С. 260.
10. Brown D. Antibiotic resistance breakers: can repurposed drugs fill the antibiotic discovery void? *Nat Rev Drug Discov*. 2015. V. 14, № 12. P. 821–832.
11. Cowan M.M. Plant products as antimicrobial agents. *Clin. Microbiol. Rev.* 1999. V. 12, № 4. P. 564–582.
12. Khameneh B., Diab R., Ghazvini K., Fazly Bazzaz B. S. Breakthroughs in bacterial resistance mechanisms and the potential ways to combat them. *Microb. Pathog.* 2016. №.95. P. 32–42.
13. Khameneh B., Iranshahy M., Soheili V., Fazly Bazzaz B. S. Review on plant antimicrobials: a mechanistic viewpoint. *Antimicrob. Resist. Infect. Control*. 2019. № 8 (118).

ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ПРОГРЕСУВАННЯ ХОЗЛ В УМОВАХ КОМОРБІДНОСТІ

Оспанова Т.С., Семідоцька Ж.Д., Чернякова І.О., Авдєєва О.В.,
Піонова О.М., Трифонова Н.С.

Харківський національний медичний університет, м Харків, Україна

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залишається важливою причиною захворюваності, смертності та витрат на охорону здоров'я в усьому світі. Поширеність ХОЗЛ у всьому світі коливається від 7% до 25% дорослого населення віком понад 40 років [9, 8].

На теперішній час актуальним залишається питання щодо асоціації легеневої гіпертензії (ЛГ) у хворих на ХОЗЛ з ризиком повторних госпіталізацій, погіршенням прогнозу та збільшення витрат охорони здоров'я на лікування цієї категорії хворих [1]. Відповідно до сучасних рекомендацій Європейської асоціації кардіологів та Європейської асоціації пульмонологів (ESC/ERS, 2015), ЛГ визначається як підвищення середнього легеневого артеріального тиску (СТЛА) ≥ 25 мм рт.ст. у спокої [6]. ЛГ має міждисциплінарну природу, тобто це патофізіологічний стан, який супроводжується підвищенням легеневого судинного опору і може ускладнювати більшість серцево-судинних та респіраторних захворювань. У формуванні ЛГ приймають участь численні механізми, які реалізуються одночасно та послідовно на генетичному, молекулярному та системному рівнях [6]. До механізмів розвитку ЛГ відносять дисфункцію ендотелію, що супроводжується зниженням синтезу вазодилатуючих антипроліферативних медіаторів (оксиду азоту, простацикліну, простагландіну E₂) і підвищенням рівня вазоконстрикторів (ангіотензин, ендотелін-1); альвеолярну гіпоксію та хронічну системну артеріальну гіпоксію, що призводить до вазоконстрикції; системну запальну реакцію за участю цитокінів і молекул адгезії, а також зміну тиску наповнення лівого серця; серцевого викиду та гематокриту [3, 6].

Згідно з класифікацією ESC/ERS (2015) ЛГ за особливостями гемодинаміки малого кола кровообігу ЛГ, що викликана захворюваннями легень відноситься до прекапілярної ЛГ, а ЛГ внаслідок захворювання лівих відділів серця відноситься до посткапілярної ЛГ [6].

Таким чином, існують загальні механізми розвитку ЛГ при ХОЗЛ та кардіоваскулярних хворобах, що пояснює її стійку асоціацію зі збільшенням кардіоваскулярного ризику [3].

Метою роботи було вивчення особливостей перебігу ХОЗЛ в умовах коморбідності залежно від наявності легеневої гіпертензії.

Матеріали та методи: Було обстежено 124 пацієнта з ХОЗЛ, що знаходились на лікуванні у пульмо-алергологічному відділенні з імунологічними та терапевтичними ліжками КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня». Діагноз ХОЗЛ було встановлено згідно з критеріями GOLD 2020 [7]

та наказами МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. і № 555 від 27.06.2013 р. [4, 5].

Усі пацієнти були розподілені на 4 групи залежно від групи ХОЗЛ: 1 групу склали пацієнти з ХОЗЛ групи А – 1 пацієнт (0,8%), групи В – 41 (33,06%) пацієнт, групи С - 58 (46,77%) пацієнтів та групи D -24 пацієнтів (19,35%). Результати отримані під час аналізу групи А в статті не наводимо в зв'язку з малочисельністю вибірки.

Усім пацієнтам проводилося стандартне клініко - лабораторне обстеження, пульсоксиметрія, анкетування за шкалами мМДР і ТОХ, тест 6- ти хвилинною ходьбою, визначення антропометричних показників за стандартними методиками.

Кількісний рівень С-реактивного білка (СРБ) в сироватці крові визначали імунотурбідиметричним методом.

Дослідження ФЗД здійснювалася на підставі реєстрації відношення потік - об'єм під час маневру форсованого видиху за допомогою комп'ютерного спірометра «Спіроком», який калібрується самостійно.

Для оцінки структурно-функціонального стану міокарда виконано стандартні ультразвукові дослідження з використанням апарату для трансторакального ультразвукового дослідження серця WPhilips HDI - 11. Вивчено наступні морфологічні показники: кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка (КДО ЛШ), кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ), кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка (КСР ЛШ), товщина задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) і міжшлуночкової перетинки (ТМШП), кінцевий систолічний діаметр лівого передсердя (КСД ЛП), кінцевий діастолічний розмір правого шлуночка (КДР ПШ) й кінцевий систолічний діаметр правого передсердя (КСД ПП). Досліджено також функціональні показники: фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), середній тиск у легеневій артерії (СТЛА).

Статистична обробка результатів обстеження здійснена за допомогою пакета Statistica 10. Результати проведених досліджень проаналізовані методами параметричної статистики. Перевірка гіпотези про рівність середніх величин у досліджених вибірках проводилася за допомогою t-критерію Стьюдента. Для оцінки параметрів зв'язку показників використовували метод лінійного зв'язку між двома величинами з визначенням коефіцієнта Пірсона (r). Рівні аналізованих показників представлені як середні величини \pm стандартне відхилення ($M \pm SD$). Розбіжності між показниками визнавалися вірогідними при значенні довірчого інтервалу понад чи рівному 95% ($p < 0,05$).

Результати дослідження: Було обстежено 124 пацієнта з ХОЗЛ та коморбідною патологією, серед них 45,96% жінок ($n=57$) та 54,03% чоловіків ($n=67$). Середній вік склав $59,24 \pm 10,43$ років; $58,25 \pm 9,92$ років у чоловіків $60,4 \pm 10,96$ років у жінок. Тривалість ХОЗЛ у загальній виборці склала $7,6 \pm 6,31$ років, серед них у чоловіків - $8,15 \pm 6,49$ років та жінок - $5,34 \pm 6,09$ років.

Діагноз ІХС було встановлено у 76 пацієнтів (61,29% від усіх пацієнтів), серед них у 19,74% пацієнтів встановлено стабільну стенокардію і у 9,21%

пацієнтів в анамнезі зареєстровано інфаркт міокарда. ГХ було виявлено у 59,68% пацієнтів (N=74). 12% пацієнтів страждали на цукровий діабет типу 2, у 29,03% пацієнтів констатовано ожиріння різного ступеня тяжкості, 19,35% пацієнтів мали надлишкову масу тіла.

Відсутність ознак легеневої недостатності спостерігалась у 13,7% (n=17) пацієнтів на ХОЗЛ, легенева недостатність I ступеня діагностовано у 32,26% (n=40) пацієнтів, легенева недостатність II ступеня - у 41,13% (n=51) пацієнта та легенева недостатність III ступеня - у 12,9% (n=16) пацієнтів.

Найбільша тривалість ХОЗЛ виявлена в групі D ($11,08 \pm 7,06$ років), що вірогідно ($p < 0,05$) відрізнялось від тривалості ХОЗЛ групи C ($8,17 \pm 6,38$ років) та групи B ($4,84 \pm 4,34$ років).

Найбільша частота загострень спостерігається у пацієнтів групи D ($2,87 \pm 1,12$ на рік) порівняно з іншими групами ХОЗЛ ($p < 0,05$), та тенденцію до збільшення з прогресуванням тяжкості ХОЗЛ (у групі B - $1,20 \pm 0,58$ на рік та C ($1,48 \pm 1,23$ на рік).

Виявлено тенденцію до зменшення маси тіла із прогресуванням захворювання, про що свідчить зменшення ІМТ залежно від групи ХОЗЛ. А саме, ІМТ в групі D склав $24,53 \pm 8,03$ кг/м², що вірогідно менше ніж в інших групах ($p < 0,05$), у пацієнтів групи C - $26,35 \pm 6,79$ кг/м², у пацієнтів групи B - $27,64 \pm 7,18$ кг/м²

Аналіз структури коморбідної кардіоваскулярної патології у хворих на ХОЗЛ залежно від групи свідчить, що питома вага хворих на ІХС вірогідно ($p < 0,05$) збільшується відповідно до збільшення тяжкості ХОЗЛ. Так, 75% пацієнтів з ХОЗЛ групи D страждали на супутню ІХС (45,83% - дифузний кардіосклероз, 29,17% - стабільну стенокардію, серед яких у 12,5% в анамнезі констатовано інфаркт міокарду), 65,52% пацієнтів з ХОЗЛ групи C страждали на супутню ІХС (55,17% - дифузний кардіосклероз, 10,34% - стабільну стенокардію, серед яких у 5,17% в анамнезі констатовано інфаркт міокарду) і 46,34% пацієнтів з ХОЗЛ групи B страждали на супутню ІХС (41,46% - дифузний кардіосклероз, 4,88% - стабільну стенокардію, серед яких у 2,44% в анамнезі констатовано інфаркт міокарду). Поряд з цим, в структурі коморбідної патології у хворих на ХОЗЛ виявлено ГХ у 62,5% хворих групи B, у 55,17% - групи C і у 66,67% - групи D.

У пацієнтів із ХОЗЛ відзначалося значуще посилення виразності симптомів за результатами мМДР і оціночного тесту САТ відповідно до збільшення тяжкості ХОЗЛ і зростанням рівня ЛГ. Результати функціональних навантажувальних проб свідчать про зниження толерантності до фізичного навантаження відповідно до зростання тяжкості ХОЗЛ і ЛГ. Дані відповідно до груп ХОЗЛ наведено у табл.1.

Отримані данні свідчать проте, що клінічні симптоми і ознаки, які вказують на наявність ЛГ, виразність задишки за результатами мМДР, оціночний тест ТОХ, зниження толерантності до фізичного навантаження, десатурація крові збільшувалися відповідно до появи і зростання тяжкості ХОЗЛ та ЛГ (табл.1, табл.2).

Поряд з цим, найбільш значущі порушення функції зовнішнього дихання спостерігались відповідно до збільшення тяжкості ХОЗЛ та ЛГ. Середні спірометричні показники (ОФВ₁) в групах залежно від групи ХОЗЛ відповідали II ступеню бронхообструкції в групі В (67,58 ± 17,57% від належних), III ступеню – в групі С (49,50 ± 19,07% від належних) і IV ступеню - в групі D (29,50 ± 11,97% від належних).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика показників функціонального стану дихальної системи у пацієнтів з ХОЗЛ залежно від групи

| Показники | Група В | Група С | Група D | р |
|--|----------------|------------------|--------------------|--------|
| Тест бхв, м | 398,75 ± 83,61 | 333,28 ± 113,48* | 160,58 ± 117,8** # | <0,001 |
| мМДР, бали | 2,54 ± 0,71 | 2,67 ± 1,12 | 3,50 ± 0,72** # | <0,001 |
| ТОХ, бали | 13,80 ± 3,03 | 15,00 ± 6,48* | 23,38 ± 5,94** # | <0,001 |
| SpO ₂ , % | 94,10 ± 2,48 | 93,45 ± 2,60* | 88,88 ± 6,12** # | <0,01 |
| Примітки: *— вірогідність відмінностей в групах В і С; ** — вірогідність відмінностей в групах В і D, # — вірогідність відмінностей в групах С і D | | | | |

Виявлено вірогідне (р <0,05) зниження відношення ОФВ₁/ФЖЕЛ відповідно до тяжкості ХОЗЛ і ЛГ (група В - 102,29 ± 16,06, група С - 90,54 ± 20,72 і група D 57,00 ± 11,87). Отримані результати не суперечать результатам проведених досліджень.

СТЛА в середньому серед усієї когорти хворих на ХОЗЛ складала 27,82 ± 13,07 мм рт.ст. Ознаки підвищення тиску у легеневій артерії у спокої спостерігалося у 54,84% обстежених хворих, СТЛА в середньому у цих хворих складав 35,12 ± 8,33 мм рт.ст., тобто переважна кількість хворих на ХОЗЛ мали помірну ЛГ, що співпадає з даними іншого дослідження [2].

Підвищення СТЛА виявлено у хворих на ХОЗЛ групи С та групи D, при тому у хворих групи В та групи А рівень СТЛА залишався у межах норми (табл.2).

Порівняльний аналіз наявності ЛГ залежно від групи ХОЗЛ свідчить, що найбільша відносна кількість хворих (75%) з наявністю ЛГ виявлена серед хворих групи D (серед яких ЛГ I ступеня – 54,17% хворих і ЛГ II ступеня – 20,83% хворих), менше (60,34%) у хворих групи С (серед яких ЛГ I ступеня – 53,45% хворих, ЛГ II ступеня – 3,45% хворих і ЛГ III ступеня – 1,72% хворих) і найменша – у хворих групи В (серед яких ЛГ I ступеня – 36,59% хворих і ЛГ II ступеня – 2,44% хворих).

Численні клінічні дослідження дозволили зробити висновок щодо СТЛА у пацієнтів з респіраторною патологією: зазвичай, він не великий, досягає не більше 35-45 мм рт.ст. з повільним прогресуванням (2 мм рт.ст. протягом 2-3 років в середньому). Водночас навіть невелике підвищення тиску в ЛА у

хворих на ХОЗЛ може мати прогностичне значення, особливо за умови наявності низького серцевого викиду [6]. Рівень СТЛА > 35–45 мм рт.ст. є рідкісним (3% –13%) у хворих на ХОЗЛ [10] і повинен спричиняти пошук додаткової причини ЛГ, наприклад, хвороби лівих відділів серця, нічного обструктивного апное або тромбоемболії легеневої артерії.

Порівняльний аналіз показників гемодинаміки свідчить про тенденцію до збільшення КДО ЛШ, КСО ЛШ, КДР ЛШ, КСР ЛШ, ТЗСЛШ, ТМШП, КСД ЛП, КДР ПШ, КСД ПП у хворих на ХОЗЛ зі зростанням важкості захворювання, при тому середні значення більшості показників, що відображають структурно-функціональний стан лівих камер серця, залишаються в межах норми, за винятком таких показників, як КСР ЛШ, КСД ЛП, ТЗСЛШ та ТМШП. Спостерігається тенденція зменшення скоротливої здатності лівого шлуночка, зниження ФВ лівого шлуночка, відповідно до прогресування ХОЗЛ. При порівнянні показників, що відображають структурно-функціональний стан правих камер серця, виявлено тенденцію до збільшення КДР ПШ і КСД ПП відповідно до зі зростанням важкості захворювання.

Середній рівень СРБ вірогідно зростає відповідно до того, як збільшувалась тяжкість ХОЗЛ та ЛГ. Тобто, в групі В хворих на ХОЗЛ складає $5,55 \pm 4,50$, в групі С - $6,00 \pm 2,85$ і в групі D $9,64 \pm 9,22$, що підтверджує значення СРБ як показника системності запального процесу при ХОЗЛ, який приймає участь у патогенезі формування ЛГ.

Дослідження показників гемодинаміки виявило збільшення процесів ремоделювання правих і лівих відділів серця, систолічної, діастолічної дисфункції обох шлуночків і збільшенням ступеня тяжкості ЛГ (табл.2).

Таблиця 2

Порівняльна характеристика структурно-функціональних показників серця залежно від групи ХОЗЛ

| Показники | Група В | Група С | Група D | p |
|------------------|-------------------|--------------------|--------------------------|------------------|
| КДО ЛШ, мл | $126 \pm 39,22$ | $131 \pm 44,37$ | $147 \pm 47,22$ | <0,5 |
| КСО ЛШ, мл | $38,5 \pm 10,9$ | $43,3 \pm 16,48$ | $48,77 \pm 16,28^{**}$ | <0,01 |
| КДР ЛШ, мм | $51,25 \pm 7,29$ | $50,53 \pm 8,73$ | $53,77 \pm 7,18$ | <0,8 |
| КСР ЛШ, мм | $41,21 \pm 14,55$ | $40,27 \pm 13,02$ | $44,93 \pm 16,07$ | <0,6 |
| ФВ ЛШ, % | $63,46 \pm 5,05$ | $60,9 \pm 7,07^*$ | $58,75 \pm 6,54^{**}$ | <0,02 |
| ТЗСЛШ, мм | $11,82 \pm 1,73$ | $11,35 \pm 2,13$ | $12,38 \pm 1,38^{**} \#$ | <0,04 |
| ТМШП, мм | $11,93 \pm 1,61$ | $11,68 \pm 2,52$ | $12,83 \pm 1,63\#$ | <0,04 |
| СТЛА, мм рт. ст. | $25,20 \pm 8,46$ | $27,26 \pm 9,40^*$ | $35,08 \pm 13,45^{**}$ | <0,005 |
| КСД ЛП, мм | $38,35 \pm 4,67$ | $39,93 \pm 6,27$ | $43,56 \pm 6,48$ | <0,5 |
| КДР ПШ, мм | $26,40 \pm 6,54$ | $26,23 \pm 9,52$ | $31,33 \pm 8,81^{**} \#$ | <0,002 |
| КСД ПП, мм | $32,64 \pm 7,95$ | $33,98 \pm 7,30$ | $39,84 \pm 5,24^{**} \#$ | <0,003 |

Примітки: *— вірогідність відмінностей в групах В і С; ** — вірогідність відмінностей в групах В і D, # — вірогідність відмінностей в групах С і D

Кореляційний аналіз показників хворих на ХОЗЛ виявив наявність залежності між СТЛА і віком хворих ($r=0,26$), тривалістю ХОЗЛ ($r=0,33$), частотою загострень ($r=0,48$), результатами тесту 6-хв ($r=-0,30$), КДО ЛШ ($r=0,30$), КСО ЛШ ($r=0,40$), КДР ЛШ ($r=0,25$), КСР ЛШ ($r=0,18$), ФВ ЛШ ($r=-0,20$), ТЗСЛШ ($r=0,24$), ТМШП ($r=0,34$), КСД ЛП ($r=0,45$), КСД ПП ($r=0,52$), КДР ПШ ($r=0,40$), ОФВ₁ ($r=-0,48$), ФЖЕЛ ($r=-0,36$), відношенням ОФВ₁/ФЖЕЛ ($r=-0,29$), SpO₂, ($r=-0,31$), ТОХ ($r=0,20$) та мМДР ($r=0,24$), $p < 0,05$.

Кореляційний аналіз показників хворих на ХОЗЛ групи В свідчить, про наявність кореляцій СТЛА із віком хворих ($r=0,45$, $p=0,003$), частотою загострень ($r=0,37$, $p=0,022$), КДО ЛШ ($r=0,37$, $p=0,02$), КСО ЛШ ($r=0,43$, $p=0,02$), КДР ЛШ ($r=0,31$, $p=0,05$), КСР ЛШ ($r=0,45$, $p=0,003$), ФВ ЛШ ($r=-0,35$, $p=0,003$), ТМШП ($r=0,37$, $p=0,018$), КСД ЛП ($r=0,52$, $p=0,008$), КСД ПП ($r=0,45$, $p=0,003$) та КДР ПШ ($r=0,40$, $p=0,009$).

Кореляційний аналіз показників хворих на ХОЗЛ групи С свідчить, про наявність кореляцій СТЛА з частотою загострень ($r=0,29$, $p=0,025$), результатами тесту 6-хв ($r=-0,28$, $p=0,03$), КСД ПП ($r=0,46$, $p=0,0003$), ОФВ₁ ($r=-0,50$, $p=0,00006$) та відношенням ОФВ₁/ФЖЕЛ ($r=-0,51$, $p=0,011$).

Виявлені зміни геометричних і функціональних показників серця та кореляційні взаємозв'язки дозволяють припустити, що у хворих на ХОЗЛ з коморбідною патологією наявні як прекапілярна так і посткапілярна ЛГ.

Висновки:

1. Отримано докази системного запального процесу при коморбідному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, основним підґрунтям якого є гіпоксія.
2. Легенева гіпертензія є показником системності процесу зі залученням ремоделювання серця, системного запального процесу та хронічної системної артеріальної гіпоксії.
3. ЛГ у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень підсилює виразність клінічних проявів, порушень функції зовнішнього дихання та збільшує частоту загострень.
4. Ультразвукове дослідження серця має використовуватися як обов'язковий метод дослідження у хворих на ХОЗЛ з коморбідною патологією з метою прогностичного визначення перебігу захворювання.

Література

1. Влияние легочной гипертензии на течение и прогноз пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / С.Н. Авдеев, В.В. Гайнитдинова, Н.А. Царева и др. // Российский кардиологический журнал. – 2018. - № 23 (6)ю – с.173-178
2. Гетман О.А. Оптимізація діагностики та лікування легеневої гіпертензії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та ішемічну хворобу серця на основі оцінки рівня остеопонтину, інтерлейкіну-2, -4: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.02 / О.А. Гетман; Харків. нац. мед. ун-т. - Харків, 2019. - 20 с.

3. Крахмалова Е.О. Легочная гипертензия у больных хроническим обструктивным заболеванием легких: механизмы развития и влияние на структурно-функциональное состояние сердца / Е.О. Крахмалова, Е.Н. Колесникова // Украинський пульмонологічний журнал. – 2017. – № 3. – с. 61-64.
4. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія».
5. Наказ МОЗ України №555 від 27 червня 2013р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічне обструктивне захворювання легень».
6. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / N. Galiè, M. Humbert, J.-L. Vachier [et al] // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37 (1). – p. 67–119, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
7. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2020 Report. Available from [http:// goldcopd.org](http://goldcopd.org) // accessed January 2020.
8. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015/ GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators // Lancet. Respiratory medicine – 2017. – Vol.5 (9). – p. 691-706.
9. Mannino D.M. Global burden of COPD: risk factor prevalence, and future trends / D.M.Mannino, A.S.Buist // Lancet. – 2007. – Vol.370. – p. 765-773.
10. Shujaat A., Bajwa A.A., Cury J.D. Pulmonary Hypertension Secondary to COPD / A. Shujaat, A.A. Bajwa, J.D. Cury // Pulmonary Medicine. – 2012. – С. 16. - Available from: <https://doi.org/10.1155/2012/203952>

АНТИОКСИДАНТНА ТА АНТИЦИТОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ ПОХІДНОГО КАМФОРНОЇ КИСЛОТИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ

Палагіна І.А., Кудря М.Я., Мельниківська Н.В., Кустова С.П., Устенко Н.В.,
Бойко М.О., Морозюк А.Ю., Матвеева Т.В., Ганненко С.Г.
ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського
НАМН України», м. Харків, Україна

В останні роки у зв'язку з демографічною кризою одним з актуальних питань ендокринології є вивчення порушень чоловічої репродуктивної системи, враховуючи найбільшу значущість чоловічого фактору безплідного шлюбу. В рамках проблеми коморбідності патології визначено, що у розвитку сперматогенної дисфункції значну роль відіграють функціонально-метаболичні порушення в печінці, які стосуються обміну андрогенів, продукції транспортних білків, синтезу холестеролу як головного попередника статевих гормонів та його секреції у складі ліпопротеїдів низької щільності, а також регуляції обміну глюкози, азотвмісних сполук, вітамінів та мінералів, які впливають на сперматогенез [16, 18]. Наразі встановлені порушення статевої функції у чоловіків з алкогольним цирозом печінки, вірусним гепатитом В і С, за яких відмічається дефіцит у крові загального та вільного тестостерону, а також підвищення вмісту естрогенів, які стимулюють у печінці синтез глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ) [15, 20]. За умов неалкогольної жирової хвороби печінки та стеатогепатиту порушення метаболізму в печінці (активація обміну тестостерону з його частковою трансформацією в естрадіол, збільшення синтезу ГЗСГ із зниженням концентрації вільного тестостерону в крові) є основними факторами негативного впливу на сперматогенез. При метаболічному синдромі знижується рівень тестостерону та лютеїнізуючого гормону, підвищується рівень естрадіолу, фолікулостимулюючого гормону та пролактину. Ці процеси негативно віддзеркалюються на стані сперматогенезу, який характеризується зниженням об'єму еякуляту, концентрації сперматозоїдів та рухливості, значним відсотком їх патологічних форм [11, 19]

Отже, сперматогенез як найбільш динамічний процес в організмі є вкрай чутливим до порушень функціонального стану печінки. Одним з ключових механізмів патогенезу як захворювань печінки, так і репродуктивної системи є порушення про-/антиоксидантного гомеостазу та розвиток оксидативного стресу (ОС). Надлишкове накопичення активних форми кисню (АФК) та азоту в результаті мітохондріальної дисфункції призводить до ушкодження генетичного матеріала та мембран статевих клітин, як і ушкодження гепатоцитів [21].

Перспективним напрямком корекції патоспермій є розробка засобів комбінованої терапії, які поєднують сперматостимулюючу активність з гепатопротекторною. Таким вимогам відповідає оригінальна фармацевтична

композиція (ФК) на основі 3-(4,5-дигідротіазол-2-іл)амід цис-1,2,2-триметилциклопентан 1,3-дикарбонової кислоти (катіазин), яку синтезовано в ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України». Субстанція катіазину має слабо виражені антиоксидантні властивості, для посилення яких у склад композиції включено янтарну кислоту (ЯК) в якості антиоксиданта та енергетичного субстрату, для посилення біодоступності – глютамінову кислоту (ГлК). Обидва інгредієнти можуть суттєво покращувати коригуючий вплив катіазину на порушені метаболічні процеси та сперматогенез за рахунок розширення спектра механізму дії потенційного лікарського засобу.

Мета роботи – дослідження впливу ФК з катіaziном та без нього на активність цитолітичних процесів, антиоксидантної системи, процесів пероксидного окиснення ліпідів та метаболізму оксиду азоту в умовах токсичного ушкодження печінки щурів тетрахлорметаном.

Матеріали і методи. Експеримент проведено на 40 статевозрілих безпородних білих щурах-самцях (200-230 г) відповідно до «European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (CETS-123, Strasbourg, 1986). Модель гепатиту відтворено шляхом підшкірного введення тетрахлорметану (CCl_4) в дозі 2,5 мл/кг м.т. (50 % розчин на олії) тричі на тиждень впродовж місяця. ФК з катіaziном та без нього на 2 % суспензії крохмалю вводили перорально щоденно в дозі 32 мг/кг м.т. протягом місяця. Тварини були розподілені на чотири групи: контроль, якому вводили суспензію крохмалю; контроль-гепатит; щури з гепатитом, яким вводили ФК з катіaziном; щури, які отримували ФК без катіазину. Кожна група нараховувала по 10 тварин.

Для оцінки стану цитолітичних процесів досліджували активність аспарагінової (АсАТ) (КФ 2.6.1.1), аланінової (АлАТ) (КФ 2.6.1.2) амінотрансфераз згідно з інструкціями до наборів реактивів «Філісіт-Діагностика» та гама-глютамілтранспептидази (ГГТ) (КФ 2.3.2.2) кінетичним методом за допомогою набору реактивів «СпайнЛаб».

Стан антиоксидантної системи (АОС) досліджували за вмістом відновленого глутатіону (GSH) у крові [6], вільних SH-груп у сироватці крові [9], активністю глутатіонпероксидази (ГП) (КФ 1.11.1.9) [1] та глутатіон-S-трансферази (GST) (КФ 2.5.1.18) у 10%-му гомогенаті печінки [5], каталази (КФ 1.11.1.6) у сироватці крові та 10%-му гомогенаті печінки [3]. Визначали вміст білка у гомогенаті печінки [2].

Стан процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за вмістом дієнових кон'югатів (ДК) [7], гідропероксидів ліпідів (ГПЛ) [14] та активних сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБКАС) [10] у сироватці або цільній крові та 10%-му гомогенаті печінки.

Визначали вміст нітратів (NO_3^-) та нітритів (NO_2^-) у 5%-му гомогенаті печінки спектрофотометричним методом за допомогою реакції Гріса [12].

Статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної статистики. Визначення характеру розподілу ознаки в виборці здійснювали за

допомогою критерію Шапіро-Уїлка (W). Множинне порівняння груп дослідження та контролю з нормальним розподілом даних виконували методом дисперсійного однофакторного аналізу (ANOVA) із застосуванням статистичного критерію Тьюкі. Результати представлені як середнє арифметичне та його статистична похибка ($\bar{X} \pm S\bar{x}$). Вірогідними вважали результати при $P \leq 0,05$ та близькими до статистично значущих при $0,05 < P \leq 0,1$ [96].

Результати та їх обговорення. Розвиток патологічного процесу в печінці супроводжується змінами інтенсивності синтезу ензимів в гепатоцитах, швидкості їх розпаду та їх виходом у плазму крові з ушкодженого органу. При ушкодженні печінки тетрахлорметаном у сироватці крові щурів підвищується в 2-2,5 рази активності АЛАТ і ГГТ, меншою мірою АсАТ та дворазово знижується коефіцієнт АсАТ/АЛАТ (таблиця). Зміни такого напрямку є маркерами синдрому цитолізу, який виникає внаслідок порушення цілісності мембран гепатоцитів та їх органел [13]. Підвищення активності ГГТ у сироватці крові є також ознакою патології жовчовивідних шляхів, яка супроводжується порушенням відтоку жовчі (холестаза). Це підвищення пов'язують з активацією синтезу ензиму, який може бути викликаний жовчними кислотами, а також дією жовчі, що дезінтегрує мембрани на окремі фрагменти та сприяє послабленню зв'язку між мембраною та ензимами [4].

Від функціонального стану печінки значною мірою залежить активність АОС, яка підтримує баланс між продукцією токсичних продуктів пероксидації та їх утилізацією, відновлює порушення гомеостазу для забезпечення репаративних процесів. Важливою складовою цієї системи є GSH, ГП, GST та каталаза, які визначають стійкість гепатоцитів до дії продуктів вільнорадикального окиснення (ВРО) у різних зонах печінки [21]. У щурів з гепатитом виявлені виражені зміни в глутатіоновій ланці АОС: вірогідне зниження в 2,2 рази вмісту GSH у крові та в 1,9 рази активності ГП у гомогенаті печінки порівняно з показниками в групі контролю. В сироватці крові зареєстровано вірогідне зниження в 1,9 рази вмісту SH-груп, які також є однією з груп фізіологічних антиоксидантів. Зниження активності АОС сприяє інтенсифікації різних стадій ПОЛ: підвищення в тканині печінки вмісту ГПЛ та ТБКАС в 1,6 і 1,4 рази, відповідно, порівняно з контролем. На рівні цілісного організму підвищується активність первинних реакцій ПОЛ, виходячи із збільшення на 24 % вмісту ДК у сироватці крові щурів з гепатитом порівняно з контролем (див. табл.). Прооксидантний ефект CCl_4 обумовлений утворенням його вільних радикалів $CCl_3\cdot$ і $CCl_3O_2\cdot$ в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів за дії ензимів монооксигеназної системи, тобто метаболітів, які здатні окислювати мікросомальні ліпіди. Отже, отримані результати свідчать про розвиток ОС, який є важливим механізмом порушення метаболічних процесів в печінці. Ці зміни можуть ініціювати процес деградації ліпідів, білків і нуклеїнових кислот, порушення функціональної активності та структурної цілісності гепатоцитів [17].

Важливий вплив на активність компонентів стрес-лімітуючої АОС та експресію їх генів має концентрація $NO\cdot$ в печінці [8]. За умов CCl_4 -

інтоксикації зареєстровано підвищення на 40 % вмісту NO_3^- і NO_2^- у печінці, на 22 % – NO_2^- у сироватці крові, що вказує на більш інтенсивний метаболізм NO.

Таблиця. Деякі біохімічні показники за умов тетрахлорметан-індукованого гепатиту у щурів та його корекції ФК на основі катіазину,
($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n=8)

| Показник | Контроль | Гепатит | Гепатит + ФК на основі катіазину | Гепатит + ФК без катіазину |
|---|-------------|--------------|----------------------------------|----------------------------|
| сироватка крові | | | | |
| АлАТ, мккат/л | 1,57±0,12 | 3,85±0,18* | 3,31±0,09*** | 3,51±0,32 |
| АсАТ, мккат/л | 1,46±0,07 | 1,89±0,11* | 1,56±0,14****)# | 2,06±0,13 |
| АсАТ/АлАТ | 0,871±0,049 | 0,489±0,020* | 0,474±0,050# | 0,603±0,032*** |
| ГГТ, мккат/л | 0,587±0,059 | 1,285±0,182* | 0,875±0,057*** | 0,812±0,143**** |
| Глутатіон відновлений крові, мг/100 мл | 63,8±4,8 | 28,8±5,3* | 73,3±1,4*** | 75,3±6,4*** |
| SH-групи, мкмоль/л | 1,288±0,171 | 0,678±0,066* | 0,935±0,119**** | 0,715±0,066 |
| Каталаза, мкат/л | 2,49±0,20 | 3,09±0,14* | 2,38±0,07*** | 2,65±0,15**** |
| Дієнові кон'югати, мкмоль/л | 0,43±0,05 | 0,53±0,03** | 0,43±0,03*** | 0,36±0,03*** |
| Гідропероксиди ліпідів, мкмоль/л | 3,23±0,44 | 3,11±0,21 | 2,36±0,41 | 2,95±0,34 |
| ТБК-активні сполуки крові, мкмоль/л | 1,07±0,13 | 0,89±0,08 | 1,09±0,11 | 1,02±0,12 |
| Нітрит-аніон, мкмоль/л | 1,15±0,02 | 1,40±0,03* | 1,39±0,06# | 1,17±0,03*** |
| печінка | | | | |
| Каталаза, мкмоль/хв/г тканини | 60,2±0,8 | 63,5±0,8* | 60,0±1,9 | 62,7±0,8 |
| Глутатіонпероксидаза, нмоль/хв·мг протеїну | 132,9±21,1 | 68,6±5,7* | 44,8±4,8*** | 49,9±10,0 |
| Глутатіон-S-трансфераза, нмоль/хв·мг протеїну | 85,6±10,5 | 109,7±19,2 | 89,5±8,3 | 102,2±10,8 |
| Дієнові кон'югати, мкмоль/г тканини | 54,5±2,6 | 52,7±1,4 | 51,7±1,4 | 54,4±1,6 |
| Гідропероксиди ліпідів, мкмоль/г тканини | 94,6±3,7 | 152,6±13,6* | 124,2±4,6**** | 112,6±5,3*** |
| ТБК-активні сполуки, мкмоль/г тканини | 51,7±3,8 | 71,1±5,8* | 54,6±6,0**** | 54,4±4,3*** |
| Нітрат-аніон, нмоль/мг протеїну | 87,3±10,2 | 122,2±16,5** | 79,7±10,7*** | 87,0±13,6 |
| Нітрит-аніон, пмоль/мг протеїну | 45,7±5,9 | 64,6±9,8** | 41,9±5,7**** | 39,6±4,4*** |

Примітки: * $P \leq 0,05$ і ** $0,05 < P \leq 0,1$ порівняно з контролем; *** $P \leq 0,05$ і **** $0,05 < P \leq 0,1$ порівняно з гепатитом; # $P \leq 0,05$ порівняно з групою ФК без катіазину.

Генерація метаболітів NO у печінці є наслідком активації NO-ергічної системи, яка є регулятором фізіологічних функцій та метаболізму клітин, і відіграє важливу роль як в адаптивних реакціях клітин печінки, так і патологічних процесах в них. Збільшення концентрації NO до певної міри може обмежувати надмірну активацію ВРО та його пошкоджуючі ефекти на гепатоцити, оскільки NO• інактивує супероксид-аніон, а також стимулює активність антиоксидантних ензимів. Відмічене підвищення активності каталази у печінці та сироватці крові щурів з гепатитом може бути пов'язано із збільшенням концентрації NO• та дещо компенсує втрати ресурсів антиоксидантного захисту. Захисний ефект NO• можливий при збалансованому утворенні його та супероксид-аніона, що необхідно для нейтралізації цитотоксичного пероксинітриду. У відносно високих концентраціях NO• може проявляти токсичну дію, порушуючи метаболічні функції печінки [8, 22].

Отже, модель CCl₄-індукованого гепатиту характеризується підвищенням інтенсивності процесів ПОЛ в печінці та цілісному організмі, що несприятливо впливає на структурно-функціональний стан гепатоцитів та може спричиняти в них процеси аутолізу та самоокиснення. Одним з механізмів індукції патологічних процесів в печінці є суттєве зниження активності системи глутатіону та окиснення SH-груп білків під впливом вільнорадикальних метаболітів CCl₄. Активація ПОЛ супроводжується підвищенням вмісту стабільних метаболітів NO• у печінці та сироватці крові, що можна вважати адаптивною реакцією організму, яка спрямована на інактивацію АФК та стимуляцію АОС.

Введення ФК на основі катіазину щурам з гепатитом призводило до вірогідного зниження активності ГГТ, АЛАТ та близького до значущого – АсАТ у сироватці крові (див. табл.). Зазначені зміни свідчать про мембраностабілізуючий ефект дослідженої ФК із зниженням вираженості цитолізу, підвищення активності ензимів клітин печінки, насамперед мембранозв'язаних, із стимуляцією їх метаболічної та детоксикаційної функції, можливе також посилення їх жовчовидільної функції. Отже, досліджена ФК суттєво знижує вираженість токсичного ушкодження печінки.

Застосування ФК на основі катіазину посилює антиоксидантний захист організму за рахунок підвищення в 2,5 рази вмісту GSH у крові, збільшення в 1,4 рази кількості SH-груп в сироватці крові порівняно з гепатитом. Отже, досліджена ФК стимулює синтез глутатіону в клітинах печінки, що сприяє відновленню дисульфідного зв'язку, який утворюється між залишками цистеїну внутрішньоклітинних протеїнів, а також збереженню пулу цистеїну для потреб білкового синтезу [21]. За цих же умов експозиції активність каталази у сироватці крові знижується порівняно з гепатитом з відновленням показника до його значення в контролі; в печінці активність ензиму також відповідає значенню показника в контролі (див. табл.).

Завдяки антиоксидантній активності ФК на основі катіазину забезпечує відновлення детоксикаційної функції печінки, спрямованої на інактивацію вільнорадикальних метаболітів CCl₄. За її експозиції в печінці щурів з

гепатитом знижується активність процесів ПОЛ, про що свідчить зменшення на 19 % вмісту ГПЛ та на 23 % – ТБКАС у гомогенаті органу. Аналогічний ефект зареєстровано на рівні цілісного організму у вигляді зниження вмісту ДК у сироватці крові щурів з гепатитом, які отримували ФК з катіазином (див. табл.).

ФК на основі катіазину також викликає зниження на 35 % вмісту NO_2^- та NO_3^- у печінці щурів з гепатитом. Отже, досліджена композиція обмежує вираженість процесів ПОЛ паралельно з пригніченням утворення $\text{NO}\cdot$ за рахунок, ймовірно, інгібуючого впливу на індукцибельну NO-синтазу. За цих умов можуть утворюватися низькі концентрації пероксинітриду, проявлятися регуляторні та протекторні властивості NO по відношенню до ферментних систем та виживаності клітин. Зниження рівня NO в печінці захищає гепатоцити від некрозу [8].

Отже, ФК на основі катіазину в умовах токсичного гепатиту проявляє виражений антиоксидантний ефект, стимулюючи глутатіонсинтезуючу активність печінки і, як наслідок, збільшуючи кількість відновлених тіолових груп білків, та тим самим сприяє відновленню детоксикаційної функції печінки, обмежуючи інтенсивність різних стадій процесів ПОЛ як у печінці, так і в організмі в цілому. Досліджена ФК також гальмує утворення метаболітів NO, які генеруються при гепатиті, що також є одним з механізмів врегулювання метаболічних процесів в печінці, включаючи процеси ВРО.

При застосуванні в умовах токсичного гепатиту ФК без катіазину, яка містить ЯК, виявлено вірогідне підвищення у сироватці крові коефіцієнту АсАТ/АлАТ та близьке до значущого зниження активності ГГТ, що є ознакою здатності ЯК певною мірою стимулювати ферментативну та метаболічну активність печінки. Експериментально підтверджено стимулюючий вплив ЯК у складі ФК без катіазину на синтез глутатіону клітинами печінки, про що свідчить вірогідне підвищення в 2,6 рази вмісту GSH у крові порівняно з гепатитом. При дослідженні стану прооксидантної системи печінки та крові також встановлено здатність цієї композиції зменшувати інтенсивність процесу ПОЛ, що співпадає з ефектом ФК на основі катіазину. Так, в гомогенаті печінки щурів відмічається зниження на 26 % вмісту ГПЛ і ТБКАС, в сироватці крові – зниження на 32 % вмісту ДК порівняно з гепатитом. ФК без катіазину при гепатиті також пригнічує утворення $\text{NO}\cdot$, відновлюючи в печінці вміст NO_3^- до значення показника в інтактному контролі та знижуючи на 39 % вміст NO_2^- порівняно з гепатитом. В сироватці крові також зареєстровано вірогідне зниження вмісту NO_2^- (див. табл.).

Результати дослідження стану АОС підтверджують антиоксидантну активність ЯК, введення якої у склад композиції з катіазином значною мірою впливає на прояви її анитоксичної дії в умовах експериментального гепатиту. Тобто, ЯК вносить значний вклад в загальну інгібуючу дію ФК з катіазином на процеси ПОЛ та утворення метаболітів $\text{NO}\cdot$ в печінці, що віддзеркалюється на їх активності в цілісному організмі, в умовах токсичного гепатиту.

Висновки

1. В умовах субхронічного тетрахлорметан-індукованого гепатиту у щурів пошкоджується цілісність мембран гепатоцитів з розвитком процесу цитолізу, знижується активність глутатіонової системи антиоксидантного захисту, що супроводжується підвищенням інтенсивності процесів ліпопероксидації та генерацією стабільних метаболітів оксиду азоту в печінці та організмі в цілому.

2. Фармацевтична композиція на основі катіазину (доза 32 мг/кг м.т.) в умовах токсичного гепатиту проявляє антицитолітичну та мембраностабілізуючу активність, що сприяє покращенню ферментативної активності печінки та посиленню процесів детоксикації в органі.

3. Встановлено, що фармацевтична композиція на основі катіазину має виражену антиоксидантну активність, проявами якої є стимуляція утворення глутатіону та збільшення кількості відновлених тіолових груп білків крові у сполученні із зниженням вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту та пероксидного окиснення ліпідів, які чинять токсичну дію на клітини печінки та організм в цілому.

4. Експериментально підтверджено провідну роль янтарної кислоти в реалізації антиоксидантної дії фармацевтичної композиції на основі катіазину, а також її певний позитивний внесок в зменшення цитолітичного процесу та нормалізацію ферментативної активності гепатоцитів, враховуючи односпрямованість ефектів композиції з катіaziном та без нього.

5. Фармацевтична композиція на основі катіазину, яка має антиоксидантну та антицитолітичну активність, є перспективним засобом для корекції пошкодження печінки в умовах коморбідної патології.

Література

1. Біохімічні та біофізичні методи оцінки порушень окислювального гомеостазу в осіб, що зазнали радіаційного впливу внаслідок аварії на ЧАЕС : метод. рекомендації / М-во охорони здоров'я України, Акад. мед. наук України ; [авт. Л. М. Овсяннікова та ін.]. – К., 1999. – С. 7-9.

2. Гаспаров В. С., Дегтярь В. Г. Определение белка по связыванию с красителем Кумасси бриллиантовым голубым G-250 // Биохимия. – 1994. – Т. 59, № 6. – С. 763-775.

3. Корольок М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16.

4. Малеев, В. В., Ситников И. Г., Бохонов М. С. Актуальные вопросы современной гепатологии : монография. – М. ; Ярославль : ЯрМедиаГруп, 2013. – 400 с.

5. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма : метод. рекомендации / Рос. Акад. мед. наук ; [авт. А. В. Арутюнян, Е. Е. Дубинина Н. Н. Зыбина]. – СПб. : Фолиант, 2000. – 104 с.

6. Мишенева В. С., Горюхина Т. А. Наличие глутатиона в нормальных и опухолевых тканях человека и животных // Вопр. онкологии. – 1968. – Т. 14, № 10. – С. 46-49.

7. Плацер З., Видлакова М., Купила Л. Определение диеновых конъюгатов и общих гидроперекисей в биологических материалах // Чехосл. мед. обзор. – 1970. – Т. 16, № 1. – С. 30–34.

8. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления / А. Г. Соловьева, В. Л. Кузнецова, С. П. Перетягин [и др.] // Вестн. рос. военно-мед. акад. – 2016. – № 1 (53). – С. 228-232.

9. Спектрофотометрическое определение тиолов в сыворотке крови / В. В. Соколовский, В. С. Кузьмина, Г. А. Маскадынова [и др.] // *Клин. лаб. диагностика.* – 1997. – № 11. – С. 20-21.
10. Стальная, И. Д., Гаришвили Т. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // *Соврем. методы в биохимии* / Под ред. В. Н. Ореховича. – М., 1977. – С. 66–68.
11. Тюзиков И. А. Метаболический синдром и мужское бесплодие (обзор литературы) // *Андрология и генитальная хирургия.* – 2013. – № 2. – С. 5-10.
12. Фотометрический метод определения нитратов и нитритов в биологических жидкостях : инструкция по применению / М-во здравоохранения республики Беларусь ; [авт. А. П. Солодков, И. С. Веремей, С. С. Осочук и др.]. – Витебск: [Б.и.], 2001.–9с.
13. Хендерсен Дж. М. Патофизиология органов пищеварения ; пер. с англ. – М. : БИНОМ, 2018. – 272 с.
14. Asakawa T., Matsushita S. Colorings conditions of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides // *Lipids.* – 1980. – Vol. 15. – P. 137–140.
15. Assesment of thyroid and gonadal function in liver diseases / S. Kharb, M. K. Garg, P. Puri [et al.] // *Indian Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 89-94.
16. Blanco A., Blanco G. Medical biochemistry. In 2nd vol. V. 2. – San Diego : Elsevier Sc. Publish. Co Inc., 2017. – 826 p.
17. Niki E. Do antioxidants impair signaling by reactive oxygen species and lipid oxidation products (review) // *FEBS Letters.* – 2012. – Is. 586. – P. 3767-3770.
18. Safarinejad M. R , Kolahi A. A., Irvani S. Evaluation of semen variables, sperm chromosomal abnormalities and reproductive endocrine profile in patients with chronic hepatitis // *BJU.* – 2010. – Vol. 105, № 1. – P. 79-86.
19. Spermatogenic and sperm quality differences in a experimental model of metabolic syndrome and hypogonadal hypogonadism / C. Mallidis, A. Czerwicz, S. Filippi [et al.] // *Reproduction.* – 2011. – Vol. 142, № 1. – P. 63-71.
20. Testosterone in men with advanced liver disease: abnormalities and implications (review) / M. Sinclair, M. Grossmann, P. J. Gow [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – № 30. – P. 244-251.
21. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases / S. Li, H. Tan, N. Wang [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16. – P. 26087-26124.
22. Toledo, J. C. Jr., Augusto O. Connecting the chemical and biological properties of nitric oxide // *Chem. Res. Toxicol.* – 2012. – Vol. 25, № 5. – P. 975-989.

БІОЕТИКА І ПРОЦЕСИ УДОСКОНАЛЕННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ ВЧЕНИХ-ПРИРОДОЗНАВЦІВ

Пінський Олександр Олександрович

Харківський національний педагогічний університет імені Г.С. Сковороди,
м. Харків

Анотація. У статті розглянуто деякі актуальні питання вдосконалення професійної підготовки вчених-природознавців в умовах реформування вищої освіти в Україні. Новий підхід до вивчення біології, хімії, екології вимагає від науковців зміни підходів до навколишнього світу. Від активної позиції науковців, їхнього персонального ставлення до природничого і соціального оточення, де від рівня персональної етичної культури залежить формування моральних якостей учених-біологів. Тому підготовка сучасного вченого-природознавця потребує корекції звичних підходів до організації навчання, загальної стратегії формування ряду професійних компетентностей, ґрунтованих на еколого-біоетичних підходах.

Наведено результати дослідження ступеня розвитку еколого-біоетичної компетентності молодих науковців, здобувачів вищої природничо - наукової освіти, студентів третього і четвертого курсу природничого факультету ХНПУ імені Г.С.Сковороди. Аналіз результатів показав, що більшість студентів змінює уявлення про біоетику як нового підґрунтя формування нового світосприйняття молодими науковцями.

Метою статті є пошук новітніх ефективних методів формування біолого-екоетичної складової екологічної компетентності в молодих учених-природознавців в умовах реформування сучасних закладів вищої природознавчої освіти, зокрема аналіз можливостей діяльності Еколого-біоетичного центру природничого факультету ХНПУ імені Г.С.Сковороди, що дозволяє змістовно доповнити навчально-виховний процес підготовки майбутніх учених природознавців.

Постановка проблеми. Європеїзація навчальних процесів, до яких швидкими темпами залучаються українські заклади вищої біологічної освіти [1; 2], у широкому розумінні повинна бути спрямована на синергетичне об'єднання зусиль академічної та університетської науки.

Сучасні науковці (Н. Баюрко [3], Я. Логвінова [4] та ін.) звертають увагу на те, що формування екологічної компетентності студентів у ЗВО звужене до предметноцентричного формату в межах курсу екології, обмежується теоретичною підготовкою, відірване від практично-професійної, екологічної діяльності. Найменш вивченим на сьогодні питанням екологічної компетентності виявилась екобіоетична складова, яка розглядає питання морального ставлення людини до об'єктів живої природи (рослин, тварин, людини). Для майбутніх студентів-біологів надзвичайно важливим є розуміння того, що тварини мають самостійну цінність, кожен вид має право на існування, і не тому, що приносить людині користь. Особливої гостроти в середовищі

молодих учених і загалом у соціумі набули дискусії з практичного застосування біомедичної деонтології у зв'язку з величезною кількістю моральних і правових колізій трансплантології, окреслення правомірності використання в медицині методів і окремих методик генної інженерії, зокрема питання правомірності, а тепер і доступності допоміжних репродуктивних технологій ЕКО (IVF), методу ІКСІ (ICSI), проведення процедур екстракорпорального запліднення, дій, спрямованих наклонування людей, біологічних, моральних, етичних питань батьківства і сурогатного материнства, евтаназії і своєчасності повернення до життя людей, які довготривало знаходяться у стані коми. Проте медична деонтологія – це важлива, але лише частина загальної біологічної етики як цілісного ставлення до усього живого.

На жаль, на сьогодні дослідження, присвячені проблемам еколого-біоетичного ставлення учених-біологів, випускників педагогічних університетів, поодинокі, зокрема праці автора цієї статті [5; 6].

Тож метою статті є пошук і апробація ефективних шляхів формування біоекоетичної складової професійної компетентності в майбутніх учених-природознавців в умовах ЗВО.

Викладення основного матеріалу. Процес формування молодого вченого-біолога зазвичай починається ще у випускних класах різних типів загальноосвітніх навчальних закладів через зацікавлення біологією як сучасною галуззю знань. Вибір біологічного напрямку в ЗВО в більшості випадків залежить від ряду факторів: наявності осмисленого бажання навчатися в університеті, оцінка власних можливостей щодо навчання на бюджетній основі, вплив оточення. Аналіз численних опитувань студентів-біологів природничого факультету ХНПУ імені Г.С.Сковородисвідчить, що серед перших трьох пріоритетів вибору напрямку навчання переважали медичний, педагогічний і зооветеринарний. Результати анкетувань, проведених автором статті, переконливо доводять, що для більшості студентів-біологів, які навчаються на природничому факультеті, завжди виникали, а потім вирішувалися дві дилеми: «я усією душею бажаю або лікувати, або навчати дітей...», або «кого я люблю більше, тварин чи людей?». Тож сучасна біоетична освіта і виховання повинні щоразу бути ґрунтовані на вродженому почутті біофілії (з грецької «біос»-життя і «філія» - любов) як однієї з найважливіших властивостей особистостей, що стають усе більш актуальними в період сьогочасної соціальної кризи і які є підмурком формування педагогів для вищої і загальноосвітньої школи, зооінженерів і ветеринарів, екологів і етологів, фармацевтів і звичайних провізорів, медиків-лікарів, вірусологів і патологоанатомів. Тож виховання справжніх моральних якостей, які орієнтують особистість фахівця-біолога, хіміка-фармацевта, вченого-природознавця на любов до усього живого взагалі і на весь тваринний світ, що зокрема, перетворює Швейцерівську загальну біоетику на один з найважливіших елементів процесу гуманізації усієї системи біологічної освіти в Україні.

Сучасні демократичні зміни в Україні зумовлюють підтримку кардинальних змін не лише в системі вищої освіти, але й, у першу чергу,

середньої, яка в найближчі роки повинна підготувати покоління учнів спроможних вчитися, мислити і діяти за європейськими стандартами. Головні напрямки цих реформувань були окреслені ще в Національній Доктрині розвитку освіти України у XXI столітті, серед яких на перше місце виходить гуманізація освіти як провідна, дійсно людська цінність. Її стрижнем є розвивальна, культурологічна домінанта, виховання відповідальної особистості, яка здатна до самоосвіти і саморозвитку, уміє використовувати набуті знання і вміння для творчого розв'язання проблем, критично мислити, опрацьовувати різноманітну інформацію, прагне змінити на краще своє життя і життя своєї країни, людства. В основі сучасного процесу гуманізації лежить істина, за якою людина, як особистість, є високою і незаперечною цінністю.

Будь-яке навчання за своєю сутністю є створенням умов для розвитку особистості, тому воно є за своєю суттю розвивальним, особистісно орієнтованим. Сучасна Концепція розвитку загальної середньої освіти передбачає перехід від раціональної (науково-технократичної) парадигми, до синергетичної (розвивальної) педагогічної парадигми як такої, що сприяє самоорганізації творчої особистості.

Сучасні підходи до процесу підготовки майбутніх учених природознавців-справжніх фахівців, на наш погляд, потребують першу чергу удосконалення їхніх особистісних, персональних моральних якостей, які практично завжди приносять дивіденти у вигляді безумовного підвищення рівня їхнього професіоналізму, компетентності, інтелектуальної й загальної культури працівників і педагогічної, і медичної, і фармацевтичної галузі.

Еколого-біоетичний центр ХНПУ імені Г.С.Сковороди є відносно новою формою екологічної просвіти й виховання сучасних майбутніх учених-природознавців, що потребує нового методичного наповнення і пошуку засобів реалізації, адекватних до викликів сьогодення Питання загального розуміння і необхідності глибокого проникнення біологічної етики як основоформуючої науки на початку третього десятиліття XXI століття набуває все більш вагомого значення. Свідченням цього є зростаючий інтерес учених до філософських основ сучасної біоетики, до педагогічної складової процесу формування сучасних учених природознавців і до якості професійної підготовки фахівців – професіоналів: від їхньої фундаментальної підготовки, як науковців, від отриманої ними гами теоретичних, базовоформуючих філософських, етичних основ природничих наук і до формування спеціальних прикладних утилітарних підходів.

Завданням Еколого-біоетичного центру є пошук комплексу персонально адаптованих інноваційних методів, засобів та організаційних форм навчання, вільне використання педагогічних технологій у процесі навчання пост шкільної біології, екології, хімії, спочатку підбір, адаптація а потім напрацювання власних комплексів методів підтримки на достатньому рівні власної пізнавальної активності та творчості учнів, включно широку інформатизацію навчального процесу зокрема й використання віртуальної, доповненої реальності, розробка і застосування індивідуальних освітніх

траєкторій студентів на основі ступеня розуміння навчальної інформації, бажання і алгоритмізації використання особистісно створених, а у більшості випадків набутих і адаптованих, потім апробованих моделей створення креативного освітнього середовища для розвитку й саморозвитку більшості зособистостей майбутніх науковців що лише починають формуватися і пізніше, побудова на цьому фундаменті, рівня загальної комфортності процесу навчання як комплексу, що зараз виявляється, життєво необхідних наук під умовними позначками «Фармакологія» і «Шкільна біологія», і набуття поєднаних комплексів життєвих і розвинутих професійних компетентностей. Тому необхідним напрямом діяльності Центру є пошукова інформаційна робота: наукова систематизація фондів наукової і методичної літератури зі становлення і розвитку біоетики, сучасної екоетики, методики навчання біології, екології, книг письменників-аніمالістів, популяризаторів еколого-біоетичних знань.

Препарування або звичайне спостереження за процесом препарування під час навчання на природничому факультеті не викликало ніяких позитивних почуттів, тож практично усім студентам була надана альтернативна можливість у набутті наукової інформації, досвіду, отриманні спеціальних умінь та навичок за допомогою новітніх відео- та комп'ютерних технологій, зокрема технології віртуальної реальності, які з 2003 року є одним із завдань позбавлення від травмуючої формалістики, бо, на нашу думку, саме такий підхід є одним з механізмів гарантування молодим громадянам України їхніх особистих прав і свобод, здійснення дійсної поваги до їх людської гідності, тілесної, психічної та духовної цілісності у відповідності до Конвенції про захист прав та гідності людини. Можна стверджувати, що одним з аспектів вирішення цієї проблеми в стінах педагогічного ЗВО став процес відкриття на природничому факультеті ряду мультимедійних біологічних лабораторій, який було розпочато ще навесні ще 2004 року, Еколого-біоетичного центру, насичення їх сучасними електронними пристроями і програмним забезпеченням, створення бібліотеки альтернативних методів навчання біології.

На сьогодні апробовані й перетворилися на щорічні наступні форми роботи: семінари з представниками міжнародних організації InterNICHE (Велика Британія), «Лікарі проти експериментів на тваринах» (Німеччина), WSPA (Велика Британія), зокрема з питань використання альтернативних методів навчання біології в Україні і у світі; виступи студентів перед учнями на Всесвітній День біоетики; проведення відкритих засідань Центру, присвячених Дням пам'яті засновника сучасної біоетики, лауреата Нобелівської премії за місіонерську діяльність Альберта Швейцера, створення і випуск еколого-біоетичного календаря, проведення в середовищі студентів та викладачів художніх виставок на біотичну тематику, конкурсу еколого-біоетичних творів тощо.

Сьогодні еколого-біоетичні компетентності виступають як важлива складова інтегративної характеристики особистості вчителя біології Нової української школи, які все частіше стають обов'язковою ознакою його професіоналізму. Одним із шляхів, який дозволяє доповнити і ефективно

посилити процес відбору, підготовки майбутніх природознавців, розвинути біоекоетичну складову їх професійної компетентності, є використання можливостей Еколого-біоетичного центру природничого факультету.

Перспективи використання результатів дослідження вбачаємо в подальшому розповсюдженні досвіду діяльності Еколого-біоетичного центру в науковій спільноті, поширенні еколого-біоетичних поглядів на систему підготовки природознавців у мережі вищих навчальних закладів України та ширшому впровадженні біоетичних підходів у практику їх роботи.

Література

1. Про основні ікомпетенції для навчання протягом усього життя: Рекомендація 2006/962/ЄС Європейського Парламенту та Ради (ЄС) (18 грудня 2006 року) URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_975
2. Нова українська школа: концептуальні засади реформування середньої школи URL: [www.kmu.gov.ua /.../ukrainska-shkola-compressed.pdf](http://www.kmu.gov.ua/.../ukrainska-shkola-compressed.pdf)
3. Баюрко Н. В. Сутність поняття екологічної компетентності майбутніх вчителів біології. *Сучасні інформаційні технології та інноваційні методики навчання у підготовці фахівців: методологія, теорія, досвід, проблеми.* 2016. Вип. 46. С.106-109. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sitimn_2016_46_28
4. Логвінова Я. О. Потенціал природничих дисциплін у формуванні екологічної компетентності особистості майбутнього викладача біології. *Сучасні інформаційні технології та інноваційні методики навчання у підготовці фахівців: методологія, теорія, досвід, проблеми.* 2012. (29). С. 413-418. - URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sitimn_2012_29_76
5. Пінський О.О., Гудзь Д.О. Питання еколого-біоетичної обізнаності майбутніх учителів-природознавців ЛОГОΣ: *Мистецтвознакової думки*, 2019. Вип №8 (грудень). С.98-100.
6. Пінський О.О. Робота еколого-біоетичного центру як форма сучасної професійної підготовки майбутніх учителів-природознавців Development of modern technologies and scientific potential of the world : coll. Of scientific papers «ЛОГОΣ» with materials of the Internationals scientific-practical conf., London, July 29, 2019. London : NGO «European Scientific Platform», 2019. V.4. С. 82-85.

ИЗУЧЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ ЭКСТРАКТА ЖМЫХА МАЛИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ МЕТОДОМ ГХ-МС

Полищук И.Н., Комиссаренко А.Н., Ильина Т.В., Комиссаренко Н.А.
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Известно, что природные биологически активные соединения, как исходные субстанции в производстве лекарств, имеют целый ряд неоспоримых преимуществ по сравнению с субстанциями химического происхождения. В этой связи особый интерес представляет изучение отдельных комплексов природных БАВ. Одним из представителей таких комплексов являются органические кислоты. Органические кислоты - это большая и разнообразная по своим свойствам группа биологически активных соединений, которая содержится в большинстве пищевых и лекарственных растений. Органические кислоты наряду с углеводами и белками - самые распространенные вещества в растениях. В некоторых видах их общее содержание превосходит количество белков и углеводов. Содержание органических кислот в различных органах растений неодинаково. Меньше всего их содержится в семенах (около 0,5%). В листьях злаков (пшеница, кукуруза, рожь, овес, ячмень), а также бобовых (горох, бобы, клевер, вика), тыквенных, сахарной свеклы, топинамбура органические кислоты составляют 8-12%. Особенно много кислот в плодах различных фруктов, например в плодах лимона (до 40%). Уже сам факт столь широкого распространения органических кислот в растениях достаточно убедительно указывает на их существенное значение в жизни представителей растительного мира. Они принимают активное участие во многих важнейших жизненных процессах растений: в дыхании, в биосинтезе жиров, пигментов (хлорофилла), пектинов, лигнина, камедей, ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина и триптофана). Кроме того обладают антиоксидантной, противовоспалительной, иммуномодулирующей активностью, принимают участие в обмене веществ, положительно влияют на усвоение пищи, создают благоприятные условия для жизнедеятельности полезных микроорганизмов кишечника. Установлено, что они способствуют уменьшению процессов нитрозирования организме и снижению химического канцерогенеза. Некоторые кислоты обладают антиоксидантными, противоаллергическими и противовоспалительными свойствами, а так же утоляют жажду, берут участие в обмене веществ, повышают защитные силы и жизненный тонус организма. Яблочная кислота влияет на усвоение железа и синтез гемоглобина. Кроме этого, органические кислоты широко используют в косметологии как кератолитические средства. Расположены они во всех органах растений в свободном состоянии в виде солей, эфиров, димеров и соединений с другими веществами [1,2].

Поэтому поиск новых растительных источников, богатых органическими кислотами, а также разработка методик их количественного определения в

лекарственном растительном сырье (ЛРС) является весьма актуальным направлением исследований

В этой связи особый интерес представляет изучение лекарственных растений, содержащих богатейший комплекс природных органических кислот. Одним из таких растений является малина обыкновенная используемая в медицинских целях в виде свежесобранных и высушенных плодов малины.

Продолжая фитохимические исследования малины обыкновенной [3-7], нами была поставлена задача исследовать органические кислоты с использованием метода ГХ-МС. Известно, что органические кислоты играют важную роль в обмене веществ растений.

Материалы и методы. Объектом исследования был экстракт, полученный из жмыха плодов *R. idaeus* собранной в местах ее культивирования. Сбор материала проводился в 2017 году в период плодоношения в окрестностях поселка Терновая, Харьковской области. Из плодов выдавливали сок, после чего полученный жмых высушивали и заливали 80% спиртом в соотношении 1:5 с учетом коэффициента поглощения.

Исследования проводили следующим образом: к 0,50 мг экстракта в виале на 2 мл добавляли Внутренний стандарт (50 мкг тридекана в гексане) и 1,0 мл метилирующего агента - 14% BCl_3 в метаноле, Supelco №3-3033. Смесь выдерживали в герметически закрытых виалах 8 часов при 65 °С В это время из экстракта полностью экстрагируется жирное масло и происходит переэтерификация жирных кислот. Реакционную смесь сливали с осадка и разбавляли 1 мл дистиллированной воды. Для получения метиловых эфиров жирных кислот добавляли 0,2 мл хлористого метилена, встряхивали течение 1 час и подвергали хроматографии.

Введение пробы 2 мкл в хроматографическую колонку проводили в режиме splitless (без распределения потока), что позволяет ввести пробу без потерь на разделение и существенно до 20 раз увеличить чувствительность метода хроматографии. Скорость введения пробы - 1 мл / мин, срок - 0,2 мин.

Анализ метилового эфиров жирных кислот проводили с использованием хромато-масс-спектрометра 5973N / 6890N MSD / DS Agilent Technologies (США).

Детектор - масс-спектрометра - квадруполь, способ ионизации электронный удар (EI), энергия ионизации 70 эВ, для анализа использовали режим регистрации полного ионного тока. Для распределения использовали капиллярную колонку HP-INNOWAX, (30м × 250 мкм). Неподвижная фаза - INNOWAX. Подвижная фаза - гелий, скорость потока газа 1 мл / мин. Температура нагревателя введения пробы - 250 °С температура термостата программируется от 50 до 250 °С

Идентификацию метилового эфиров кислот проводили на основе расчета эквивалентной длина алифатические цепи (ECL) с использованием данных библиотеки масс-спектров NIST 05 и Willey 2007 по общему количеству спектров более 470000 в сочетании с программами для идентификации AMDIS

и NIST; так же сравнивали время удержания со временем удержания стандартных Соединение (Sigma).

Для расчета количественного определения компонентов применяли формулу:

$$C = K1 * K2 * 1000 \text{ (мг / кг)},$$

где: $K1 = \frac{П1}{П2}$ (П1 площадь пика исследуемого вещества, П2 - площадь пика стандарта);

$K2 = 50 / M$, 50 - масса внутреннего стандарта, введенного в исследуемой образец, мкг
M - навеска исследуемого вещества, мг

C - содержание органических кислот в сырьё, мг / кг.

Результаты исследования приведены в таблице 1

Таблица 1

Содержаниние органических кислот спиртового экстракта жмыха малины
обыкновенной

| № | Время удерживания | Органическая кислота | Содержание % |
|----|-------------------|--------------------------|--------------|
| 1 | 5,056 | капроновая | 0,01515 |
| 2 | 8,959 | щавелевая | 0,01803 |
| 3 | 11,394 | малоновая | 0,02169 |
| 4 | 12,301 | фумаровая | 0,0228 |
| 5 | 12,689 | левулиновая | 2,43041 |
| 6 | 13,812 | янтарная | 0,25163 |
| 7 | 14,076 | бензойная | 0,25719 |
| 8 | 16,806 | фенилуксусная | 0,00561 |
| 9 | 17,154 | салициловая | 0,01271 |
| 10 | 17,634 | лауриновая | 0,01265 |
| 11 | 20,096 | 2-окси-3-метилглутаровая | 0,01204 |
| 12 | 21,496 | яблочная | 0,35613 |
| 13 | 21,738 | миристиновая | 0,02032 |
| 14 | 24,099 | пентадекановая | 0,00798 |
| 15 | 24,764 | азелаиновая | 0,01323 |
| 16 | 25,433 | пальмитиновая | 0,12157 |
| 17 | 25,776 | пальмитолеиновая | 0,02577 |
| 18 | 26,41 | гептадекановая | 0,00506 |
| 19 | 28,736 | лимонная | 2,8288 |
| 20 | 30,061 | стеариновая | 0,00252 |
| 21 | 30,183 | олеиновая | 0,00896 |
| 22 | 30,294 | линолевая | 0,06369 |
| 23 | 31,034 | изо-лимонная | 0,17203 |
| 24 | 31,58 | линоленовая | 0,00926 |
| 25 | 31,664 | ванилиновая | 0,01107 |
| 26 | 32,043 | 2-оксипальмитиновая | 0,01105 |
| 27 | 32,659 | арахиновая | 0,0137 |
| 28 | 34,236 | хенейкозановая | 0,00804 |
| 29 | 35,601 | бегеновая | 0,01058 |
| 30 | 36,935 | p-оксибензойная | 0,01202 |

| | | | |
|----|--------|----------------|---------|
| 31 | 37,173 | трикозановая | 0,00481 |
| 32 | 37,428 | сиреневая | 0,00557 |
| 33 | 37,803 | гентиизиновая | 0,00515 |
| 34 | 38,494 | тетракозановая | 0,00659 |
| 35 | 39,815 | феруловая | 0,02836 |

Методом ГХ-МС было обнаружено и определено количественное содержание 35 органических кислот. Общее содержание органических кислот составило 6,81 %

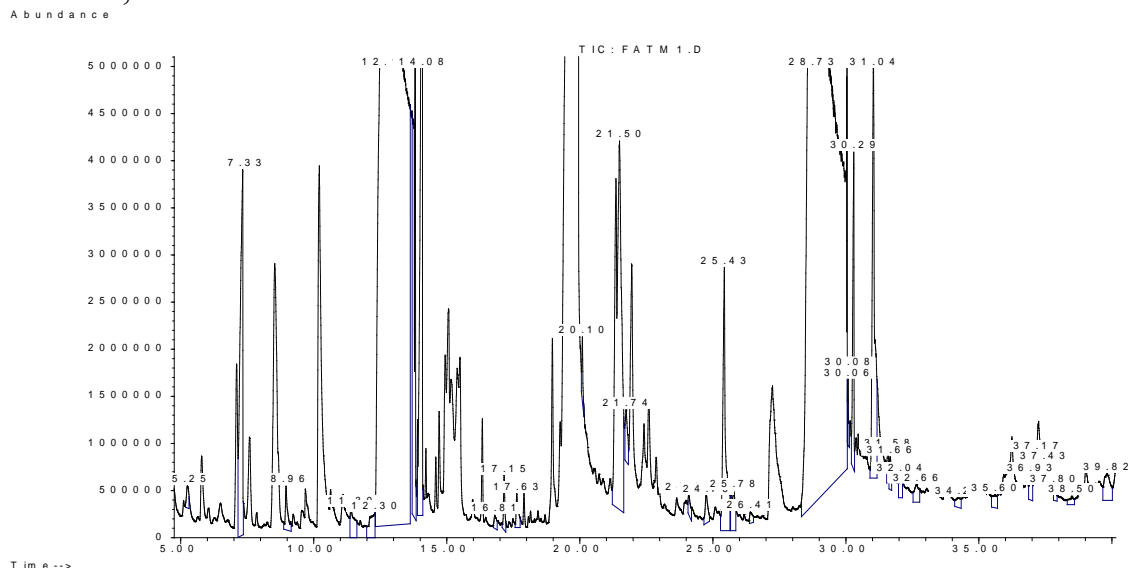


Рис.1 Хроматограмма органических кислот спиртового экстракта жмыха малины обыкновенной

Выводы

Среди органических кислот было обнаружено 19 жирных кислот, количественное содержание которых составило 0,37 г/100г экстракта, что составляет 5,48 % от всех органических кислот. Доминирующей является пальмитиновая (0,12%) и линолевая (0,06%) кислоты. Так же заслуживают внимание ароматические кислоты: бензойная, фенилуксусная, салициловая, ванилиновая, *p*-оксибензойная, сиреневая, гентиизиновая, феруловая кислоты, которые обладают значительным антибактериальным действием, а так же противовоспалительными, антиагрегантными, противовирусными, кардиопротекторными свойствами. Суммарное содержание ароматических кислот в экстракте составило 0,34г/100г что составляет 4,96% от всех органических кислот. Доминирующей среди ароматических кислот является бензойная кислота содержания которой достигает 76 % от всех ароматических кислот.

Низкомолекулярные алифатические кислоты являются доминирующей группой органических кислот 6,10 г/100г что составляет 89,57 % от всех органических кислот. Их представителями являются 8 кислот среди которых: 5 двухосновных (щавелевая, малоновая, фумаровая, янтарная, яблочная), 2 трехосновных (лимонная и изо-лимонная) и одна кетокислота (левулиновая). Доминирующими являются лимонная и левулиновая кислоты.

Литература

1. Федотова В. В., Охремчук А. В., Челомбитько В. А. Изучение органических кислот золотарника кавказского и черноголовника многобрачного // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2012. №16 (135).
2. Логвинова Е.Е., Брежнева Т.А., Сливкин А.И. Определение органических кислот в плодах аронии черноплодной // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2015. №10 (207).
3. Polischuk, I. The study of phenolic compounds and the antimicrobial action of the alcoholic extract from the cake of the red raspberry fruit / I. Polischuk, O. Koshovyi, T. Osolodchenko, M. Komissarenko // *Visnik farmacii*. – 2018. – N 3(95). - P. 30-33.
4. Polischuk, I. The study of saponins of the raspberry cake alcoholic extract by HPLC / I. M. Polischuk, M. A. Komisarenko, M. Yu. Golik, T. V. Upyr // *Visnik farmacii*. – 2018. – N 4 (95). - P. 24-27
5. Polischuk, Ivan, et al. "Study of Rubus Idaeus Juice Ellagitannins and Its Antimicrobial Activity." *International Journal of Pharmacy and Chemistry* 5.6 (2019): P.68-71.
6. Перспективи створення нового антимікробного засобу зі жмиху плодів малини звичайної / Поліщук І.М., Комісаренко М.А, Ковальова А.М., Голік М.Ю. // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю (27-28 вересня 2018 р.). – Тернопіль: ТДМУ, 2018. – С. 34-35
7. Перспектива створення противугривого засобу на основі водного екстракту плодів малини / Поліщук І.М., Комісаренко М.А., Ільїна Т.В., Ковальова А.М. // Міжнародна науково-практична конференція «сучасні методи корекції вугрової хвороби та інших проблем шкіри у практиці косметолога» (19 жовтня 2018 року). С. 149-150

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Савохина М.В.,¹ Книженко И.Б.,² Качанова О.А.,²

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина¹

КНП «Городская студенческая больница» ХГС, г. Харьков, Украина²

Согласно определению ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения), анемия – это состояние, характеризующееся снижением уровня гемоглобина <130 г/л у мужчин старше 15 лет, <120 г / л у небеременных женщин в возрасте старше 15 лет и <110 г / л - у беременных. Анемия регистрируется у 10% всего населения, и ее частота нарастает с возрастом, достигая 20% у лиц 85 лет и старше [16, 17].

Железодефицитная анемия (ЖДА) – патологическое состояние, характеризующееся нарушением синтеза гемоглобина и эритропоэза вследствие дефицита в организме железа (Fe). ЖДА встречается у 2-5% взрослых мужчин и женщин в постменопаузе в развитых странах мира и является частой причиной обращения к гастроэнтерологам (4-13% обращений) [6].

ЖДА чаще всего диагностируют у беременных и женщин с менометрорагией в анамнезе, людей пожилого возраста, пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, а также у лиц, принимающих ацетилсалициловую кислоту и / или антациды.

Основными причинами железодефицитной анемии являются: неполноценное питание, кровотечения, мальабсорбция железа.

Распространенность ЖДА выше в регионах, где население редко потребляет мясо, которое является источником гемового железа и усваивается лучше. К факторам, которые подавляют всасывание негемового железа (железа, которое находится в свободной ионной форме – двухвалентное и трехвалентное), принадлежат фосфаты, оксалаты, танины и карбонаты. В то же время эти факторы почти не влияют на усвоение гемового железа. Аналогично аскорбиновая кислота улучшает абсорбцию негемового железа и почти не влияет на усвоение гемового. Очищенный гем усваивается плохо, так как полимеризуется в макромолекулы. Продукты деградации гемоглобина подавляют процессы полимеризации, способствуя усвоению гема. Они также способствуют усвоению негемового железа, поскольку связывают железо и предотвращают преципитации и полимеризации. Таким образом, например, усвоение железа, которое содержится в шпинате, улучшается, если употреблять шпинат одновременно с мясом.

Кровотечения – основная причина развития ЖДА среди населения. Любое кровотечение сопровождается потерей железа. Однократная внезапное кровотечение приводит к развитию постгеморрагической анемии, которая является нормоцитарная. Костный мозг при этом стимулируется к увеличению продукции эритроцитов, используя запасы железа организма. Их постепенное

истощение на фоне хронических кровотечений приводит к нарушению синтеза гемоглобина и выработки микроцитарных гипохромных эритроцитов – развитию ЖДА. Чаще всего (56%) ЖДА развивается на фоне желудочно-кишечного кровотечения [17].

Снижение кислотности желудочного сока (на фоне гастрита, а также после бариатрических оперативных вмешательств) приводит к развитию ЖДА, поскольку оптимальная кислотность в желудке необходима для высвобождения железа из пищевых продуктов. Усвоение железа ухудшается при хронических заболеваниях кишечника (например целиакии, спру), хирургическом удалении проксимального участка тонкой кишки и др.

Важно проводить дифференциальную диагностику ЖДА с другими возможными причинами микроцитоза эритроцитов, в частности с хронической интоксикацией свинцом [1].

В диагностике ЖДА первостепенное значение имеют лабораторные исследования. К ним относятся:

1. Полный общий анализ крови с определением количества гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов, MCV (средний объем эритроцита, норма - 83-97 фл), MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците, норма – 27-31 пг), MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе, норма - 32-36 г/л), RDW (диапазон распределения эритроцитов по объему), ретикулоцитов.

2. Периферический мазок крови.

3. Железо в сыворотке крови, общая железосвязывающая способность сыворотки крови (ЗЗЗС), ферритин в сыворотке крови.

4. Оценка гемосидеринурии и гемоглобинурии.

5. Другие лабораторные исследования (электрофорез гемоглобина, анализ кала на наличие гемоглобина и т.д.).

Принципы лечения железодефицитной анемии: ведение пациентов с ЖДА необходимо начинать с диагностики и коррекции патологии, которая привела к развитию дефицита железа [3, 6].

Хирургическое лечение при ЖДА должно быть направлено на остановку кровотечения и устранения патологии, которая вызвала ее развитие (новообразования желудочно-кишечного тракта, мочеполовых путей, матки, легких и т.д.). При наличии показаний необходимо провести переливание эритроцитарной массы [10].

Большинству пациентов с ЖДА показаны пероральные формы препаратов железа. Не следует назначать парентеральные формы препаратов железа больным, которым показаны пероральные формы, поскольку их применение ассоциируется с развитием анафилаксии [12].

У женщин с ЖДА в постменопаузальный период может не наблюдаться терапевтического эффекта в ответ на применение препаратов железа (в частности на его парентеральные формы) вследствие дефицита в них андрогенов [9].

Согласно рекомендациям Британского общества по гастроэнтерологии (The British Society of Gastroenterology), все пациенты с ЖДА нуждаются в

лечении препаратами железа, и в случае плохой переносимости его пероральных форм необходимо применять парентеральные [16].

В рекомендациях Американской коллегии врачей (American College of Physicians) по лечению ЖДА у взрослых отмечается, что применение стимуляторов эритропоэза не рекомендуется больным с легкой или умеренной ЖДА, а также пациентам с сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца.

Применение пероральных форм препаратов двухвалентного железа в лечении пациентов с ЖДА – наиболее эффективное и экономически выгодное. Из всех доступных сегодня вариантов солей железа (железа сульфат, железа fumarат, железа оксида сахарат т.д.) чаще всего применяют сульфат железа [14]. Обычно терапевтическая доза сульфата железа составляет 325 мг (65 мг элементарного железа) 3 р/сутки перорально. Однако результаты исследований свидетельствуют, что применение сульфата железа в низких дозах (15-20 мг элементарного железа ежедневно) является таким же эффективным и ассоциируется с меньшим количеством побочных эффектов. Для улучшения усвоения железа пациентам необходимо рекомендовать ограничить потребление чая и кофе, а также дополнительно принимать аскорбиновую кислоту в дозе 500 мг 1 р/сутки одновременно с препаратом железа. Применение сульфата железа ассоциируется с развитием таких побочных явлений, как тошнота, запор или диарея, боль в животе и тому подобное. Другие препараты солей железа реже вызывают развитие побочных явлений, так как содержат низкую дозу элементарного железа [3, 6].

Карбонил железа сегодня применяют как заменитель сульфата железа эффективность карбонила железа в пересчете на 1 мг составляет 70% эффективности сульфата железа. Препарат характеризуется медленным высвобождением железа в желудочно-кишечном тракте и вызывает меньшее количество побочных эффектов. Одна таблетка содержит 45-60 мг элементарного железа.

Глюконат железа – препарат, который применяют для лечения пациентов с ЖДА, а также с профилактической целью. Терапевтическая доза в пересчете на элементарное железо составляет 60 мг каждые 6-12 ч.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration - FDA) в 2017 году одобрило применение цитрата железа у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), которые не находятся на диализе. Одна таблетка цитрата железа (1 г) эквивалентна 210 мг трехвалентного железа.

В 2019 году FDA одобрило применение мальтол железа в лечении взрослых с ЖДА. Сегодня эта форма железа зарегистрирована в странах Европейского Союза и Швейцарии и может применяться у лиц с воспалительными заболеваниями кишечника. Также мальтол железа является альтернативой для пациентов, которые не переносят приема солей железа и не желают получать парентеральное лечение [11].

Об эффективности лечения пациентов с ЖДА препаратами железа свидетельствует повышение уровня гемоглобина на ≥ 2 г/дл через 3 недели терапии. В то же время, проведенное в 2015 анализ результатов пяти рандомизированных, контролируемых исследований показал, что повышение уровня гемоглобина на ≥ 1 г/дл через 14 дней терапии является точным предиктором ее успешности в дальнейшем. По мнению исследователей, определение уровня гемоглобина на 14-й день должно помогать клиницистам определиться, насколько целесообразно продолжать терапию пероральными формами препаратов железа или необходим переход на парентеральное введение железа.

В ответ на применение препаратов железа через 5-10 дней от начала лечения отмечают повышение уровня ретикулоцитов. В общем концентрация гемоглобина повышается в среднем на 1 г / дл в неделю к восстановлению его нормального уровня. После нормализации уровня гемоглобина важно продолжать прием препаратов железа в течение 3 месяца для восстановления его запасов в организме.

Парентеральное введение препаратов железа проводят в том случае, если применение адекватных доз его таблетированных форм неэффективно или если пероральные формы железа не усваиваются (у больных с воспалительными заболеваниями кишечника). Парентеральные формы препаратов является дорогостоящими и связаны с большим количеством побочных эффектов, чем пероральные формы [15].

В 2013 году FDA одобрило применение парентеральной формы карбоксимальтозату железа для лечения пациентов с ЖДА, которые плохо переносят терапию таблетированными формами железа. Препарат также разрешен для применения у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе. Рекомендуемый курс лечения включает две внутривенные инъекции препарата в дозе 750 мг с интервалом 7 дней [4, 7].

Исследование безопасности применения парентеральных форм железа (в частности среди лиц с ХБП), проведенное в 2016, показало, что внутривенное применение высокомолекулярных декстранов железа ассоциируется с высоким риском (в частности с развитием анафилаксии), поэтому не рекомендуется.

Ферумокситол – препарат железа для внутривенного введения, применения которого у пациентов с ХПН одобрен FDA в 2009 году. Ферумокситол – парентеральная форма железа, двукратный введение которой обеспечивает эффективное лечение больных с ЖДА. Ферумокситол вводят в дозе 510 мг в течение 15 мин, интервал между инъекциями – 3-8 дней, количество инъекций – две. В январе 2018 FDA расширило показания к применению препарата, и сегодня ферумокситол можно применять у всех пациентов с ЖДА при непереносимости пероральных форм железа. В Украине ферумокситол не зарегистрирован [14].

Принципы профилактики железодефицитной анемия. Определенные группы населения (беременные, женщины с меноррагиями, строгие вегетарианцы, доноры крови и др.) имеют высокий риск развития ЖДА,

поэтому необходимо рассматривать вопрос о целесообразности назначения им профилактического приема препаратов железа.

На сегодня целесообразность рутинной профилактики ЖДА с применением препаратов железа всем беременным сомнительна. Ее не следует применять по возможности мониторинга общего анализа крови, определения уровней ферритина и железа в сыворотке крови [2, 5, 8].

Согласно рекомендациям ВОЗ, детям, проживающим на территориях стран с высоким уровнем распространенности анемии (> 40% среди детского населения), рекомендуется ежедневное употребление препаратов железа с профилактической целью в течение 3 мес в год.

Целесообразность обогащения пищевых продуктов железом в странах, где мясо является важной составляющей рациона питания, сомнительна, поскольку такая практика может быть вредной. Слишком высокий уровень железа ассоциируется с развитием ишемической болезни сердца, инсультов и некоторых карцином, поскольку железо играет важную роль в формировании свободных радикалов.

Выводы

Таким образом, важно понимать, что ЖДА – это не самостоятельный диагноз, а патологическое состояние, развивающееся на фоне другого заболевания. Именно поэтому в терапии при ЖДА ключевое значение имеет выявление патологии, которая привела к развитию анемии, своевременное лечение и профилактика.

Литература

1. Гусева С. А. Анемии, связанные с нарушением метаболизма железа / Укр. журн. гематології та трансфузіології – 2002 – № 2. – С. 52-601.
2. Давыдова Ю.В. Современные подходы к профилактике и лечению железодефицитных анемий при беременности в XXI веке / Ю.В. Давыдова, А.А. Огородник // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – №2 (10). – С. 46–50.
3. Дворецкий Л.И. Железодефицитная анемия в практике терапевта / РМЖ. 2009;17(23):1517–1521.
4. Моисеев С.В. Железа карбоксимальтозат (Феринжент ®) новый внутривенный препарат для лечения железодефицитной анемии. Клиническая фармакология и терапия, 2012, 21 (2): 2-7.
5. Чилова Р.А., Мурашко А.В., Вечорко В.И. и соавт. Профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и кормящих женщин. РМЖ. 2017; 15: 1092–1095
6. Andrew F Goddard, Martin W James, Alistair S McIntyre, Brian B Scott, Guidelines for the management of iron deficiency anaemia 4 on behalf of the British Society of Gastroenterology <https://www.bsg.org.uk/clinical-resource/guidelines-for-the-management-of-iron-deficiency-anaemia/>
7. Breymann C, Gliga F, Bejenariu C, et al. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anaemia. Int J Gynaecol Obstet 2008;101:67e73.
8. British Committee for Standards in Haematology. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy / Pavord S., Myers B., Robinson S. [et al.] // Br. J. Haematol. – 2012. – Vol. 156(5). – P. 588–600.

9. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003;101:3359e64
10. Finberg K. E. Iron-refractory iron deficiency anemia // *Semin. Hematol.* – 2009. – Vol. 46, N4. – P. 378-386.
11. Fishbane S. Safety in iron management. *Am J Kidney Dis* 2003;6(Suppl 5):S18e26.
12. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkova V, et al. A novel intravenous iron formulation for the treatment of anaemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERRINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1182e92.
13. Low MSY, Speedy J, Styles CE, De-Regil LM, Pasricha SR. Daily iron supplementation for improving anaemia, iron status and health in menstruating women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD009747. DOI: 10.1002/14651858.CD009747.pub2.
14. Schiller B, Bhat P, Sharma A. Safety and effectiveness of ferumoxytol in hemodialysis patients at 3 dialysis chains in the United States over a 12-month period. *Clin Ther.* 2014 Jan 1; 36(1):70-83. Epub 2013 Dec 7.
15. Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol* 2004;76:74e8.
16. Van Wyck DB, Mangione A, Morrison J, et al. Large dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Transfusion* 2009;49:2719e28/.
17. World Health Organisation. *Worldwide Prevalence of Anaemia 1993 – 2005.* WHO, 2008.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ СВОЙСТВА И ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ “MOMORDICA CHARANTIA L”

Самадов Б.Ш.¹, Жалилова Ф.С.¹, Жалилов Ф.С.², Муродова Н.А.²,
Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан¹
Ташкентский фармацевтический институт, Ташкент, Узбекистан²

Момордика (лат. *Momordica L.*) – травянистая вьющаяся однолетняя или многолетняя лиана из семейства Тыквенных (*Cucurbitaceae*). Она имеет резные листья, душистые цветки и необыкновенные плоды, спелые - похожие на экзотические ярко-оранжевые цветы. Названий у нее много: индийский или жёлтый огурец, огурец-крокодил, бешеная дыня, индийский гранат, бальзамическая груша и т.д. Род растений включает в себя около 20 видов однолетних или многолетних лиан. В качестве культурных растений обычно выращивается Момордика харанция (лат. *Momordica charantia L*) [6]. Целю настоящей работы было изучение ботаническая характеристика и ареал распространения видов рода растения Момордика (лат. *Momordica L.*), изучить фармакологическая свойства, сырьевой состав, микро и макроэлементов, проводить метод количественного определения в плоды лекарственного растения Момордика харанция (лат. *Momordica charantia L*) методом индуктивно связанной плазмы масс-спектрометрии (ИСП-МС) [5].

Материал и методы. Для изучения химического состава семена момордики 0,0500-0,5000 г точная навеска исследуемого вещества взвешивают на аналитических весах и переносят в тefлоновые автоклавы. Затем на автоклавы заливают соответствующее количество очищенных концентрированных минеральных кислот (азотной кислоты (х/ч) и перекиса водорода (х/ч)). Автоклавы закрывают и ставят на прибор микроволнового разложения Berghof с программным обеспечением MWS-3+ аналогичного типа прибора микроволнового разложения. Определяют программу разложения исходя из типа исследуемого вещества, указывают степень разложения и количество автоклавов (до 12 шт.). После разложения содержимое в автоклавах количественно переносят в 50 мл или 100 мл мерные колбы и доводят объём до метки с 0,5% азотной кислотой. Определение исследуемого вещества проводят на приборе ИСП-МС или аналогичном приборе оптика эмиссионного спектрометра с индуктивно связанной аргоновой плазмой. В методе определения, указывают оптимальную длину волны определяемых микро или макроэлементов, при котором они имеют максимальную эмиссию. В построении последовательности анализов указывают количество в мг и степени его разведения в мл. После получения данных истинное количественное содержание вещества в исследуемом образце прибор автоматически вычисляет и вводит в виде мг/кг или мкг/г с пределами ошибки-RSD в % [4].

Результаты и их обсуждения. Родиной лекарственного растения считается тропические районы Индии и Юго-Восточной Азии [6]. От других

тыквенных культур момордика отличается более крупными светло-зелеными, красиво разрезанными листьями, а также своими тонкими и длинными стеблями, которые могут достигать до высоты два метра и более двух метров. Цветение у растения совпадает с началом активного образования побегов. Цветки у нее раздельнополые, ярко-желтые, с тонким ароматом жасмина, на длинных ножках; женские цветки немного помельче. Вначале на растении появляются мужские цветки, затем женские. После опыления завязи сразу начинают быстро развиваться. Бородавчатые плоды снаружи покрыты соскообразными выступами, на подобие кожи крокодила. Они имеют удлинненно-овальную форму с заостренным кончиком длиной 10-20 см и диаметром до 7 см. Постепенно они становятся оранжево-желтого цвета [1]. Семена момордики красно-бурого цвета, величиной с арбузные семечки, имеют тонкую, но прочную кожуру. При созревании плод растрескивается в своей нижней части и закручивается на три мясистых лепестка. Внутри плода находится сочный околоплодник темно-рубинового цвета. На вкус он очень приятный, напоминает спелую хурму, а сам плод по вкусу напоминает вкус тыквы. Поверхность плода немного горчит, поэтому момордику часто называют «горькой тыквой» [6]. Вьющаяся лиана с густыми зелеными листьями и солнечного цвета плодами довольно быстро разрастается. Поэтому, посадив её около забора или сетки, можно получить великолепную живую изгородь. Индийская аюрведа наравне с традиционной китайской медициной уже давно наделяет растение чудодейственными свойствами. И все это благодаря уникальному химическому составу момордика – любая его часть, без исключения содержит полезные для организма вещества. Листья богаты большим количеством калия, железа, натрия и фосфора. Плоды и побеги являются источником бета – каротина, фолиевой кислоты, цинка, кремния и калия [5]. Кроме того, в составе растения найдены вещества блокирующие рост раковых клеток и обладающие противовирусными и антибактериальными свойствами. Красные семена, в отличие от мякоти, имеют сладковатый вкус, содержат ликопин и горький гликозид. Они часто используются для профилактики и лечения ревматоидного артрита и сердечно-сосудистых заболеваний. В корнях растения обнаружены тритерпеновые сапонины, оказывающие благоприятное воздействие на организм при лечении ревматизма. Красноватая оболочка вокруг семян - мощнейший источник жирных масел и витамина А, что обуславливает полезные свойства растения для людей с ослабленным зрением и пониженным иммунитетом. Восточная медицина широко использует момордику для лечения инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Зерна момордика употребляются в сыром виде для лечения язвенной болезни, стабилизации уровня сахара в крови и снижения холестерина [3]. Содержащийся в растении токоферол предохраняет организм человека от преждевременного старения, витамин F дает бодрость и силу, фолиевая кислота питает костный мозг, предохраняет от опухолей. Момордика уничтожает бактерии и вирусы, лечит гипертонию, геморрой, язву желудка, диабет и даже лейкемию, повышает иммунитет, обезболивает [2]. Быстро

выводит лишний жир, ускоряет обмен веществ, снижает уровень холестерина в крови. Уникальные растения, которые действуют не хуже лекарств. Много веков на Востоке горький с крупными пупырышками огурец момордика использовался для продления молодости, усиления полового влечения и активности, лечения сердца, желудка, ожогов. Горький огурец в Юго-Восточной Азии, Китае используется для декоративных насаждений, в народной медицине и кулинарии [4]. На лианах с крупными резными листьями появляются желтые цветочки, из которых вырастают плоды, напоминающие дыню или огурец. После созревания фрукты становятся желтыми и лопаются, обнажая красные семена. За это сходство их называют гранатом. В кулинарии используют незрелые плоды и сладкие семена. Полезные свойства, состав момордики и противопоказания и пришли к выводу, что все части растения это кладовая минералов, сложных органических соединений, витаминов. Целебным свойством индийского огурца считается компоненты, содержащиеся в растении, полезны для всего организма. Экстракт листьев стимулирует производство интерферона. Усиливается сопротивляемость серьезным вирусным заболеваниям: герпесу, ВИЧ, инфекционному мононуклеозу. Приготовленные лекарственные формы как отвар, настой и настоек плоды, листья и сок лучше, чем антибиотиков помогают справиться с *Helicobacter pylori*. Вытяжка из всех частей момордики задерживает развитие злокачественных опухолей [2]. Плоды и семена снижают показатели холестерина. При лечении болезней суставов китайская горькая целебная тыква момордика используется в качестве противовоспалительного и обезболивающего средства. Чай и настой из растительного сырья и семян применяют при высокой температуре, насморке, кашле. Кроме этого, целебные свойства индийского огурца используют при лечении ряд заболеваний: воспалений мочеполовой системы; кожной сыпи, экзем, псориаза; ожогов, ран; панкреатита; заболеваний печени и диабета. Американские ученые определили, что растение содержит вещества, способные заменить сахароснижающие препараты и считают, что горькая дыня момордика может применяться для нормализации уровня сахара при диабете [3]. Как и любое целебное растение, индийский огурец оказывает пользу и вред. Противопоказано употреблять чай и плоды беременным женщинам. Они повышают тонус матки, могут спровоцировать гибель плода и выкидыш. Растительные вытяжки содержат много компонентов, способных проникнуть в грудное молоко и причинить вред ребенку. Лекарственные средства на основе дыни противопоказаны при заболеваниях надпочечников, дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, хронических болезнях желудочно-кишечного тракта, индивидуальной непереносимости. Химический состав ценный фрукт момордики содержит десятки компонентов, которые обеспечивают лечебные свойства чая и биодобавок. Витамины группы В участвуют во всех процессах жизнедеятельности организма. Кислота аскорбиновая необходим для обновления крови, укрепления сосудов, борьбы с вирусами. Токоферолы повышает либидо, способствует общему оздоровлению, помогает сохранить

молодость. Каротин укрепляет кости, иммунную систему, зрение. Никотиновая кислота снижает уровень сахара, выводит токсины, улучшает функционирование сердца и сосудов. Ликопин обладает антиоксидантным свойством помогает в борьбе с раковыми клетками, расщепляет жиры. Фолиевая кислота нормализует эмоциональный фон, участвует в образовании новых клеток, кроветворении. Витамин F устраняет кожные проблемы как прыщи, экземы. В плодах и побегах содержатся: гликозиды, фитонциды, калий, железо, фосфор, кальций. Гранат для улучшения метаболизма богаты компонентам растительного сырья, способствует снижать уровень глюкозы, стимулируют расщепление жиров и обменные процессы, выводят токсины, подавляют чувство голода. Два чайных пакетика в день стимулируют секрецию инсулина и утилизацию глюкозы. Горькая дыня обеспечивает сахароснижающие свойства чая за счет высокого содержания харантина. Целебный напиток момордика снимет головную боль, восполнит недостаток витаминов, стабилизирует давление, улучшает работу кишечника, очищает сосуды. Результаты проведенного анализа методом индуктивно связанной плазмы масс-спектрометрии (ИСП-МС) приведены в таблице 1[3].

Таблица 1

| № | Элементы | Кол. сод. в мг/г | № | Элементы | Кол. сод. в мг/г |
|---|--------------|------------------|----|------------|------------------|
| | | плоды | | | плоды |
| 1 | Калий, К | 8965,854 | 9 | Мед, Cu | 6,190 |
| 2 | Кальций, Ca | 3677,771 | 10 | Никель, Ni | 0,923 |
| 3 | Магний, Mg | 3079,176 | 11 | Железо, Fe | 154,120 |
| 4 | Натрий, Na | 2310,421 | 12 | Галлий, Ga | 0,207 |
| 5 | Фосфор, P | 979669,845 | 13 | Хром, Cr | 2,181 |
| 6 | Алюминий, Al | 175,455 | 14 | Литий, Li | 1989 |
| 7 | Кобальт, Co | 0,081 | 15 | Барий, Ba | 4,969 |
| 8 | Марганец, Mn | 6,749 | 16 | Мышьяк, As | 0,018 |

Выводы

1. Результаты исследования, изученные в качестве сырьевого состава культивирующая лекарственная растения и растительного сырья *Momordica charantia L* обладает бактерицидной, антиоксидантной, гипотензивной, противовирусной, сахароснижающий активностью, богаты витаминам и ряд полезных свойств.

2. Изучены количественного определения микро и макроэлементов методом индуктивно связанной плазмы масс-спектрометрии (ИСП-МС) в плоды индийского граната. По методикам выявлены высшие количественное содержание микро и макроэлементов в плоды индийского граната [4].

3. Перспективы дальнейших исследований связано с изучением химического состава и активных ингредиентов лекарственного растения, фармакологическое свойство действующих веществ с учетом современных характеристик и достижений современной науки.

Литература

1. Abascal K., Yarnell E. (2008). *Momordica charantia* (Bitter Melon). *Botanical Medicine, Integrative Medicine*. 7(1): 21-24.
2. Roopashree TS, Raman Dang, Shobha Rani RH, Narendra C. Antibacterial activity of anti-tipsoriatic herbs: *Cassia tora*, *Momordica charantia* and *Calendula officinalis*. *International journal of applied research in natural products*. Vol. 1(3), pp. 20-28, Sep/Oct 2008.
3. Absacal K., Yarnell E. *Momordica charantia* (bitter melon) // *Botanical Medicine, Integrative Medicine*. 2008. V. 7, №1. P. 21-24.
4. Joseph J.K. Studies on ecogeography and genetic diversity of the genus *Momordica* L. in India. National Bureau of Plant Genetic Resource. Thrissur, Kerala: 10 - 11. 2004.
5. Муродова Н.А., Юлдашева Ш.Х., Жалилова Ф.С., Норова Х.У., Жалилов Ф.С., Количественное определение содержания микро и макроэлементов методом ИСП МС в плоды индийского граната. Сборник материалов XIII научно-практической конференции «Управление качеством в фармации» 2019 г., стр. 180-181.
6. Серикова Г.А., «Момордика - индийский лекарь на вашей даче» 2019 г.

ТЕНДЕНЦИЯ РАЗВИТИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ГЕПАТИТА С В УЗБЕКИСТАНЕ

Самадов Б.Ш.¹, Мусаева Д.М.¹,

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан¹

Актуальность проблемы хронических вирусных гепатитов связана с их высокой социальной, медицинской и экономической значимостью. Гепатит С относится к числу важнейших и все более обостряющихся проблем мирового здравоохранения. По экспертным оценкам, в мире инфицированы вирусом ГС (НСV) от 500 до 700 млн. людей, а число больных хроническим ГС (ХГС) составляет около 200 млн. человек [15, 17]. Острый ГС (ОГС) в большинстве случаев протекает с минимальной симптоматикой; желтуха и другие клинические проявления отмечаются лишь у 15–20% больных [7, 18]. Многолетняя персистенция вируса при ХГС способствует тому, что у 20-30% хронически инфицированных лиц на протяжении 20 лет развивается цирроз печени (ЦП), из них у 4% - гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). По прогнозам экспертов ВОЗ, в ближайшие 10-20 лет ХГС станет основной проблемой национальных органов здравоохранения [8, 13]. Имеются данные о возможности развития у 32–74% больных ХГС внепеченочных проявлений [1, 2, 16]. Анализ многочисленных данных литературы, в которых представлены результаты клинико-эпидемиологических, серологических, молекулярно-биологических исследований при ГС, свидетельствуют о том, что в настоящее время получила убедительное подтверждение концепция единства острых и хронических форм этой инфекции, об инфекционной природе ЦП, ГЦК и внепеченочных проявлений, ассоциированных с НСV [3, 5, 12]. Установлено, что ГС является актуальной проблемой здравоохранения Узбекистана. С 60-х годов XX столетия территория Узбекистана стала высокоэндемичным регионом по заболеваемости вирусными гепатитами. Загрязнение почвы, воды и воздуха привели к массовым отравлениям людей высокотоксичными химикатами, что привело к резкому снижению общей иммунной системы населения республики. Заболеваемость гепатитами в период 1963-1987 гг. выросла до 1250-1500 случаев и выше на 100 тыс. населения. Заболеваемость у детей в возрасте от 1 до 14 лет составила 1400-2200 случаев на 100 тыс. населения. Отсутствие в этот период специфических высокочувствительных методов лабораторных исследований, позволяющих диагностировать все формы вирусных гепатитов, способствовали не только росту хронизации заболеваемости, но и быстрому распространению этого опасного заболевания по территории страны. [4, 10]. Официально гепатит С в Узбекистане начали регистрировать в 1998 г. В последующие 10 лет частота хронических вирусных гепатитов С повысилась в 4 раза. Но в 2010 г. по сравнению с 2009 годом заболеваемость вирусными гепатитами снизилась на 18,6% благодаря улучшению материально-технической базы вирусологических лабораторий, а так же современных методов диагностики и лечения больных. В 2012 г. издан приказ министерства

здравоохранения республики Узбекистан о мерах по совершенствованию борьбы с вирусными гепатитами в республике. Исходя из имеющихся данных, приблизительно 50-60% случаев заболевания гепатитом С в стране вызваны инфицированием в медицинских учреждениях [7, 11, 14]. Доля инъекционных наркоманов не высока. Например, по данным эпидемиологического надзора, проведенного в 2011 году распространенность среди инъекционных потребителей наркотиков гепатита С составила 20,9% (28,5% в 2010 г), хотя официальных исследований по оценке распространенности употребления наркотиков среди общего населения в Республике Узбекистан не проводилось. Целью настоящей работы было изучение закономерностей, современных тенденций и истинной интенсивности развития ЭП ГС в Узбекистане, ведущих путей передачи возбудителя, особенностей распространения этой инфекции среди различных групп населения.

Материалы и методы. Многолетнюю динамику, тенденции развития ЭП ГС в Узбекистане изучали в соответствии с материалами годовых отчетов МЗ Узбекистана. Для этой цели использовали комплекс описательнооценочных и аналитических приемов эпидемиологического метода исследования и методов математической статистики (выравнивание динамических рядов методом наименьших квадратов, методы рангового и регрессионного анализа) [6, 9]. Распространенность ГС определяли по результатам сероэпидемиологического обследования лиц, относящихся к различным группам риска инфицирования HCV, в формате кросс-секционного (одномоментного, поперечного) исследования. В образцах сывороток крови определяли антитела к HCV (анти-HCV) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем, зарегистрированных в Узбекистане.

Результаты и их обсуждение. В возрастной структуре заболевших ОГС наибольший удельный вес (более 75%) приходился на лиц молодого репродуктивного и наиболее трудоспособного возраста — 15–29 лет. Такая возрастная структура определяется доминирующими путями инфицирования — при инъекционном введении наркотических препаратов и половым путем. Отмеченное снижение заболеваемости ОГС создает впечатление мнимого эпидемиологического благополучия в отношении этой инфекции. Имеются данные, согласно которым на один желтушный случай ОГС приходится, как минимум, 6–8 случаев, протекающих без желтухи. Результаты проведенного эпидемиологического анализа свидетельствуют о том, что материалы официальной статистики о регистрации заболеваемости ГС не позволяют составить объективное представление о распространенности и интенсивности ЭП этой инфекции. На современном этапе развития ЭП ГС увеличивается численность опасной, с точки зрения дальнейшего распространения инфекции, группы больных безжелтушными, субклиническими формами острого, различными вариантами ХГС. Хронический процесс при ГС в большинстве случаев может быть установлен лишь при неуправленном серологическом скрининге. Указанные лица, как правило, не выявляются и формируют скрытый компонент ЭП. Для объективной оценки интенсивности ЭП ГС были

проведены широкие сероэпидемиологические исследования, которые основаны на анализе частоты определения маркеров инфицирования HCV среди различных групп населения, прежде всего — среди лиц, относящихся к группам социально-поведенческого и медицинского риска инфицирования. Как отмечалось выше, контрольные (индикаторные) группы здорового населения были традиционно представлены донорами крови и беременными. Известно, что структура доноров крови неоднородна и включает как активных (кадровых) доноров, так и лиц, которые сдают кровь безвозмездно (первичные, разовые, доноры-родственники и др.). Проведенные сравнительные исследования показали, что частота обнаружения анти-HCV у безвозмездных доноров крови — 1,9% была в 2,7 раза выше, чем у кадровых — 0,7%. При обследовании беременных указанные антитела обнаружены у 3,1%. Оценивая результаты обследования различных категорий доноров крови, следует отметить, что кадровые доноры состоят на учете в учреждениях службы крови, подлежат периодическому и обязательному при каждой донации комплексному медицинскому обследованию, и еще на доскрининговом этапе проходят через, своего рода, “эпидемиологический фильтр”, позволяющий отстранить от кроводач лиц с какими-либо медицинскими или поведенческими факторами риска инфицирования возбудителями с парентеральным механизмом передачи, в том числе HCV. Поэтому результаты обследования кадровых доноров отображают скорее не уровень распространения инфекции в “здоровой” популяции, а частоту новых случаев сероконверсии, т.е. новых случаев HCV-инфекции. С нашей точки зрения, безвозмездные (первичные) доноры крови, так же как и беременные, являются более информативными контрольными группами, результаты обследования которых отражают фоновый уровень распространенности HCV-инфекции и могут служить своеобразной точкой отсчета при сравнительной оценке результатов сероэпидемиологических исследований. Таким образом, при проведении настоящих исследований контрольными показателями серопревалентности ГС считали частоту выявления анти-HCV у безвозмездных доноров крови — 1,9% (К-1) и беременных — 3,1% (К-2). По современным представлениям, такой эпидемиологический фон сам по себе свидетельствует о широком распространении ГС. Получены данные, согласно которым широкое распространение наркомании, прежде всего инъекционного способа потребления наркотических препаратов, в настоящее время остается одним из ведущих факторов риска инфицирования HCV. Показатель частоты обнаружения анти-HCV при обследовании потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) составлял 61,5%. Широкое распространение ГС среди ПИН способствует формированию стойких, длительно существующих очагов возбудителя инфекции, оказывает влияние не только на интенсивность ЭП, уровень заболеваемости, но и приводит к возрастанию эпидемической значимости других искусственных и естественных (полового и перинатального) путей передачи, вовлечению в ЭП различных, в том числе благополучных в социально-поведенческом плане, групп населения. Обращают на себя внимание

высокие показатели серопревалентности ГС у ВИЧ-инфицированных лиц — 53,3%, больных туберкулезом — 63,8%. Причем у ВИЧ-инфицированных ПИН и больных туберкулезом частота обнаружения анти-НСV существенно выше, чем у лиц из аналогичных групп риска без коинфекции ВИЧ — соответственно 83,7 против 43,1% ($t=17,8$, $p<0,0001$) и 87,2 против 36,2% ($t=14,4$, $p<0,0001$). Успехи в разработке эффективных антиретровирусных препаратов для лечения больных ВИЧ-инфекцией/СПИДом позволили существенно снизить заболеваемость оппортунистическими инфекциями, увеличить продолжительность жизни таких пациентов. Вместе с тем, в последние годы хронические вирусные гепатиты, и прежде всего ХГС становится все более распространенной оппортунистической инфекцией, определяющей заболеваемость и смертность ВИЧ-инфицированных больных. Состояние иммунодефицита у ВИЧ/ВГС коинфицированных пациентов сопровождается активной репликацией НСV, утяжеляет течение и способствует ускорению прогрессирования поражения печени и формирования ЦП. В свою очередь, ХГС затрудняет применение антиретровирусных препаратов для терапии ВИЧ-инфекции в связи с их гепатотоксическим действием, что негативно влияет на ожидаемую продолжительность жизни больных [9, 12]. Эпидемиологический анализ заболеваемости ОГС показал, что в настоящее время в структуре путей передачи НСV все более существенное значение приобретает половой, а активизация этого естественного пути передачи возбудителя инфекции является одной из ведущих качественных характеристик современного этапа развития ЭП. В связи с этим в рамках проспективного эпидемиологического анализа была оценена серопревалентность ГС среди лиц, с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП). Результаты исследований позволили установить достаточно высокую частоту обнаружения анти-НСV у таких пациентов — 12,9%, которая в 6,8 раза превышала контрольный показатель К-1 ($t=9,6$, $p<0,001$) и в 4,2 раза — К-2 ($t=9,1$, $p<0,001$). Наиболее высокие уровни серопревалентности ГС в группе лиц с ИППП были получены при обследовании больных с диагнозом “сифилис” (43,0%). Необходимо подчеркнуть, что ИППП являются кофакторами половой передачи возбудителей других инфекционных болезней, в том числе парентеральных вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции. Доказана непосредственная связь (в биологическом и поведенческом аспектах) между ИППП и ВИЧ-инфекцией — так называемый “эпидемиологический синергизм” [15]. Полагаем, что данное утверждение абсолютно справедливо и в отношении парентеральных вирусных гепатитов, в том числе и ГС. Представляют интерес данные, полученные при сероэпидемиологическом обследовании пациентов, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении в ЛПУ неинфекционного профиля. Показано, что частота определения анти-НСV в этой группе (6,5%) достоверно превышала аналогичные показатели в контрольных группах: К-1 — в 3,4 раза ($t=6,1$, $p<0,001$), К-2 — в 2,1 раза ($t=5,1$, $p<0,001$). Установлено неравномерное распространение НСV-инфекции среди больных отделений различного профиля. Как и следовало ожидать, максимальные уровни серопревалентности

ГС зарегистрированы при обследовании пациентов отделений гемодиализа (25,2%) и гематологии (9,2%). С эпидемиологической точки зрения заслуживают внимания высокие показатели обнаружения анти-НСV среди пациентов отделений гастроэнтерологии (8,7%), пульмонологии (7,1%), терапии (5,7%), амбулаторно-поликлинического отделения (6,8%). Оценивая результаты сероэпидемиологических исследований, необходимо учитывать данные литературы, согласно которым у 66,2–82,3% лиц наличие анти-НСV коррелирует с персистенцией вируса и его репликацией. У 80–90% серопозитивных лиц даже на фоне отсутствия выраженных клинических проявлений болезни при углубленном клинико-лабораторном и морфологическом обследовании определяются признаки хронического гепатита. В тканях печени таких пациентов выявляются изменения, характерные для ХГ разной степени активности, а в ряде случаев — для ЦП [6, 20]. Учитывая изложенное, положительные результаты обнаружения анти-НСV у обследованных пациентов следует рассматривать как свидетельство наличия у них безжелтушных субклинических форм острого, но преимущественно хронического ГС, соответствующих хроническому персистирующему течению инфекции при полном или почти полном отсутствии клинических проявлений. Проведенные исследования показали, что в различные лечебные отделения неинфекционного профиля не исключается поступление пациентов, инфицированных НСV. Отсутствие этиологической расшифровки заболевания печени может приводить к ошибкам в лечении и прогрессированию хронического поражения печени. Как отмечалось выше, НСV является этиологическим фактором развития патологических процессов, преимущественно хронических, не только в печени, но внепеченочных поражений других органов и систем. Печень, поджелудочная железа, кишечник тесно взаимосвязаны в анатомо-функциональном отношении, и при поражении одного из этих органов в патологический процесс могут вовлекаться и другие [5]. При сероэпидемиологическом обследовании пациентов с хроническими заболеваниями печени любого генеза, заболеваниями желчного пузыря и поджелудочной железы, других органов пищеварения, госпитализированных в отделения гастроэнтерологии и терапии, у 8,8% из них были обнаружены анти-НСV, что в 4,6 раза чаще, чем у первичных доноров крови ($t=6,4$, $p<0,001$) и в 2,8 раза превышает аналогичный показатель у беременных ($t=5,8$, $p<0,001$). При этом специфические антитела чаще выявлялись у пациентов с патологией печени и желчевыводящих путей. Наиболее высокие показатели частоты выявления анти-НСV зафиксированы у больных с клиническим диагнозом “ГЦК” — 33,3%, “ЦП” — 24,0%, хронический гепатит — 21,3%. Обсуждая приведенные материалы, хотелось бы напомнить, что академик Е.М. Тареев еще в 1960 г. выдвинул гипотезу о зависимости ГЦК от “сывороточного гепатита”, согласно которой острый гепатит, ЦП и ГЦК необходимо рассматривать как последовательные стадии единого патологического процесса, а хронический гепатит — как промежуточное звено между острым гепатитом и ЦП, а в значительной степени — и ГЦК. Представляют также

интерес данные о достаточно высокой серопревалентности ГС и среди пациентов диагнозами “хронический холецистит”, “панкреатит”, “желчекаменная болезнь”, “гепатохолецистит” и др. Имеются основания полагать, что у значительной части из этих больных первичным этиологическим фактором развития хронического заболевания могло послужить инфицирование HCV. Это подтверждается наличием у данных больных также и других патологических состояний, которые ассоциируются с внепеченочными проявлениями ГС. К их числу относятся анемия (у 24,0% пациентов), полиартрит (у 12,2%), гломерулонефрит и сахарный диабет (у 2,7%), пиелонефрит (у 1,5%). Необходимо отметить, что в отношении нераспознанных больных ГС, находящихся на лечении в неинфекционных стационарах и отделениях, не проводятся адекватные противоэпидемические мероприятия, и такие пациенты могут служить активными источниками возбудителя инфекции, способствовать распространению ГС как среди других пациентов, так и медицинского персонала. Следует подчеркнуть, что практика госпитализации больных с хроническими вирусными поражениями печени в соматические стационары (терапевтические и гастроэнтерологические) сохраняется до настоящего времени.

Выводы

Перспективы дальнейших исследований связаны с необходимостью усовершенствования системы профилактических и противоэпидемических мероприятий с учетом современных характеристик и тенденций развития ЭП ГС, достижений современной эпидемиологической науки и иммунодиагностики.

Литература

1. Бацких С.Н. Безинтерфероновая терапия хронического гепатита С: смена препаратов или новая парадигма лечения? // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. № 4. С. 23-31.
2. Богомолов П.О., Дубинина Н.В., Буеверов А.О. и др. Стандартный интерферон-альфа при 1-м генотипе вируса гепатита С: клинической и экономический анализ его эффективности // Инфекционные болезни. 2013. Т. 11. № 3. С. 8-14.
3. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: Справочник / Под ред. Г.Г. Онищенко, А.Б. Жебрунка. СПб.: НИИЭМ им. Пастера, 2013.
4. Горячева Л.Г., Рогозина Н.В., Мамаева В.А., Иванова В.В. Перинатальный вирусный гепатит С и возможности его лечения // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. Т. 18. № 3. С. 4-8.
5. Шибне В.А., Мишин Д.В., Гараев Т.М. и др. Противовирусная активность экстрактов гриба *Inonotus obliquus* в отношении инфекции, вызванной вирусной гепатита С, в культурах клеток // Бюлл. эксп. биологии и медицины. – 2011. – Т. 151. - № 5. – С. 549-551.
6. Reddy K.R., Zeuzem S., Zoulim F. et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomized, double-blind, non-inferiority phase 3 trial // The Lancet. Infectious Diseases. 2014. No. 15. P. 27-35.
7. Rodriguez-Torres M., Lawitz E., Conway B. et al. Safety and antiviral activity of the HCV non-nucleoside polymerase inhibitor VX-222 treatment-naïve genotype 1 HCV-infected patients // Hepatology. 2010. No. 52 (Suppl. 1). S. 14.

8. Sanchez-Tapias J.M. Treatment of HCV genotype I naïve patients with triple therapy: who, when and how long // *Therapy liver diseases* / Ed. By P. Giner, X. Forns, J.G. Abraldes. Barcelona: Elsevier Doyma, 2011. P. 23.
9. Zeuzem S., Buggiseh P., Agarwal K. et al. The protease inhibitor, tegobuvir alone, with ribavirin, or pegalated interferon plus ribavirin in hepatitis C // *Hepatology*. 2012. No. 55. P. 749-758.
10. Poordad F., McCone J.Jr., Bacon B.R., et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection // *N.Engl. J. Med.* – 2011. – N 364 (13). – P. 1195-206.
11. Song H., Li J., Shi Sh., et al. Thermal stability and inactivation of hepatitis C virus grown in cell culture // *Virology*. – 2010. – V.7. – N 40. – P. 1-9.
12. Guevin C., Lamarre A., Labonte P. Novel HCV replication mouse model using human hepatocellular carcinoma xenografts // *Antiviral Res.* – 2009. – V. 84. – N 1. – P. 14-22.
13. Николаева Л.И., Самоходская Л.М., Машкова и др. Поиск генетических факторов вируса гепатита С и пациентов с хроническим гепатитом С, ассоциированных с формированием устойчивого вирусологического ответа на противовирусную терапию // *В мире вирусных гепатитов*. – 2011. - № 1. – С. 26-35.
14. Дерябин П.Г., Шахгильдян И.В. Гепатит С: фундаментальные и прикладные проблемы // В сб.: *Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций* / Ред.: академик РАМН Д.К. Львов, член-корреспондент РАМН Л.В. Урываев. – М., 2011. – С. 89-98.
15. Дерябин П.Г., Исаева Е.И., Мальдов Д.Г., и др. Действие препарата стимфорте на инфекцию, вызванную вирусом гепатита С, генотип 1b // *Вопросы вирусологии*. – 2009. - № 2. – С. 17-20.
16. Гепатит С в Украине: эпидемиологические аспекты проблемы / А.Л. Гураль, В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева [та ін.] // *Сучасні інфекції*. — 2008. — № 1. — С. 53–63.
17. Cause of death in individual with chronic HBV and/or HCV infection, a nationwide community-based register study / A.S. Duberg, A. Törner, L. Daviösdóttir [et al.] / *J. Viral. Hepatol.* — 2008. — Vol. 15. — P. 538–550.
18. Koziel M.J. Viral Hepatitis in HIV Infection / Margaret James Koziel, Marion G. Peters // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356, № 14. — P.1445–1454.

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ 1.8-ДИЗАМІЩЕНИХ 7-ЕТИЛ-3-МЕТИКСАНТИНУ

Самура І.Б., Романенко М.І., Тихоновський О.В.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Діуретичні засоби як фармакологічний клас лікарських засобів можна характеризувати як такі (різні за хімічною, що сприяють діурезу (збільшенню об'єму сечі, що виділяється нирками), зменшуючи фактичну кількість рідини у тканинах і серозних порожнинах організму (але терапевтичний ефект діуретиків не обов'язково пов'язаний тільки зі збільшенням діурезу). Сечогінні препарати призначають в комплексній терапії хворих з артеріальною гіпертензією, хронічною серцевою недостатністю, нефротичним синдромом, хронічною нирковою недостатністю, нецукровим діабетом, глаукомою, епілепсією; як засіб дегідратаційної термінової терапії при набряку легенів, головного мозку, а також для індукції форсованого діурезу при отруєнні або інтоксикації [5, 8]. Регуляція балансу Na^+ і води, однієї із важливих гомеостатичних функцій, займає провідне місце в сучасній раціональній терапії діуретичними препаратами. Нирковий транспорт електrolітів та води реалізується під контролем багаточисленних регуляторних факторів. Підвищення Na^+ в крові та міжклітинному просторі призводить до підвищення осмотичного тиску, затримання води в міжтканинному просторі і утворенню набряків [3, 10]. Симптоми відображають порушення тих або інших функцій нирок внаслідок патологічних процесів в нирках. Основними антигіпертензивними препаратами є діуретики, β -адреноблокатори, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію, α_1 -адреноблокатори та блокатори рецепторів ангіотензину [5]. Історія становлення антигіпертензивної терапії стартує з діуретиків, які й досі відносять до препаратів першої лінії лікування артеріальної гіпертензії. Сьогодні можна з упевненістю казати про гіпотензивну ефективність діуретиків, що проявляється тією чи іншою мірою в усіх представників класу. Поряд з вираженим діуретичним ефектом, діуретики можуть викликати небажані побічні ефекти, такі як гіпо- або гіперкаліємія, гіперурикемія, гіперліпідемія, гіперглікемія, гіпохлоремічний алкалоз, метаболічний ацидоз, порушення білкового обміну [3, 5, 11], що обмежують їх застосування в клінічній практиці. Тому пошук біологічно активних речовин, що покращують видільну функцію нирок, для подальшого створення ефективних, безпечних і високоякісних діуретиків є актуальним.

Похідні метилксантину як природні метаболіти, що приймають активну участь у координації фізіологічних функцій організму, не припиняють привертати увагу як речовини з помірною діуретичною активністю і розглядаються сьогодні як перспективний клас діуретиків [2, 6, 7, 9, 10]. Останніми дослідженнями продемонстровано позитивний вплив амінофіліну на показники ниркового запалення при ішемічно-реперфузійному пошкодженні нирок, що свідчить про його нефро-протективну дію. Так, амінофілін не тільки

знижував рівень креатініну у порівнянні з контролем, але й поменшував ступінь гістологічного пошкодження нирок. Понад те, амінофілін інгібував експресію прозапальних цитокінів, таких як транскрипційний нуклеарний фактор карра В (NF- κ B), фактор некрозу пухлини- α (TNF- α), моноцитарний хемоаттрактантний білок-1 (MCP-1), макрофагальний запальний білок-2 (MIP-2) та міжклітинна молекула адгезії-1 (ICAM-1) мРНК ($p < 0,01$). [7].

У зв'язку з особливою цінністю похідних метилксантину незаперечний інтерес становить пошук біологічно активних сполук в ряді похідних 3-метилксантину, оскільки вони можуть бути потенційними діуретичними лікарськими засобами.

Метою даної роботи було дослідження залежності гострої токсичності та діуретичної активності від хімічної структури у ряду вперше синтезованих 1,8-дизаміщених 7-етил-3-метилксантину в дослідах на лабораторних тваринах.

Матеріали і методи. Об'єктом дослідження були 12 вперше синтезованих сполук в ряді 1,8-дизаміщених 7-етил-3-метилксантину.

Дані сполуки були синтезовані в лабораторії органічного синтезу кафедри біологічної хімії Запорізького державного медичного університету професором М.І. Романенко (зав. кафедри професор К.В. Александрова). Структура синтезованих речовин підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і мас-спектрометричних методів, а чистота контролювалась методом тонкошарової хроматографії.

Дані речовини є білими кристалічними порошками, без запаху, з гірким смаком. Дані сполуки не розчинні у воді, легко розчинні у диметилформаміді, диметилсульфоксиді, практично не розчинні в ефірі, етанолі, хлороформі.

Дослідження гострої токсичності 1,8-дизаміщених 7-етил-3-метилксантину проведено на інтактних білих нелінійних мишах вагою 20-24г. LD_{50} вираховували по методу Кьорбера [1, 4]. Вивчення діуретичної активності даних сполук проводили на білих щурах лінії Вістар вагою 180-195 г за методом Є.Б. Берхіна [1, 4]. Досліджувані речовини в дозі $0,05LD_{50}$ та препарат порівняння гідрохлортіазид вводили внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду.

Всі експериментальні процедури здійснювали відповідно до вимог GLP, методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України, а також «Положення про використання тварин в біомедичних дослідженнях» і Статуту Української асоціації з біоетики та норм GLP [1, 4].

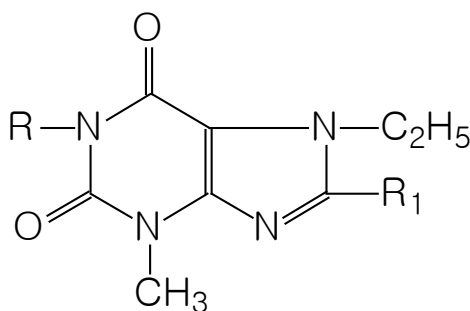
Одержані результати обраховані методами варіаційної статистики. Вірогідність різниць між середніми значеннями визначали за t-критерієм Ст'юдента при нормальному розподіленні. Порівняння груп за якісною ознакою проводили за допомогою критерію χ^2 . Статистичну обробку даних проводили з використанням стандартного пакету аналізу програми статистичної обробки результатів, версії «Microsoft Office Excel 2003», «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Для кожної вивчаємої величини визначали показники середнього арифметичного (M) і стандартної помилки репрезентативності середнього арифметичного (m). Взаємозв'язок між

досліджуваними змінними проводили з використанням процедури бінарного регресійного аналізу. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при рівні значущості менше 0,05.

Результати та їх обговорення. Аналіз отриманих результатів (табл. 1) показав, що ЛД₅₀ 1,8-дизаміщених-3-метилксантину знаходиться в інтервалі від 184,5 мг/кг до 343,4 мг/кг. В ряду досліджуваних похідних 3-метилксантину сполуки 1, 6-8, були менш токсичними: їх ЛД₅₀ знаходилась в інтервалі від 234,7 до 318,4 мг/кг. Серед досліджених речовин найбільш токсичною була сполука 12 – 1-бензил-8-бромо-7-етил-3-метилксантин (ЛД₅₀=184,5 мг/кг). Заміна у 8-му положенні атомів бром (спол. 12, 1, 2), на гексаметиленіміновий (спол. 11; ЛД₅₀=190,5 мг/кг), піролідиновий (спол. 10; ЛД₅₀=210,8 мг/кг), піперідиновий (спол. 6; ЛД₅₀=234,7 мг/кг), морфоліновий (спол. 7; ЛД₅₀=318,4 мг/кг), (тетрагідрофуріл-2-метил)аміновий (спол. 5; ЛД₅₀=247,5 мг/кг) призводило до зменшення токсичності. Найменш токсичною (ЛД₅₀= 343,4 мг/кг) була сполука 2 – 8-бромо-7-етил-3-метилксантиніл-1-етанамід.

Таблиця 1.

Гостра токсичність 1,8-дизаміщених 7-етил-3-метилксантину



| № | Шифр | R | R ₁ | ЛД ₅₀ , мг/кг |
|----|--------|----------|---------------------------------|--------------------------|
| 1 | γ-9242 | етил | бром | 285,2 ±24,7 |
| 2 | γ-9248 | етанамід | бром | 343,4 ±18,5 |
| 3 | γ-9243 | бензил | циклопентіламіно | 250,8±17,3 |
| 4 | γ-9245 | бензил | (фуріл-2-метил)аміно | 268,5±31,7 |
| 5 | γ-9246 | бензил | (тетрагідрофуріл-2-метил) аміно | 247,5±29,5 |
| 6 | γ-9254 | етил | піперідино | 234,7±33,1 |
| 7 | γ-9255 | етил | морфоліно | 318,4±29,4 |
| 8 | γ-9256 | етил | піролідино | 280,4±32,4 |
| 9 | γ-9265 | етанамід | морфоліно | 235,7±24,8 |
| 10 | γ-9266 | етанамід | піролідино | 210,8±34,3 |
| 11 | γ-9267 | етанамід | гексаметиленіміно | 190,5 ±18,7 |
| 12 | γ-9073 | бензил | бром | 184,5 ±19,0 |

Результати дослідження впливу 1,8-дизаміщених 7-етил-3-метилксантину на видільну функцію нирок у щурів (табл. 2) свідчать, що сполуки 4-11 стимулювали видільну функцію нирок у щурів, підвищували діурез за 4 години спостереження у межах від 94,5 % до 310,5 %. Найбільшу діуретичну активність проявила сполука 4 (1-бензил-7-етил-3-метил-8-(фуріл-2-

метил)аміноксантин), яка сприяла збільшенню екскреції сечі у щурів на 310,5 % ($p < 0,01$). Заміна у 8-му положенні молекули 1,8-дизаміщених 7-етил-3-метилксантину фурил-2-метиламінового радикалу (спол. 4) на гексаметиленіміновий (спол. 11), морфоліновий (спол. 7) та тетрагідрофурил-2-метиловий (спол. 5) призводило до зменшення діуретичної активності синтезованих речовин з 310,6 % до 252,5 %.

Таблиця 2.

Діуретична активність 1,8-дизаміщених 7-етил-3-метилксантину

| Сполука № | Шифр | Доза, мг/кг | Діурез через | | | |
|-----------------|--------|-------------|--------------|---------------|-----------------|---------------|
| | | | 2 год | | 4 год | |
| | | | М±m, мл | % до контролю | М±m, мл | % до контролю |
| 1 | γ-9242 | 14,3 | 2,44±0,13 * | 178,1 | 4,54±0,22* | 165,7 |
| 2 | γ-9248 | 17,2 | 1,11±0,07 | 81,0 | 5,06±0,13 * | 184,6 |
| 3 | γ-9243 | 12,5 | 2,14±0,14 * | 156,2 | 6,04±0,22 ** | 220,4 |
| 4 | γ-9245 | 13,5 | 2,54 ±0,16 * | 185,4 | 13,29±0,12** | 410,5 |
| 5 | γ-9246 | 12,4 | 3,17±0,19 ** | 231,4 | 9,66±0,27** | 352,5 |
| 6 | γ-9254 | 11,7 | 2,47±0,09 * | 180,3 | 8,51±0,23 ** | 310,6 |
| 7 | γ-9255 | 15,9 | 1,40 ±0,12 | 102,2 | 9,87±0,15 ** | 360,2 |
| 8 | γ-9256 | 14,0 | 2,09±0,16 * | 152,6 | 6,63 ±0,19 ** | 242,0 |
| 9 | γ-9265 | 11,8 | 2,82±0,15 ** | 205,8 | 9,06±0,24 ** | 330,6 |
| 10 | γ-9266 | 10,6 | 2,39±0,14 * | 174,4 | 5,33±0,14** | 194,5 |
| 11 | γ-9267 | 9,6 | 2,71±0,24 * | 197,8 | 108,68 ± 0,18** | 390,0 |
| 12 | γ-9073 | 9,3 | 2,36±0,19 | 172,3 | 3,99±0,18* | 144,5 |
| Гідрохлортіазид | | 25,0 | 2,57±0,11 | 186,6 | 5,09±0,10 * | 184,4 |
| Контроль | | – | 1,37±0,05 | 100 | 2,76±0,18 | 100 |

Примітка: * і ** - достовірність відміни з контролем ($p < 0,05$ і $p < 0,01$), відповідно.

В реалізації діуретичного ефекту метилксантинів значну роль в останні роки приділяють не тільки їх здатності блокувати фосфодіестеразу і підвищувати рівень цАМФ, але й блокувати аденозинові A_1 -рецептори в ниркових судинах, Активація аденозинових A_1 -рецепторів за допомогою G-білка інгібує аденілатциклазу і зменшує рівень цАМФ. В ниркових судинах стимуляція аденозинових A_1 -рецепторів призводить до звуження цих судин, підвищення судинного опору та зменшенню ниркового кровообігу.

Таким чином, діуретичний ефект вперше синтезованих 1,8-дизаміщених 7-етил-3-метилксантину можна пояснити їх антагонізмом з аденозиновими A_1 -рецепторами і здатністю блокувати фосфодіестеразу, що призводить до значного підвищення вмісту цАМФ в ниркових судинах і зменшення концентрації Ca^{2+} в цитоплазмі, подальшого зменшення опору ниркових судин, дилатації аферентних артеріол в нирках, що сприяє збільшенню кровообігу і фільтраційної здатності нирок, підвищує швидкість гломерулярної фільтрації і діурез.

Таким чином, проведенні дослідження показали, що 1-бензил-7-етил-3-метил-8-(фуріл-2-метил)аміноксантин (спол. 5) перевершує діуретичну дію гідрохлортіазиду на 226,1 % і може бути рекомендована для подальшого доклінічного дослідження.

Висновки

1. Найбільшу діуретичну активність проявив 1-бензил-7-етил-3-метил-8-(фуріл-2-метил)аміноксантин (спол. 5), що збільшував фільтраційну функцію нирок у щурів на 252,5% та перевищувала діуретичний ефект гідрохлортіазиду в 1,91 рази.

2. Похідні 1,8-дизаміщених 7-етил-3-метилксантинує перспективною групою в хімічному та фармакологічному відношенні для пошуку і створення на їх основі активних фармакологічних речовин.

Література

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О.В. Стефанова. – Київ: Авіцена, 2001. – 528 с.
2. Вивчення залежності гострої токсичності та діуретичної активності від хімічної структури в ряду 8-амінозаміщених 7-(3-п-метокси-фенокси-) пропіл-3-метилксантину / Л.В. Григор'єва, І.Б. Самура, М.І. Романенко та ін. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018. № 1 (10). С. 31–35.
3. Експериментальна артеріальна гіпертензія: вплив лікарських засобів / М.І.Загородний, Р.С. Довгань, О.О. Нагорна [та інші]. Київ: ПВП «Радуга», 2014. 280с.
4. Лікарська токсикологія. Доклінічні дослідження. Беленічев І.Ф., Трахтенберг І.М., Брухно Р.П., Чекман І.С. Київ : Аііцена, 2019. 544с.
5. Матюха Л.Ф. Застосування діуретиків у пацієнтів із артеріальною гіпертензією: перспективи й обмеження. *Український медичний часопис*. 2016. №2 (112). С. 33-38.
6. Самура Б.А. Методологічне обґрунтування оптимізації комп'ютерного прогнозу біологічної активності вперше синтезованих сполук для проведення скринінгу фізіологічно активних речовин / Б.А. Самура, В.І. Корнієнко, М.І. Романенко. Методичні рекомендації. – К. – 2015. – 16 с.
7. Aminophylline effect on renal ischemia-reperfusion injury in mice / Seo K., Choi J.W., Kim D.W. *Transplantation Proceedings*. 2017. No 2 (49). P. 358-365. doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.11.043
8. Mokra D., Mokry Ju., Matasova K. Phosphodiesterase inhibitors: Potential role in the respiratory distress of neonates. *Pediatric Pulmonology*. 2018. N9 (53). P. 1318-1325. <https://doi.org/10.1002/ppul.24082>
9. Synthesis, physical-chemical and biological properties of 8-aminosubstituted 7- β -hydroxy (oxo)alkyl (aryl)-xanthenes / N.I. Romanenko, V.I. Kornienko, O.A. Pakhomova, [et al.] // X International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds Nov. – 2013. Tashkent-Bukhara, Republic of Uzbekistan. P. 269.
10. No requirement for targeted theophylline levels for diuretic effect of aminophylline in critically ill children. *Pediatr. Crit. Care Med*. 2018. No 19 (8). P.435-432. doi: 10.1097/PCC.0000000000001608
11. Inflammation and Muscle Weakness in COPD: Considering a Renewed Role for Theophylline? / S. Allen, A Khattab, M Vassallo, J. Kwan // *Current Respiratory Medicine Reviews*. 2018. No 1 (14). P. 35-41.

МЕТОДИЧНИЙ ІНСТРУМЕНТАРІЙ ІННОВАЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ В ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ОСВІТІ НА ПРИКЛАДІ КЕЙС-МЕТОДУ

Самура І.Б.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Реформування вищої медичної освіти в Україні складається у перебудові національної системи медичної освіти до європейських стандартів. Для українського суспільства є важливим входження у Європейський простір та визначення українських дипломів за кордоном, підвищення якості освіти та конкурентної спроможності вітчизняних вищих навчальних закладів на європейському та світовому ринку. Професійна підготовка майбутніх лікарів в Україні здійснюється з урахуванням положень Законів України «Про вищу освіту» (2014), «Основи законодавства України про охорону здоров'я» (1993), «Про екстрену медичну допомогу» (2013), Національної стратегії розвитку освіти в Україні на 2012–2021 роки (2012), Стратегії сталого розвитку «Україна – 2020» затвердженої Указом Президента України від 12 січня 2015 року № 5. Метою державної політики відповідно Стратегії сталого розвитку «Україна – 2020» є кардинальне, системне реформування, спрямоване на створення системи, орієнтованої на пацієнта, здатної забезпечити медичне обслуговування для всіх громадян України на рівні розвинутих європейських держав. Головними напрямками реформ мають стати підвищення особистої відповідальності громадян за власне здоров'я, забезпечення для них вільного вибору постачальників медичних послуг належної якості, надання для цього адресної допомоги найбільш соціально незахищеним верствам населення, створення бізнес-дружньої обстановки на ринку охорони здоров'я. Орієнтиром у проведенні реформи є програма Європейського Союзу "Європейська стратегія здоров'я - 2020" [5].

Підвищення якісної підготовки майбутніх лікарів вбачаємо через впровадження інноваційних підходів до навчання, зокрема компетентнісного підходу в навчальному процесі. Згідно з Болонським процесом, пропонується використовувати принципово нову парадигму вищої освіти СВЕ (*Competence based education*), що базується на засадах компетентнісного підходу до навчання, що забезпечує формування у студентів певних компетенцій та рівня компетентностей фахівців-випускників ЗВО [1, 4]. Наразі одним із основних завдань сучасної вищої освіти є впровадження компетентнісного підходу у професійну підготовку студентів, що полягає не лише в формуванні професійних знань, умінь та навичок у студентів, а й підготовку компетентного фахівця, який глибоко розуміє і знає свою роль у суспільстві [2, 3].

Метою роботи було встановити доцільність впровадження кейс-методу у навчальному процесі для покращення підготовки майбутніх лікарів.

Матеріали і методи. Кейс-метод, або метод *case study* (з англ. – вивчення випадку) – детальне дослідження окремого випадку, що належить до деякого

класу типових ситуацій, або моделювання життєвої ситуації. Як інтерактивний метод, він може застосовуватися при закріпленні знань та вмінь, що були отримані на попередніх лекціях та практичних заняттях, розвитку навичок аналізу та критичного мислення, зв'язку теорії та практики. Ситуаційні вправи мають чітко визначений характер і мету. Як правило, вони пов'язані з проблемою чи ситуацією, яка існувала чи й зараз існує. При цьому ситуація або вже мала якість попереднє рішення, або її вирішення є необхідним і нагальним, а тому потребують аналізу [5, 6]. Відсутність достатньої кількості емпіричних дослідників та висока вартість проведення цього методу можуть заважати практикам застосовувати його.

Результати дослідження та їх обговорення. Кейс-стаді включає два аспекти сутності, перший з яких пов'язаний із дослідницькою діяльністю, відповідно до якої він виступає як метод емпіричного дослідження в різних галузях науки, а другий аспект характеризує його як інтерактивний метод, що базується на обговоренні певного тексту, в якому відображається реальна ситуація. Кейс-метод добре відомий в українських навчальних закладах, особливо в вищих медичних закладах. Кейс-метод розглядають як ефективний стратегічний інструмент якісного оновлення освіти, що сприяє розвитку вміння вирішувати проблеми з урахуванням конкретних умов і за наявності фактичної інформації. В деякому сенсі метод сприяє формуванню професійних та особистісних властивостей людини. Він формує почуття впевненості, сприяє подоланню надмірної самовпевненості або зайвої боязкості. Кейс-метод розвиває у майбутніх лікарів такі кваліфікаційні характеристики особистості, як здатність до аналізу і діагностики проблем, спілкуватися, дискутувати, сприймати й оцінювати інформацію, вміння чітко формулювати і висловлювати свою позицію

При кейс-методі навчання учасники приймають реальні виклики з точки зору дій, а не аналізуючи їх здалеку. До того ж різні реакції учасників на один і той же виклик допомагають викладачам виявити індивідуальні відмінності учасників щодо виклику. Кейс-метод навчання здатний перенести дилеми з реального світу в тренувальний режим. Крім того, це допомагає організаціям визначити окремі реакції, перш ніж приймати рішення.

Навчання за допомогою кейсів розвиває здатність аналізувати, уникати помилок, які часто виникають під час виконання конкретних завдань. Навички, які розвиває кейс-метод, включає:

- аналітичні навички (*вміння класифікувати, аналізувати і представляти дані; виділяти суттєву та несуттєву інформацію, мислити чітко й логічно*);
- практичні навички (*формування навичок використання теорії, методів та принципів в конкретному випадку*);
- творчі навички (*формування альтернативних рішень*);
- комунікативні навички (*вміння вести дискусію, переконувати, використовувати наочний матеріал та інші медіа-засоби, захищати власну точку зору, переконувати опонентів, скласти короткий та переконливий звіт*);

- соціальні навички (*вміння слухати, підтримувати дискусію, контролювати себе, аргументувати протилежні думки, тощо*).

Кейси найкращим чином залучають студентів-медиків до активного вирішення клінічної ситуації, до участі в подіях кейса. Кейс-підхід підвищує замученість студентів до навчального процесу, визначає проблему як таку, що відповідає реальній ситуації, з якою лікарі стикаються в досвіді роботи. Це підштовхує студентів до подальшої дискусії з застосуванням різних підходів, інтерпретацій та персоналій, сприяє навчанню без пресингу, вихованню співчуття, коли студенти ідентифікують себе з учасниками кейсу, представляють себе в різних ролях чи ситуаціях;

Мета кейс-методу – розвиток здатності майбутніх лікарів швидко приймати оптимальні рішення – потребує організації процесу навчання як процесу пошуку і прийняття рішень. Ефективна підготовка до кейсів, на думку *Дж. Пірса* та *Р. Б. Робінзона*, передбачає таку діяльність: адекватно організовувати свій час на підготовку кейсу, читати кейс двічі, фокусувати увагу на стратегічних питаннях, не дивитися зверхньо на «речові докази», працювати у зручних для себе часових рамках, трансформувати свої знання у професійну галузь управління [7-8]. Оскільки кейс-метод потребує активної участі, то студент повинен регулярно відвідувати лекції, практичні і семінарські заняття, бути завжди готовим приймати участь у дискусіях, розглядати проблему у широкому аспекті, дотримуватися теми обговорення.

Процес пошуку та прийняття рішень, який студенти проходять під час роботи над кейсом, можна представити шістьма етапами.

Перший етап визначає суть створення кейсу, наприклад, вивчення ефективних методів лікування і профілактики протозойних інфекцій. Для цього можна розробити кейс, взявши за приклад окреме захворювання, описати лікарські засоби, що використовуються для лікування і профілактики хвороби.

Розробити питання та завдання, що дозволять студентам засвоїти особливості використання протималярійних засобів під час її проведення. Другий етап дозволяє ідентифікувати конкретну реальну ситуацію. Під час третього етапу проводиться попередня робота з пошуку джерел інформації для кейсу. Тут використовують пошук за ключовими словами в Інтернеті, аналіз каталогів друкованих видань, журнальних статей, газетних публікацій, статистичних даних. Четвертий етап включає співставлення і оцінку альтернативних рішень на підставі отриманої інформації з різних джерел. П'ятий етап стосується підготовки першого варіанту кейсу. Цей етап включає компоновку матеріалу, визначення форми презентації (відео, друк тощо). Далі готуються методичні рекомендації з використання кейсу та розробляються завдання для студентів і можливі питання для дискусії та презентації кейсу.

Ще одна техніка стимулювання застосування знань, отриманих під час роботи над кейсами – дати студентам можливість вести заняття чи написати кейс самим та поділитися ним з одногрупниками (табл.). Тут важливо забезпечити студентів інструкціями щодо написання кейсів.

Серед найважливіших: 1) орієнтація кейсу на рішення, а не на опис ситуації чи проблеми; 2) ілюстрація кейсу з точки зору окремої особи, навіть якщо ця особа не з'являється безпосередньо у кейсі; 3) наявність у кейсі достатньої інформації для подальшого використання як основи прийняття рішень чи рекомендацій [8].

Case-study method відрізняється великим обсягом матеріалу, оскільки окрім опису ситуації надається і весь обсяг інформаційного матеріалу, яким можуть користуватися студенти.

Таблиця

Основні методи кейсу

| Метод | Завдання | Визначення варіантів рішення | Оцінка (<i>критика</i>) рішення |
|---|---------------------------------------|---|---|
| Ситуаційні вправи (<i>Case-study method</i>) | Аналіз прихованих проблем | Розробка рішення за допомогою інформації | Порівняння власного рішення з рішенням, яке було прийнято в кейсі. |
| Проблемні ситуації (<i>Case-problem method</i>) | Чітке окреслення проблеми | Розробка рішення проблеми і прийняття рішення | Розробка варіантів рішення та їх детальне обговорення |
| Ситуацій- випадків (<i>Case-Incident Method</i>) | Надається неповна інформація | Розроблення рішення проблеми за допомогою інформації | Інформація складає суттєву частину всього процесу прийняття рішення |
| Визначені проблеми (<i>Stated-problem method</i>) | Проблеми чітко формулюють ся | Наводяться оптимальні рішення з обґрунтуванням: можливий пошук додаткових альтернатив | Ознайомлення зі структурою процесу прийняття рішення на практиці |

Основний наголос в роботі над кейсом робиться на аналізі і синтезі проблеми і на прийнятті рішення. Кейси швидше спрямовані не на отримання готових знань, а «на творення» нових знань, що передбачає співтворчість учня і викладача. Останній виступає у ролі координатора процесу навчання. В *case-problem method* під час опису кейса чітко називається і проблема, і більше часу залишається на розробку варіантів рішення та їх детальне обговорення. *Case-incident method* характеризується тим, що в центрі уваги знаходиться процес отримання інформації, тому ситуація відображається не в повному обсязі. Така форма роботи потребує багато часу, але її можна вважати особливо наближеною до практики, тому що на практиці саме отримання інформації складає суттєву частину всього процесу прийняття рішення.

Найважливішою рисою в *stated-problem method* є надання готових рішень та їх обґрунтування. Завдання студентів полягає в ознайомленні зі структурою процесу прийняття рішення на практиці, в критичній оцінці прийнятих рішень і по можливості у розробці альтернативних рішень.

Таким чином, кейси – суттєвий та гнучкий педагогічний ресурс, універсальний засіб для вивчення різноманітних дисциплін, які характеризуються тим, що вони передбачають пошук відповіді на проблемні питання. Разом з тим, результатом кейсу є не лише оволодіння новими знаннями, але й набуття професійних навичок, цінностей. Перевага кейс-метода відносно традиційних, що застосовуються у навчальному процесі, є незаперечною. Кейс-метод дозволяє зацікавити студентів процесом навчання, формує сталий інтерес до конкретної навчальної дисципліни, сприяє активному засвоєнню знань та навичок. Проте кейс-метод має певні недоліки: він вимагає більших затрат часу, потребує від викладача певного досвіду, глибоких знань у проведенні дискусії та аналізу кейсової ситуації, іноді викладач повинен вміти відмовитися від власних суджень та упереджень. Проте, даючи студентам завдання у формі кейсів, ми відкриваємо їм значно більшу можливість поділитися своїми знаннями, досвідом і уявленнями, тобто навчитися не тільки у викладача, а й один у одного. Такий метод піднімає впевненість студентів у собі, у своїх здібностях. Вони активно вчаться слухати один одного і точніше висловлювати свої думки. Найголовнішою навичкою, що здобуває студент під час навчання, стає вміння під професійним кутом зору сприймати, самостійно осмислювати будь-яку наочну, вербальну інформацію, приймати рішення, визначати оптимальні шляхи реалізації цього рішення.

Висновки

3. Хоча кейс-методи навчання досі не вважається популярним методом організаційного навчання, переваги кейс-метода можуть спонукати викладачів надалі застосовувати його.

4. Застосування кейс-методу при вивченні студентами медичного факультету навчальних дисциплін «Фармакологія» та «Побічна дія ліків» дозволяє підвищити якість засвоєння дисциплін, удосконалити застосування теоретичних знань, а також забезпечує розвиток особистості майбутнього лікаря, його професійних якостей та клінічного мислення.

5. Поліпшення довгострокової пам'яті, підвищення якості прийняття рішень та розуміння індивідуальних відмінностей людей є перевагами кейс-методу навчання, тому подальше вдосконалення сучасних інтерактивних методик, таких як кейс-метод, сприятиме підвищенню засвоєння знань студентами.

Література

1. Альчук О.І., Волощук Н.І., Лозинська Л.Ф. Формування професійних компетенцій у майбутніх лікарів у системі новітніх технологій. *Медична освіта*. 2016; 1: 5–7.
2. Ковальчук Л.Я. Новітні шляхи вдосконалення підготовки фахівців у Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського. *Мед. освіта*. 2010; 2: 27-30.
3. Магрламова К. Викладач вищої медичної школи одна з ключових фігур реформи вищої медичної освіти. *Молодь і ринок*. 2020; 1: 31-36.
<https://doi.org/10.24919/2308-4634.2020.195784>

4. Сухарніков М.Ю. Концептуальні підстави розробки і впровадження національної рамки (академічних) кваліфікацій України. *Вища школа*. 2012; 3: 16–38.
5. Стратегія сталого розвитку "Україна - 2020". Вилучено з <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/5/2015>
6. Anuradha J, Mayank T. Innovations in pharmacology teaching. *Int. J. Pharm. Beomed. Res.* 2010; 1: 62-64.
7. Case-method teaching: advantages and disadvantages in organizational training. / Radi Afsouran N., Charkhabi M., Siadat S. *Journal of Management and Development*. 2018; 9/10: 711-720. <https://doi.org/10.1108/JMD-10-2017-0324>
8. The application of the competency-based approach to assess the training and employment adequacy problem. Ait Haddouchane Z., Bakkali S., Ajana S. et al. *Intern. J. Education*. 2017; 1: 47-53.

ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА И МЕДИКАЛИЗАЦИЯ ОБЩЕСТВА

Ж.Д.Семидоцкая, И.А.Чернякова, М.Ю.Неффа, А.Е. Чернякова

Харьковский национальный медицинский университет

Харьковский областной клинический диспансер радиационной защиты населения

Вторая половина XX столетия ознаменовалась научным осмыслением понятия здоровья и возможностей практического внедрения принципов здорового образа жизни. Трендом глобального значения становится утверждение приоритетов благополучия отдельного человека перед интересами общества. Важнейшей ценностью общества, государства, науки признаётся здоровье человека. Оттавская хартия [49] формулирует новое представление о здоровом образе жизни (ЗОЖ): мир, крыша над головой, социальная справедливость, образование, питание, доходы, стабильная экосистема, устойчивые ресурсы. Основными направлениями в развитии общества признаются сохранение и поддержка здоровья человека, профилактика болезней, повышение качества и продолжительности жизни, обеспечение здорового активного старения.

В сентябре 2012г. представители 53 стран Европейского региона на сессии Европейского регионального комитета ВОЗ утвердили основы новой региональной политики здравоохранения «Здоровье для всех - основы европейской политики и стратегии для XXI столетия» [48]. В сентябре 2019г. констатируются определённые успехи в некоторых сферах охраны здоровья: увеличение ожидаемой продолжительности жизни, снижение материнской и детской смертности, улучшение охраны здоровья детей и подростков, развитие потенциала готовности к чрезвычайным ситуациям, элиминация полиомиелита и малярии. Однако, отмечается значительный разброс этих показателей в различных группах населения, что объясняется нездоровым образом жизни (табакокурение, алкоголь, несбалансированное питание, низкая физическая активность, стрессы), а также недостаточная социальная защищённость многих групп населения.

На укрепление здоровья и профилактику болезней отводится всего 3% затрат на здравоохранение, все остальные ресурсы направляются на лечение болезней. Констатируется отсутствие корреляции между затратами на лечение болезней и конечными результатами для здоровья. В 2015г. в США было израсходовано 3,2 триллиона долларов на здравоохранение, но американцы всё чаще страдают от болезней, травм, умирают в молодом возрасте. (Medical News Today, 2017). В структуре современной заболеваемости преобладают хронические неинфекционные болезни, которые медицина не может вылечить, несмотря на усилия врачей, учёных, огромные затраты пациентов, всего общества.

Достижения современных биотехнологий, нанотехнологий, «индустрии ДНК», фантастические успехи фармакологии, оперативно откликающейся на вызовы современных болезней человечества, открывают пути к созданию продуктов для клеточной и генной терапии, принципиально новых медицинских препаратов. [12,47,44,24]

С помощью методов генной инженерии из бактерий, растений создаются своеобразные биореакторы, которые продуцируют лекарства, гормоны, вакцины. Более 25% современных лекарств содержат компоненты из генетически модифицированных растений, которые являются дешёвым и безопасным источником для получения функциональных лекарственных белков (антител, вакцин, ферментов, гормонов). РНК-интерференция создаёт возможность модулировать активность генома на всех стадиях развития болезней, вызванных нарушениями нуклеотидной последовательности. Технологии направленного перепрограммирования стволовых и модификации дифференцированных клеток используются для разработки биомедицинских клеточных продуктов, препаратов на основе нуклеиновых кислот и стромально-клеточной фракции, продуктов культивирования модифицированных организмов. Эти технологии могут способствовать повышению эффективности лечения сердечно – сосудистых, нервных болезней, ожогов, сокращать сроки реабилитации пациентов, однако несут опасность риска развития злокачественного роста перепрограммированных клеток. Рекомбинантные ДНК, полученные методами генной инженерии используются для создания биологических продуктов с заданными терапевтическими свойствами, высокой биодоступностью и специфичностью: рекомбинантные инсулин (1978г.), эритропоэтин, гормон роста, антитела, вакцины и многие другие лекарственные препараты, используемые при онкологических, ревматических, аутоиммунных, эндокринных и других болезнях. [39] Потребность в таких лекарствах чрезвычайно велика и постоянно увеличивается, что стимулирует развитие биофармтехнологий, вытесняющих традиционные фармацевтические подходы, обеспечивают раннюю диагностику и лечение болезней. Однако, колоссальные средства, которые вкладывает общество в лечение болезней, не приносит желанного результата, затраты на здравоохранение не коррелируют с показателями здоровья.

Представления о ЗОЖ значительно отличаются в различных группах населения и объясняются поиском иных, во многом спорных нередко подходов, к сохранению здоровья, несущих определённые риски: практикуются вегетарианство, сыроедение, раздельное питание, антиэйджинг (управление старением), биохакинг и др. [34,50,42]

В качестве стратегических направлений выделяются предупреждение болезней, влияние на детерминанты здоровья, создание благоприятных условий для поддержания здоровья. Предполагается, что в течение обозримого времени развитие системной биологии и эмерджентных технологий откроют новые перспективы в этом направлении: медицина станет персонализированной (personalized), предсказательной (predictive), превентивной (preventive) и партнёрской (participative), т.е. приобретет формат 4P. Медицина 4P будет распознавать болезни на самых ранних стадиях, позволит точно выбирать мишени для лекарственных воздействий, сместит акценты от лечения к профилактике болезней [35]. Медицина 4P поможет сократить количество и степень неблагоприятных реакций, связанных с лечением болезней в настоящее время.

В постиндустриальном обществе в середине XX века как результат успехов биотехнологий, биомедицины, фармакологии возникает новый социокультурный феномен, медиализация культуры, социума, индивида, образа жизни, детства, материнства, сексуальности, старости, жизни и смерти, всех сторон индивидуального и социального существования человека. [11, 15, 18, 23, 32, 33].

Медиализация подразумевает определение состояния или поведения человека как медицинской проблемы, которая требует медицинского вмешательства и формирует у людей сознание пациента, полностью зависящего от медицинского и фармакологического вмешательства. Человеческая жизнь воспринимается как медицинская проблема, человек как пациент, а его тело и сознание как объект медицинского регулирования [9] Макарова. Происходит изменение сознания индивидов, социальных групп, общества. В массовое сознание проникают медицинские концепции, представление о болезнях, появление зависимости от медицины [22]. Этот процесс углубляется и расширяется, что сопровождается возникновением зависимости пациентов от врачей и появлением дополнительных социальных рисков. [13, 27]

«Медиализация- сложный процесс с многими составляющими, в результате которого всё больше областей человеческой жизни и личного опыта рассматриваются как медицинские проблемы и требуют медицинского вмешательства». [3, 20, 26, 46].

Переоценка состояний, считавшихся ранее нормой, определение их как болезнь или расстройство, нуждающиеся в лечении, сопровождается гипердиагностикой синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) у детей, синдрома хронической усталости, аутизма, депрессии [37]. В результате гипердиагностика нередко приводит к стигматизации и дискриминации,

сопровождается назначением большого количества лекарств, увеличением ятрогений.

МКБ X определяет ятрогению как любой патологический процесс, который возникает в результате медицинского вмешательства. С момента зарождения медицины все способы лечения, диагностики, общения врача с пациентом были обоюдоострыми. Современная медицина, имеющая высокое клиничко – социальное значение, мощную доказательную базу, спасающая жизни людей, улучшающая качество жизни пациента, продлевающая жизнь, несёт скрытые угрозы негативных последствий медицинского вмешательства, независимо от его правильности или ошибочности [7,43].

Развитие ятрогений, нарастание медикализации общества, культуры I. Шич называет «мстью Немезиды» за развитие современных биотехнологий, фармакологии и выделяет ятрогенез клинический, социальный и культурный. «Социальному ятрогенезу», по мнению автора, способствуют органы здравоохранения, страховые компании, правительственные учреждения, стандартизация медицинской помощи («медикализация жизни»). «Культурный ятрогенез» связан с капитуляцией общества перед медициной, которая взяла на себя функции морального доминирования, продвигающего лекарственную экспансию как борьбу со всеми страданиями [38]. Эти проблемы остаются актуальными и в настоящее время [25].

В качестве путей преодоления медикализации обсуждаются необходимость глобальной политической воли, отказ от лекарств, которые якобы спасают от любой болезни, мероприятия по внедрению в общественное сознание необходимости здорового образа жизни, включая социальную поддержку, справедливость, позитивные установки, духовное совершенствование, правильное питание, здоровый сон, физическую активность, повышение осведомлённости населения о проблемах медикализации, этики поведения человека в постиндустриальном обществе.[5,6]

Развитие сетевой медицины ставит перед фармакологией задачи создания «интеллектуальных» лекарственных препаратов для таргетной терапии, обеспечивающей узловую терапию – через воздействие на одну мишень влиять на течение коморбидных болезней, имеющих общие сетевые узлы. Таргентная терапия будет способствовать уменьшению полипрагмазии и ятрогении. [21, 47]. Использование нанотехнологий для создания целевых систем доставки к мишени фармацевтических композиций, обеспечивающих одновременно диагностику и лечение (тераностический подход) минимизирует возможность побочных реакций при постоянной концентрации лекарственного препарата.

В настоящее время даже здоровые люди начинают принимать большое количество лекарств с целью улучшения физических и когнитивных возможностей (биохакинг), задержать естественные процессы старения (антиэйджинг), ускорить процесс нормальных родов, повлиять на естественное снижение эректильной функции у пожилых людей, нормальное развитие менопаузы и мн. др. [2, 16, 29]

Медицинская практика перешла к активному поиску факторов риска, пересматриваются критерии «нормы», при этом лекарства назначаются в тех случаях, когда можно помочь рекомендациями по изменению поведения, разъяснениями коррекции образа жизни. Многие страны находятся полностью под «властью медицины» с врачами, пациентами, другими специалистами, государственным и общественным здравоохранением, от которых зависит усугубление или профилактика медикализации. [36]. Активно продвигаются «лекарства для здорового образа жизни» (биохакинг, антиэйджинг и пр.).

P.Conrad [30] высказывает мнение, что «... у нас есть социальная склонность к тому, чтобы рассматривать человеческие проблемы как индивидуальные или клинические – будь то ожирение, токсикомания или алкоголизм, трудности в обучении, старение или алкоголизм – вместо того, чтобы устранить первопричины сложных социальных проблем».

Прогрессирование медикализации объясняется совокупностью многочисленных, нередко парадоксальных факторов:

- успехи биомедицины, фармакологии, фармацевтической промышленности, которые создают с помощью новейших технологий и выводят на рынки большое количество новых современных препаратов;
- врачи, которые в условиях нарастающей специализации и роста коморбидных болезней назначают множество разнообразных лекарств, без которых зачастую можно обойтись (полипрагмазия);
- узкая специализация медицины;
- культ здоровья, которое стало экономическим товаром, объектом коммодификации, медицинского предпринимательства, торговли;
- средства массовой информации, навязывающие людям биомедицинские знания, ценности, представления, зачастую неправильно воспринимаемые пациентами.

В результате люди самостоятельно принимают решения о выборе лекарств, методов диагностики, игнорируют рекомендации врача, главная роль в медицинском процессе при этом переходит от врача к провизорам, фармацевтам, фармацевтическим компаниям, средствам массовой информации, рекламе. Нарастание медикализации не только не улучшает индивидуальное, групповое и общественное здоровье, но способствует возникновению новых рисков и опасности для здоровья. Медикализация приводит к тому, что «человеческое существование, поведение и тело интегрируются во всё более густые сети медицинского сервиса, эта сеть захватывает всё большее количество вещей» (М.Фуко) [17].

В качестве одной из основных причин медикализации рассматривается увеличение в обществе научных знаний о жизни, человеке, здоровье и болезни. Обсуждаются также социальные, политические, исторические причины, в частности, понимание человеческого здоровья как экономического товара и предмета торговли. В этих условиях возможность участвовать в выборе лекарств, забота о своём здоровье может рассматриваться как положительный эффект медикализации.

Развитие фарминдустрии, использование доказательной медицины, следование отраслевым стандартам надлежащих фармацевтических практик GxP GLP/GCP/GMP/GPP/GDP/GSP (доклинические испытания ЛС, клинические испытания ЛС, производство ЛС, розничная продажа ЛС, оптовая продажа ЛС, хранение ЛС) способствовали, среди прочих факторов, удвоению продолжительности жизни в США и в Европе за период 1900-2014гг (в США с 41г. до 76лет, в Европе с 43 до 80 лет), снижению материнской и детской смертности, элиминации полиомиелита и малярии. Ожидаемая продолжительность жизни с 1980г увеличилась на 5 лет.

Однако, продолжительность жизни увеличивается в последнее время в арифметической прогрессии, а количество медицинских рисков и угроз - в геометрической. Параллельно нарастанию количества медицинских препаратов на фармацевтическом рынке, безрецептурной продаже лекарств увеличивается количество нежелательных лекарственных реакций, НЛР, которые возникают при использовании препаратов, обладающих выраженными клиническими и фармакологическими эффектами [31].

T. Szasz [45] высказывает мнение, что медиализация – это не «медицина и не наука, это социально-семантическая стратегия, которая выгодна одним и несёт угрозы другим». Медиализация общества рассматривается как информационно-коммуникативный процесс, положительным эффектом которого является пропаганда здорового образа жизни, профилактики болезней, отрицательным- распространение необъективной или недостоверной медицинской информации, нередко в собственных экономических целях [8].

Социальными агентами медиализации становятся медицинские и фармацевтические работники, журналисты, пациенты и здоровые люди. Медиализация создаёт в обществе новые риски и опасности, возникает «фармакологизация», «медикаментизация», «биомедиализация», «фармацевтикализация» общества, нарастает количество ятрогений [14].

Реклама, как эффективное средство воздействия на потребителя, конструирует эталонные образы жизни, что приводит к неправильной оценке индивидуальных незначительных симптомов болезни как требующих лечения фармацевтическими продуктами, манипуляциям с людьми с учётом их потребностей. Результатом этих стратегий является увеличение влияния медицины и фармацевтики на отношение общества к здоровью.

Медицинская культура определяется отношением людей к своему здоровью, взаимодействием с различными учреждениями здравоохранения, фармакологическими работниками [1]. Субъектами этой культуры являются индивиды и социальные группы, создающие знания о методах и средствах сохранения здоровья, диагностики и лечения болезней.

Главная роль в развитии медиализации отводится врачам, вторая – пациентам, которые считают вмешательство врача необходимым во всех жизненных ситуациях, третья – фарминдустрии, которая извлекает из медиализации основную часть доходов [4].

P. Conrad [28], который исследовал процессы медиализации на протяжении 30 лет, считает, что в современном обществе врачи уступают первенство в процессе медиализации рынкам здравоохранения, потребителям этого рынка, биотехнологиям, фарминдустрии, распространителям массовой медицинской культуры, информатизации общества с помощью рекламы, манипулированием массовым сознанием людей, внедрение набора стереотипов в медиализированное сознание людей. Развивается всеобщая озабоченность собственным здоровьем, фанатическое стремление укреплять и поддерживать его любыми, зачастую экзотическими и опасными способами. Увеличивается количество пациентов, которые зависят от врачей, медицины в целом, представляющей сегодня огромную власть над современным обществом.

Осознание опасности гипермедиализации вызвало поиск путей демедиализации различных состояний и болезней: репродукции, родов, аутизма, СДВГ, предменструального синдрома, демедиализации жизни, здоровья, депатологизации аутизма, и пр. [28]. Комитет ООН по делам ребёнка выразил обеспокоенность по поводу чрезмерной диагностики и лечения СДВГ, увеличения использования психостимуляторов, других медикаментозных влияний на особенности поведения детей.

В качестве одной из причин медиализации обсуждается практика определения возможных рисков возникновения болезней, которая вызывает необходимость медицинского профилактического вмешательства и чувство страха, неуверенности пациента, которое делает его заложником биовласти.

Всемирная ассоциация семейных врачей предлагает смену нормативной медицинской рациональности, сокращающей число рисков и угроз, уменьшающей медиализацию и давление тревоги на человека в случаях, когда больной ощущает недуг, а врач не обнаруживает болезни. Демедиализация осуществляется в форме четвертичной профилактики, элиминации источника тревоги: пациенту следует предложить оставить в стороне свои биологические медицинские знания, выделить важные моменты своей биографии, которые стали причиной возникновения недуга и дать профессиональную рекомендацию не прибегать к медицинскому решению проблемы. Семейный врач, а не психотерапевт должен быть драйвером демедиализации в таких случаях [19, 40].

Выводы

В постиндустриальном обществе здоровье человека рассматривается как одна из наивысших ценностей человечества, условие для сохранения Homo как вида. Научно-технический прогресс, развитие биотехнологий, успехи фармакологии открыли перед человечеством новые возможности для лечения болезней, но принесли новые угрозы и риски для сохранения и поддержания здоровья. Одной из таких опасностей стала медиализация общества, которая затрагивает все сферы жизни и обладает положительными и отрицательными эффектами на состояние здоровья [40].

Современное человечество должно найти разумный баланс между рациональной медикализацией и максимально возможной и необходимой демедикализацией для сохранения, поддержания здоровья, профилактики болезней. Необходима глобальная политическая воля в разработке новых стратегий поддержания здоровья и благополучия человечества, решения проблем финансовой защиты, разработки плана действий для повышения уровня готовности и реагирования систем здравоохранения к новым вызовам, изменение этики поведения человека в области сохранения и поддержании здоровья, использование достижений современной медицины для демедикализации общества.

Развитие сетевой медицины стимулирует выбор мишеней для таргетной терапии, создание препаратов, воздействующих на центральные узлы сети и через них на течение коморбидных болезней, что снизит ятрогению и будет способствовать демедикализации

Использование нанотехнологий, мобильных микроботов для целевой доставки фармацевтических композиций, обеспечивающих одновременно диагностику и терапию (тераностический подход), также будет способствовать уменьшению количества фармацевтических препаратов для пациента [10], развитию ятрогений.

Главным агентом демедикализации уже сегодня может стать возвращение человеку понимания своей природы, веры в силы и возможности своего организма, умения радоваться каждому мгновению своей жизни. Врач должен вновь занять позицию советчика в сложном процессе принятия совместных с пациентом решений по организации здорового образа жизни, трезвой оценке соотношения риск/эффективность при выборе диагностических методов и лечения с учётом индивидуальных предпочтений, максимальному сокращению рисков и угроз.

Литература

1. Абисова М.А. Тренд сучасності: медикалізація культури. Вісник національного авіаційного університету. Серія: Філософія. Культурологія. Т.115, №1(2012). DOI: 10.18372/2412-2157. 15. 9306.
2. Барна О.Н., Базилевич А.Я. Гетьман О.И., Корост Я.В. Основные подходы антиэйджинг медицины. Ліки України №1(18)/ 2014: 10-13.
3. Басов А.В. Новые подходы к пониманию медикализации в зарубежной социологии медицины. //Социология медицины.-2017.-№2.- С. 72-74.
4. Боязитова А.Н. Медикализация как социальный процесс: автореф. дис. ...канд. мед. наук. Волгоград. 2007. 27с.
5. ВОЗ: Европейское региональное бюро. EUR/RC 67/R3. Дорожная карта по реализации Повестки дня в области устойчивого развития на период до 2030г. с опорой на европейскую политику в поддержку здоровья и благополучия. -Здоровье 2020. Будапешт, Венгрия. 11-14 сентября 2017г. – 5с.
6. ВОЗ: Резолюция, принятая Генеральной ассамблеей 25 09. 2015г. № 70/1. Преобразование нашего мира: Повестка дня в области устойчивого развития на период до 2030г.- 44с.
7. Дворецкий Л.И. Ятрогения в практике интерниста //Тер. Архив.-2019; №1. С.121-128. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000041.

8. Кузнецов А.В. Социальное взаимодействие врачей, пациентов и СМИ в процессе медиализации: автореф. дис. ...канд. социол. наук. – Волгоград, 2009.-27с.
9. Макарова О.С. Лингвистический аспект медиализации: постановка проблемы. Учёные записки Новгородского гос. ун-та им. Ярослава Мудрого.-2015.-№2.- С.10-11.
10. Мелерзанов А, Москалёв А, Жаров В. Прецизионная медицина и молекулярная тераностика. Врач, 2016 (12): 11-14.<https://elibrary.ru/item.asp?id=28360254>
11. Мызгина А.В., Андеева Е.П., Шевцова Ю.А., Шатилов Ю.А. Медиализация беременности// Мать и дитя в Кузбассе.-2014.-№3(58).- С. 12-15.
12. Потapieв М. В аптеку с генетическим кодом. // Наука и инновации.-2018.- №4 (182).—С. 23-26.
13. Решетников А.В. Социология медицины. М.:ГЭОТАР-Media, 2007/-256с.
14. Руппель А.Ф. Концентрирование потребления лекарственных препаратов посредством рекламы в условиях фармацевтизации общества. Сб.научн. статей по итогам У1 Социологической школы СПбГУ. Под ред. Е.С. Богомяковой, 2017. Изд. ООО «Скифия –принт (Санкт-Петербург).
15. Светличная Т.Г., Смирнова Е.А. Теоретико-концептуальные подходы и результаты эмпирического изучения феномена медиализации // Logos et Praxis. 2017. Vol.16. №3. С 145
16. Тёмкина А. Медиализация репродукции и родов: борьба за контроль // Журнал исследований социальной политики. – 2014.-Т.12, №3.- С.321-336.
17. Фуко М. Рождение социальной медицины. Интеллектуалы и власть: избранные политические статьи, выступления и интервью. М.: Праксис, 2006.- с. 79 – 107.
18. Швидка Л. Медиализация суспільства як соціальна проблема: сутність, агенти, наслідки. // Вісник Дніпропетровського університету.- 2010.-Т.2, №20.
19. Шевченко С.Ю. Демедиализация как линия сближения разных медицинских систем.//Мед. антропология и биоэтика. – 2018.- 16(2). DOI [http /doi. org/10.5281/zenodo.2566473](http://doi.org/10.5281/zenodo.2566473).
20. Шизер Д. Помогает ли нам медицина? Пер. с англ. М.: Н.Вахтиной.- М.: Ад Мариум ПРЕСС, АБС design,2019.-144с.
21. Ширинский В.С., Ширинский И.Б. Узловая терапия – новая возможность лечения коморбидных заболеваний. Сибирский мед. журнал, 2014; 29(14): 13-21.
22. Шлюмбом Ю., Хасиф М., Сироткина И. Введение. История медицины: актуальные тенденции и перспективы. Болезнь и здоровье: новые подходы к истории медицины.- СПб.: Евр. Ун-т в С.-Петербурге: Алетейя, 2008.-С. 155-150.
23. Якушнова Е.Г. Медиализация, медицинская культура и стереотипы. // Culture and Civilisation. 2017, Vol.7, Is1A –p. 154 – 164.
24. Almeida H, Amaral MH, Lobao P. Drugs obtained by biotechnology processing. Brazilian Journal of Pharmaceutical Science , Vol 47, n2, a/jun, 2011.
25. Babich B. Ivan Illich’s Medical Nemesis and age of the show: On the exploration of Death. Nurs Philos 2018 Jan; 19(1): doi 10. 1111/nup 12187.
26. Ballard K, Elston MA. Medicalization: a multi- dimensional concept. Soc. Theory Health. 2005; 228-241.
27. Byrne P., O’Donald O., Smith SM ,CullinanJ. Medicalization, risk and the use of statins for primare prevention of cardiovasculare disease: a scoping review of the literature. Health, Risk and Society. 2019 Vol 21..Issue 7-8; P. 390-406; <https://doi.org/10.1080/13698575.2019/667964>.
28. Conrad P, Barker KK. The Social construction of illness: key insights and policy implications. J. of Health and Social Bechavior. 2010; 51 Suppl: S. 67-79. doi: 10. 1177/0022146510383495.
29. Conrad P. Identifying Hyperactive Children: The Medicalization of Deviant Behaviour. Burlington: Ashgate, 2006.-160p.

30. Conrad P. The medicalization of society. On the transformation of human condition into treatable disorders. Baltimore: John Hopkins University Press. 2007. 204p.
31. Conrad P., Leiter V. Medicalization, Marcets and Consumers. *J. Health and Social Behavior*, 2004; Vol. 45 (Extra Issues).- P. 158—176.
32. Earp BD, Sandberg A, Savulescu J. The medicalization of love. *Camp. Q Health Ethics*. 2015; 24(3): 323-336. doi: 10.1017/S0963180114000206
33. Ebrahim S. The medicalization of old age. *BMJ*. 2002; 324: 851-863
34. Fourtane S. Biohacking: The Art and Science of Upgrading the Human Being *Interesting Engineering* . 2019, Sept/ 15.
35. Galas DJ, Hood L. Systems biology and emerging technologies will the catalyse the transition from reactive medicine to Predictive, Personalized, Preventive and Participatory (P-4) Medicine. *IBC* 2009; 1: 1-4.
36. Gray DP, White E, Russel G. Medicalization in the UK: changing dynamics, but still ongoing. *JR Soc Med* 2016 Jan 109(1): 7-11. doi: 101177/0141076815600908/
37. Hoffman B. Medicalization and overdiagnosis : different but alike. *Med Health Care Philos.* 2016 doi: 10.1007/s 11019-016-969333-6
38. Illich I. Medical Nemesis. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2003. Vol.57(12). P. 919 – 922.
39. Kishore K, Krishan P. Pharmacology of Recombinant Genetically Engineering Drugs. *J. Of Yang Pharmacists*, 2009; 1(2): 140-150.
40. Kuehlein T, Sghedoni D, Visentin G, Gervas J, Jamouille M. Quaternary prevention: a task of the general practitioner. *Primary Care*. 2010. Vol.18. P. 350-364.
41. Parens E. On good and bad forms of medicalization. *Bioethics* , 2013, 27. P. 28-37.
42. Sontheimer EJ, Barrangou R. The Bacterial Origins of the CRISPR Genome – Editing Revolution. *Human Gene Therapy*, 2015; Vol. 26, no.7. P. 413 – 424.
43. Steel K, Gertman P, Crescenzi C. [et al]. Iatrogenic illness on a general medical service at a University hospital. *Qual Saf Health Care*. 2004; 13: 76-80. doi: 10.1136/qshc.2002.003.830.
44. Stryjewska A, Kiepora K, Librowski T, Lochynsky S. Biotechnology and genetic engineering in the new drug development. Part 111. Biocatalysis , metabolic engineering and molecular modelling. *Pharmacological Reports* , 2013, 65: 1102- 1111.
45. Szasz T. *The Medicalization of Everyday Life: Selected Essays* . Syracuse University Press, 2007.-202p.
46. van Dijk W, Faber MJ, Tanke MAC, Jeurissen PPT, Westert GP. Medicalization and Over diagnosis: What Society Does to Medicine? *Int. J. Health Policy Manag.* 2015 Nov; 5(11): 619-622.
47. Walsh G., Muller R. The pharmaceutical biotechnology content of pharmacy programs within Europe: A survey. *Pharmacy Education* , March 2007; 7(1): 27-33.
48. WHO: *Health 2020. A European policy framework and strategy for the 21st century.* 180p.
49. WHO: *The Ottawa Charter for Health Promotion. First International Conference on Health Promotion, Ottawa, 21 November 1986.*
50. Yetisen AK. Biohacking – Trends in Biotechnology . *Science and Society/ V.36, issue 8, p. 744-747.* 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2018.02.011>

РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ СЕДАТИВНОГО СРЕДСТВА МЕСТНОЙ ФЛОРЫ

Сидаметова З.Э.¹ Олимов Н.К.²

Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Узбекистан
Кафедра фармакогнозии и стандартизация лекарственных средств,
г. Ташкент, Узбекистан

В Государственный реестр лекарственных средств Республики Узбекистан 2019 года, включено 100 наименований препаратов седативного действия. Из них 27 наименований приходится на долю производителей СНГ, а 26 - на долю зарубежных производителей, которые в основном представлены комбинированными, многокомпонентными препаратами, преимущественно растительного происхождения. На долю же местных производителей приходится только 47 наименования препаратов седативного действия, представленных главным образом однокомпонентным лекарственно-растительным сырьём и его галеновыми препаратами.

Седативные препараты являются одной из динамично развивающихся лекарственных средств в нашей республике. Синтетические седативные препараты, широко используемые в современной фармакотерапии, обладая высокой терапевтической активностью, тем не менее, могут стать при длительном применении причиной различных нарушений функций и структур организма вследствие нежелательных побочных явлений. По сравнению с ними лекарственные растения и, особенно, растительные сборы благодаря природной совокупности биологически активных веществ являются менее токсичными, легче усваиваются организмом и могут быть использованы длительное время без особых осложнений.

Принимая во внимание отмеченные преимущества растительных сборов и потребность практической медицины в эффективных и безопасных седативных средствах, разработка, стандартизация и внедрение в практику здравоохранения нового седативного сбора на основе местного лекарственного растительного сырья представляется практической важной задачей.

Материалы и методы. Объектом наших исследований явился седативный сбор “Флегмен”, приготовленный в условиях лаборатории из сырья стандартизованных лекарственных растений. В состав сбора входят: трава зопника Регеля-30 частей; трава пустырника –30 частей; корень солодки голой –20 частей; листья мяты перечной-20 частей. Внешний вид и числовые показатели седативного сбора определяли по требованиям ГФ XI. Для оценки качества и подлинности проводили качественные реакции и хроматографический анализ. Для количественного определения флавоноидов в сборе, использовали спектрофотометрический метод.

Результаты и их обсуждения. Для достижения этой цели, из числа растений, наиболее часто используемых в рецептуре седативных средств и

имеющих достаточные природные запасы, были составлены следующие прописи сборов:

Седативный сбор №1

| № | ЛРС | % |
|---|---------------------------------|----|
| 1 | Трава пустырника туркестанского | 30 |
| 2 | Трава душицы мелкоцветной | 20 |
| 3 | Плоды боярышника | 20 |
| 4 | Шишки хмеля | 30 |

Седативный сбор №2

| № | ЛРС | % |
|---|---------------------------------|----|
| 1 | Трава пустырника туркестанского | 30 |
| 2 | Листья мяты перечной | 20 |
| 3 | Корни солодки | 20 |
| 4 | Корневище с корнями валерьяны | 30 |

Седативный сбор №3

| № | ЛРС | % |
|---|---------------------------------|----|
| 1 | Трава пустырника туркестанского | 30 |
| 2 | Трава зопникаРегеля | 30 |
| 3 | Листья мяты перечной | 20 |
| 4 | Корни солодки | 20 |

Седативный сбор №4

| № | ЛРС | % |
|---|---------------------------------|----|
| 1 | Трава пустырника туркестанского | 20 |
| | Трава мелиссы лекарственной | 20 |
| 3 | Плоды шиповника собачьего | 20 |
| 4 | Плоды боярышника | 20 |
| 5 | Трава зопникаРегеля | 20 |

Седативные свойства сборов оценивали по продолжительности сна лабораторных животных при приёме настоев (1:10) изучаемых сборов. Опыты проводились на лабораторных белых мышах обоего пола, массой 19-21 г. Первой группе животных настоев сбора вводили per os в дозе 0,5 и 1 мл, через 15-20 мин. животным вводили в/б этаминал натрия в дозе 35 мг/кг. Второй группе (контроль) вместо настоя вводили дистиллированную воду. По продолжительности сна лабораторных животных судили об фармакологической эффективности настоев сборов. Результаты исследований представлены на рис 1.

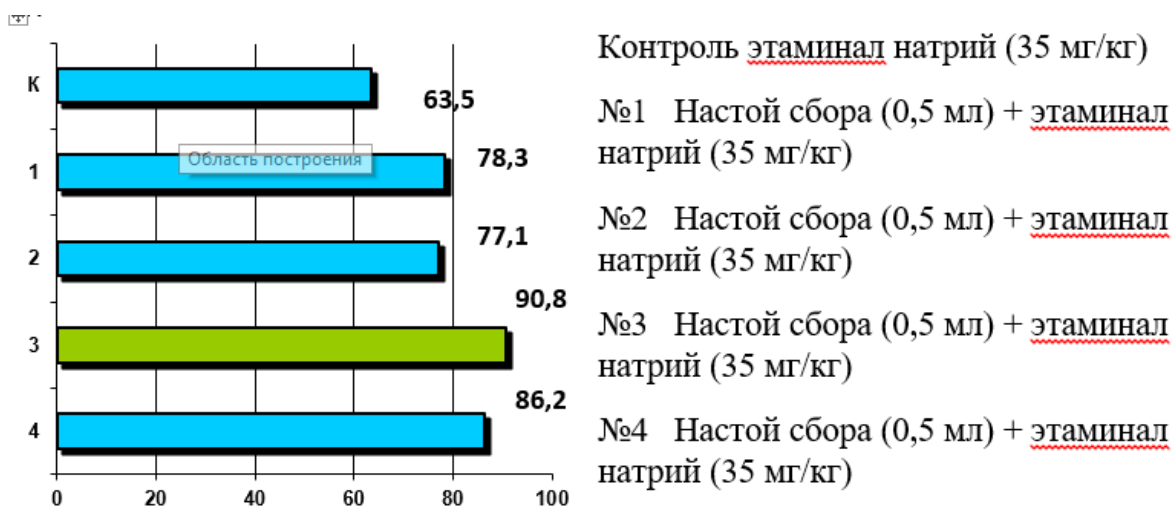


Рис 1. Влияние седативных сборов на снотворный эффект, вызванный этаминалом натрия

Как видно из результатов фармакологического скрининга наибольшая продолжительность сна проявлялась у седативного сбора №3, условно названный «Флегмен». Все компоненты данного сбора произрастают в Узбекистане и имеют достаточный природный запас.

Все лекарственные средства, используемые в медицинской практике, в том числе растительные, должны быть стандартизованы. Поэтому нами проведены характеристики подлинности и доброкачественности седативного сбора «Флегмен», в соответствии с действующими нормативами. Основопологающим этапом стандартизации сбора является определение подлинности по внешним и анатомо-диагностическим признакам, а также по результатам качественных реакций.

Для установления подлинности сбора проводили описание внешних и анатомо-диагностических признаков при микроскопическом исследовании, а также качественные реакции на основные биологически активные вещества препарата. Микроскопический анализ проводили после предварительного отделения составных частей сбора. Числовые показатели сбора определяли в пяти партиях сбора по методикам, указанным в соответствующих статьях ГФ XI издания.

При проведении анализа внешних признаков седативного сбора «Флегмен» аналитическую пробу сбора помещали на чистую гладкую поверхность. В сухом материале мы видим, что полученный сбор представляет собой смесь лекарственного растительного сырья различной формы, состоящий из корней, стеблей, листьев, цветков и остатков недозревших плодов. Цвет сбора светло-зеленый, запах слабый, специфический, вкус сладковатый слегка с леденящим вкусом.

При микроскопическом исследовании обнаружены анатомо-диагностические признаки, характерные для сырья зопника Регеля, пустырника

туркестанского, солодки голой и мяты перечной. Характерными для изучаемого нами сбора оказались реакции на флавоноиды и глицирризиновую кислоту.

При разработке методик стандартизации сбора исходили из того, что его фармакологическое действие обусловлено комплексом биологически активных веществ, содержащихся в отдельных компонентах сбора, в первую очередь, флавоноидами, сапонинами и эфирными маслами. Учитывая отмеченное обстоятельство, а также данные литературы о физиологических свойствах флавоноидов, сапонинов и эфирных масел, эти группы биологически активных веществ выбраны нами в качестве критерия доброкачественности сбора.

Для установления подлинности сбора проводили следующие качественные реакции:

1. Около 1 г измельченного сбора кипятили в течение 5 мин с 20 мл 50% спирта и фильтровали через бумажный фильтр. К 1 мл фильтрата прибавляли 2 мл 2% раствора алюминия хлорида в 95 % спирте и 7 мл 95% спирта; раствор окрашивается в зеленовато- желтый цвет (флавоноиды).

2. На линию старта хроматографической пластинки «Силикагель 60/254» размером 13 см х 5 см микропипеткой наносили 0,01 мл спиртового извлечения. Параллельно на расстоянии 2 см от испытуемого образца наносили 0,01 мл 0,5% раствора ментола в 95 % спирте (для проверки пригодности хроматографической системы). Пластинку с нанесенными пробами высушивали на воздухе в течение 3-5 минут, затем помещали в камеру с системой растворителей хлороформ-бензол (3:1). Когда фронт растворителей дошел около 10 см пластинки, ее вынимали из камеры и сушили на воздухе 2-3 минуты (до устранения запаха растворителей) и опрыскивали раствором ванилина (0,2 г ванилина в 10 мл концентрированной серной кислоты). Далее пластинку помещали в сушильный шкаф при температуре 105°C.

На хроматограмме испытуемого раствора обнаруживалось одно пятно фиолетово-красного цвета на уровне пятна хроматограммы раствора ментола (ментол).

3. На линию хроматографической пластинки «Силикагель 60/254» размером 13 см х 5 см микропипеткой наносили 0,01мл спиртового извлечения. В качестве свидетеля наносили 0,01 мл 0,5% раствора глицирризиновой кислоты в 95% спирте. Пластинку нанесенными пробами высушивали на воздухе в течение 3-5 минут, затем помещали в камеру с системой растворителей хлороформ-уксусная кислота (1:1). Когда фронт растворителей дошел около 10см пластинки, её вынимали из камеры и сушили на воздухе 2-3 минуты (до устранения запаха растворителей) и опрыскивали раствором ванилина (0,2 г ванилина в 10 мл концентрированной серной кислоты) до появления желтых пятен (сапонины).

На хроматограмме испытуемого раствора обнаруживалось одно пятно желтого цвета на уровне пятна хроматограммы раствора свидетеля (глицирризиновая кислота).

На основании товароведческого и химического анализа установлены нормы числовых показателей определяющих доброкачественность исследуемого сбора.

Так, влажность сбора должна быть - не более 12,0%, зола общая - не более 9,0%, зола, нерастворимая в 10% растворе хлористоводородной кислоты - не более 3,0%, частиц сырья, изменивших естественную окраску - не более 3,0%, частиц сырья, не проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 7 мм - не более 10,0%, частиц сырья, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 0,5 мм - не более 4,0%, органическая примесь - не более 2,0%, минеральная примесь - не более 1,0%. Количественное определение флавоноидов в сборе основан на реакции суммы флавоноидов с раствором 1% - $AlCl_3$ с последующим определением поглощения при длине волны 430 нм. При этом установлено, что содержание флавоноидов должно быть не менее 0,4% в пересчете на кверцетин.

С целью изучения сроков годности седативного сбора «Флегмен» мы провели исследования стабильности при хранении изучаемого сбора.

Новый седативный сбор «Флегмен», как говорилось, выше состоит, из исключительно местных официальных лекарственных растений, имеющих достаточный природный запас. Срок годности корней солодки голой составляет –4 года, травы зопника Регеля и травы пустырника –3 года, а листьев мяты перечной –2 года. С целью установления срока годности изучаемого сбора, приготовили 5 партий лабораторного образца препарата, упакованных согласно проекту ВФС в бумажные пакеты по 50г, и оставили для хранения в естественных условиях в сухом темном месте. Исследуемые образцы препаратов изучали на доброкачественность по числовым показателям и количественному содержанию флавоноидов. Содержание флавоноидов определяли спектрофотометрическим методом спиртового извлечения, в пересчете на кверцетин при длине волны 430 нм.

Результаты товароведческого анализа 5 партий сбора показали, что в течение 2-х лет числовые показатели исследуемых серий сборов существенно не изменились. К таковым можно отнести содержание влаги и общей золы в исследуемых партиях сбора. Наблюдается увеличение частиц сырья, утративших естественную окраску в составе сбора от 1,7 до 3%. Содержание флавоноидов уменьшилось от 0,8 - 0,9% до 0,74 - 0,78% за весь срок наблюдения, т.е. в течение 2-х лет наблюдений. Дальнейшие исследования будут направлены на получение новых лекарственных средств на основе седативного сбора, а именно на получение настойки, сиропа и жидкого экстракта.

Выводы

В результате исследований составлен новый успокоительный сбор «Флегмен», на основе растений местной Флоры, который обладает выраженным седативным действием. В результате проведенного исследования выявлены анатомо-диагностические признаки, необходимые для

идентифікації збору, що складається з трави зопника Регеля, трави пустырника туркестанського, коренів солодки голої і листків м'яты перечної. Для встановлення підлинності збору проведені якісні реакції. На основі даних товарознавчого і хімічних аналізів досліджуваного збору, розроблені норми числових показувачів, що визначають доброякісність збору і його характеристики підлинності. Кількісне визначення флавоноїдів в зборі проводили спектрофотометричним методом при довжині хвилі 430 нм в пересчеті на кверцетин, з метою визначення строку годності седативного збору «Флегмен» вивчена стабільність при зберіганні досліджуваного збору і встановлено оптимальний строку зберігання, в термін 2-х років.

Література

1. Государственный Реестр 20 изд. перераб. и доп. - Т., 2016. - С.367.
2. Государственная Фармакопея: вып. 1. Общие методы анализа. –11-е изд., доп.- М.: Медицина, 1987. –336 с.
3. Государственная Фармакопея: вып.2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье.-11-е изд. доп. –М.: Медицина, 1989.-400 с.
4. Гуленкова М. А., Замятина Н. Г., Сергеева М. Н. Лекарственные растения / Издательство: Эгмонт Россия Лтд . 2002.-С.64.
5. Доклинические исследования лекарственных средств. Методические рекомендации. / Государственный фармакологический центр МЗ Украины, Киев, 2002.- 566 с.
6. Королева Л.Р. Фитотерапия при невротических расстройствах Текст. / Л.Р. Королева, А.В. Покровская // Российский медицинский журнал. -2004.-№4.-С. 26-29.

ВИКОРИСТАННЯ ПРОБІОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У ДІТЕЙ З ОПІКОВОЮ ТРАВМОЮ

Скрипникова Я.С.¹, Пацера М.В.¹, Селіна Ю.В.²

¹ Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

² КНП «Міська дитяча лікарня №5» ПВ №2, м. Запоріжжя, Україна

Однією з найбільш актуальних і соціально значущих проблем дитячого травматизму залишаються опіки. Серед усіх госпіталізованих дітей з травмами саме опіки займають друге місце у структурі травмованих. За даними світової статистики від опіків різного ступеню тяжкості потерпають протягом життя від 18 до 42% людей [1,7]. Прогноз для життя та одужання залежить від площі та глибини ураження шкірних покривів. Розвиток опікової хвороби прийнято вважати небезпечним станом для хворого, коли опікова поверхня створює умови для соматичних змін, викликає напруження адаптаційних механізмів, які можуть привести до летальних наслідків.

Опіковий шок, як перша стадія опікової хвороби, може виникнути у дітей при опіках шкіри площею більш ніж 5-10%, а при глибоких пошкодженнях вже при 3-5% ураженої поверхні. Своєрідність дитячої опікової травми залежить від вікових анатомо-фізіологічних особливостей пацієнта. Також важливим є те, що дитина піддається більш довгій експозиції термічного фактору внаслідок своєї беспорядності. Це призводить до більш глибоких опіків у порівнянні з дорослими.

Патогенез ускладнень опіків пов'язаний, з одного боку, із втратою захисного шкірного покриву на великій площі, що створює умови для мікробної інвазії, дезінтеграції найважливіших нейротрофічних і обмінних функцій організму, а з іншого боку, це ще більше поглиблює порушення протиінфекційного захисту. В організмі дитини створюються умови для розвитку інфекційного процесу з поступовою його генералізацією. Некротичні тканини, що утворюються в ділянці опікової рани, сприяють інвазії та розповсюдженню патологічних мікроорганізмів. Основною причиною летальних наслідків під час ураження великих за площею і глибоких опіків є інфекція, яка зустрічається у 23-82% усіх пацієнтів комбустіологічних відділень [9,15].

Під час призначення антибіотиків для лікування опіків враховуються площа ушкодженої поверхні та стадія опікової хвороби. Якщо площа опіків менш ніж 10%, то використання антибактеріальних препаратів обов'язкове за наявності обтяжливого преморбідного фону, а саме вроджених вад серця, цукрового діабету, гемоглобінопатій, ниркових захворювань, респіраторної патології. Якщо площа опіків 10% та більше, то антибактеріальна терапія призначається майже завжди у всіх випадках термоінгаляційної травми, системної запальної відповіді, загрози генералізації інфекції. Кожний інфекційний процес, що починається в опіковій рані, може спровокувати розвиток тяжких ускладнень у вигляді лімфаденіту, гнійного артрити, інфекції сечовивідних шляхів, пневмонії, міокардиту, сепсису. Для попередження появи інфекційних ускладнень антибактеріальну терапію необхідно розпочинати вже в періоді опікового шоку і продовжувати її у періоді опікової токсемії. Велике значення в боротьбі з генералізованою інфекцією має раціональність антибактеріальної терапії. В теперішній час найбільш частіше використовують цефалоспорини 2-го, 3-го і 4-го поколінь та напівсинтетичні пеніциліни, рідше призначають аміноглікозиди, карбопенени, глікопептиди та іміпенени. Середня тривалість антибактеріальної терапії поширених за площею та глибоких опіків за нашими даними становить 17,4 днів.

Відсутність позитивної динаміки під час терапії основного захворювання і подальший розвиток ускладнень, виникнення симптомів системної запальної відповіді протягом 48-72-х годин від початку терапії, відсутність чутливості флори з поверхні опіків до призначеного антибіотика потребують заміни антибактеріального препарату.

Якщо захворювання має тяжкий перебіг, використовується комбінована антибактеріальна терапія з одночасним призначенням двох препаратів в максимальних терапевтичних дозах. Зрозуміло, що лікування антибіотиками багатьох пацієнтів із опіками відрізняється високою інтенсивністю та тривалістю. В таких умовах профілактика ятрогенних ускладнень є найважливішою складовою для успішного лікування хворого. Мається на увазі небезпечна для життя антибіотико-асоційована діарея (ААД), що може мати розвиток на тлі будь-якої антибактеріальної терапії [5,6,11].

Метою нашої роботи було вивчення частоти виникнення і особливості перебігу ААД у хворих із опіками, а також можливість профілактики ААД у дітей, які отримували лікування в умовах комбустіологічного відділення м. Запоріжжя. Протягом 2010-2011 років та 2016-2019 років в опіковому відділенні під нашим наглядом знаходилось 802 дитини віком від 6 міс. до 18 років (дітей віком до 2-х років було близько 80%), з опіковими травмами, які отримали антибактеріальну терапію. Спостереження за дітьми було розподілено на два етапи.

На першому етапі упродовж 2010-2011 років під нашим наглядом знаходилося 126 дітей, які отримували антибіотики. Пацієнти були обстежені у динаміці під час перебування у стаціонарі шляхом визначення токсинів А+В *Clostridium difficile* методом ІФА, що є високо специфічними для ААД [10,11]. Патологічним вважали вміст токсинів більш, ніж 1 нг/мл фекалій. Серед 126-ти обстежених хворих ААД виникла у 30-ти (24%) хворих. Критеріями діагностики ААД стали поява рідких випорожнень ≥ 3 разів на добу (зазвичай від 6 до 15 разів) та тривалістю не менш 48 годин від початку госпіталізації і призначення антибактеріальних препаратів. У дітей виникав характерний біль у проекції товстої кишки, спостерігалось зниження апетиту. На початку захворювання підвищення температури тіла і блювоти не було. У хворих виключали найчастіші причини діареї – вірусні та бактеріальні гастроентероколіти, харчові порушення, використання проносних засобів, тощо.

Серед 30-ти зразків рідких випорожнень, що були зібрані у хворих із описаними вище клінічними симптомами, у 22-х (74%) були виявлені токсини *Clostridium difficile*. Це дозволило встановити діагноз *Clostridium difficile*-ентероколіт, асоційованого з використанням антибіотиків (А04.7, МКХ-10) [4,10]. За клінічним перебігом серед 30-ти хворих на ААД 10 мали захворювання легкого ступеня, 12 – середнього та у 8-ми дітей діарея була важкою, що потребувало призначення додаткової регідратаційної інфузійної терапії [2,3,14].

Пріоритетного впливу конкретного антибіотику на тяжкість перебігу і частоту виникнення ААД нами виявлено не було. Встановили, що діти молодшого віку мали більш тяжкий перебіг ААД, а також ускладнювали стан хворого ступінь опікової травми і комбіноване використання антибіотиків. Отримані результати дозволили виявити, що ААД, що зумовлена прийомом антибіотиків, є суттєвою проблемою дітей опікового відділення і потребує свого рішення. Серед методів профілактики, запропонованих нами, головним було превентивне (з перших годин перебування в стаціонарі) призначення орального пробіотику з вмістом пробіотичного штаму *Lactobacillus rhamnosus* GG в складі оральних крапель «Лактіале GG». Цей пробіотик має функцію підвищення місцевого імунітету, забезпечення загальної резистентності організму, профілактичної дії щодо розвитку ААД [8,13].

В наступний період 2016-2019 років в тому ж відділенні, де не відбувалось ніяких матеріальних і комунальних змін за виключенням превентивної терапії

пробіотичними штамами *Lactobacillus rhamnosus GG* 382 дитини з 508-ми госпіталізованих хворих отримали аналогічні попереднім антибактеріальні препарати та їх комбінації. В цей час спостереження ААД діагностовано у 21-ї дитини, що склало 5,5%. Переважно це були діти з легким перебігом ААД - 16 дітей. Покращення стану у них відбувалось після заміни антибіотика або його відміни. У 5 дітей для терапії ААД додатково призначався пробіотичний препарат «Ентерол®» на основі штаму *Saccharomyces boulardii* [12]. Треба зазначити, що при використанні препарату «Ентерол®» ми ретельно дотримувались заходів безпеки, уникаючи попадання порошку *Saccharomyces boulardii* на поверхню рани. Для цього водну суспензію готували із саше «Ентерол®» в окремому приміщенні і потім приносили в палату для використання пацієнтом. Препарат «Лактіале®» не потребує такої обережності, не зареєстровано жодного випадку інфікування людей штамом, що в складі препарату та виникнення локальних або системних інфекційних реакцій.

Також треба зазначити, що пробіотичні штами *Lactobacillus rhamnosus GG*, що призначали 382-ом дітям, не викликали ніякої побічної дії, не подовжували терміни загоєння рани і не формували незвичайних проявів.

Висновки:

1. За періоди 2016-2019 рр. у відділенні опікової травми 382 дитини отримували антибактеріальну терапію різного ступеню інтенсивності, при цьому ААД переважно легкого ступеня тяжкості розвилась у 5,5% дітей в порівнянні з 2010-2011 рр., коли ААД була діагностована у 24% випадках призначення антибактеріальної терапії.

2. У більшості дітей (74%) ААД супроводжувалася виділенням патогенних по відношенню до кишечника токсинів *Clostridium difficile*, чії спори можливо є звичайною мікробною складовою контамінації комбустіологічного відділення.

3. Пробіотичні штами *Lactobacillus rhamnosus GG* в складі оральних крапель «Лактіале®» мають профілактичну дію у відношенні *Clostridium difficile*, на тлі прийому антибактеріальних препаратів, що в 4,4 рази знизили частоту ААД у дітей та зменшило тяжкість її перебігу.

Література

1. Антибиотикопрофилактика в комбустиологии (Обзор литературы) / М.Г. Крутиков, А.Э. Бобровников // Журнал «Комбустиология» (электронная версия). 2000. - № 4.
2. Белоусов Ю. В. Гастроэнтерология детского возраста. — Харьков: Консум, 2000. - 528 с.
3. Боброва В. И., П'янкova А. В., Надточий Н. И., Замула В. В. Епидемиологичні аспекти перебігу хронічної гастродуоденальної патології у дітей // Сучасна гастроентерол. – 2010. - № 2 (52). - С. 33 - 36.
4. Гострі кишкові інфекції у дітей / Чернишова Л. И., Самарін Д. В., Крамарев С. О. – К., 2006. – 163 с.
5. Інфекційно-залежні механізми виникнення кишкових ускладнень під час антибіотикотерапії у дітей / О. А. Радутна // Запороз. мед. журн. – 2011. – Т.13, №4. – С.40-43.

6. Клінічна характеристика та механізми формування уражень кишечника під час терапії антибіотиками у дітей. Проект робочої класифікації / Іванько О.Г., Пацера М.В., Радугна О.А. // ПАГ. – 2011. – Том 73. – №1. – С. 33-39.
7. Комбустиология детского возраста: Учебное пособие для врачей / Фисталь Э.Я., Козинец Г.П., Самойленко Г.Е., Носенко В.М. – Донецк «Вебер». – 2007. – 233с.
8. Кузнецов С. В. Використання сучасного синбіотику «Лактіале» при бактеріальних кишкових інфекціях у дітей / С. В. Кузнецов, Т. О. Кірсанова // Здоров'я України. – 2014. – №1 (28) : Педіатрія. – С. 56–57.
9. Проблемы инфекции у обожженных (Обзор литературы) / М.Г. Крутиков // Журнал «Комбустиология» (электронная версия). -2002. - №10.
10. Clostridium difficile infection: review / Czepiel J., Drózdź M., Pituch H. et al. // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019 Jul; 38 (7) : 1211-1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6. Epub 2019 Apr 3.
11. Nelson Essentials of Pediatrics / Karen J. Marcadante, Robert M. Kliegman, 8th Edition (Original Pdf). Philadelphia: PA, 2019. – P. 158 - 160.
12. Prevention and treatment of diarrhoea with Saccharomyces boulardii in children with acute lower respiratory tract infections // Benef Microbes. – 2013. - Dec 1; 4 (4):329-34. Shan L. S., Hou P., Wang Z. J. et al. doi: 10.3920/BM2013.0008.
13. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea // Cochrane Database Syst Rev. 2019 Apr 30; 4 / Guo Q., Goldenberg J. Z., Humphrey C. et al. doi: 10.1002/14651858.CD004827. pub5.
14. Systemic review of probiotics for the treatment of community-acquired acute diarrhea in children / Jennifer A. A., Christa L. F., Ramya A. // BMC Public Health. Volume 13, Article number: S16 (2013).
15. Topical antimicrobial agents for pediatric burns / Cartotto R. // Burns Trauma. 2017; 5: 33. Epub 2017 Oct 19. doi:10.1186/s41038-017-0096-6

СТАН КОПУЛЯТИВНОЇ ФУНКЦІЇ У ЩУРІВ З ХРОНІЧНИМ ПРОСТАТИТОМ ПРИ КОРЕКЦІЇ КОМБІНАЦІЄЮ НАНОЧАСТИНОК РІДКОЗЕМЕЛЬНИХ ЕЛЕМЕНТІВ ЗІ СРІБЛОМ

Смоленко Н.П.¹, Чистякова Е.Є.¹, Коренева Є.М.¹, Белкіна І.О.¹, Величко Н.Ф.¹, Карпенко Н.О.¹, Клочков В.К.², Бондаренко В.О.¹

¹ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

²Інститут сцинтиляційних матеріалів НАН України, м. Харків

Простатит є досить поширеним захворюванням чоловічої статеві сфери, з яким, за статистикою, стикаються 8 з 10 чоловіків старше 25 років. На тлі хронічного простатиту (ХП) у 52 % чоловіків діагностують сексуальні розлади [1, 13]. «Антисексуальні» прояви простатиту, що змушують чоловіків ухилятися від спілкування з протилежною статтю, дуже різноманітні: погіршення ерекції або часті нічні ерекції, прискорене сім'явивергання, так званий стертий оргазм (притуплення гостроти відчуттів), біль під час і після сексу та ін. Практично будь-яке зниження потенції з якісним її порушенням може бути ознакою хвороби яка розвивається [3]. Додатково на ситуацію накладаються ще й психологічні проблеми: до 70 % хворих хронічним простатитом страждають різними невротичними розладами. Результатом запущеного чоловічого простатиту є імпотенція, безпліддя, а буває і рак простати.

Сучасна терапія статевих порушень, що зумовлені простатитом, має велику кількість протипоказань або незадовільну ефективність, і, це обумовлює пошук альтернативних інноваційних засобів терапії.

На даний час перспективним є застосування наночастинок (НЧ) як засобу, що покращує ефективність доставки лікарських препаратів. Встановлено, що застосування НЧ на основі оксидів рідкісноземельних елементів ефективно корегує порушення репродуктивної функції при неонатально індукованих репродуктопатіях або при віковій інволюції у самців лабораторних щурів, підвищують рівень статевого гормону – тестостерону [7]. Це дозволяє припустити, що згадані сполуки у наноформі можуть не тільки гальмувати запалення внаслідок стримування розвитку оксидативного стресу, а й сприяти покращенню копулятивної функції. Велику увагу щодо корекції запальних процесів викликають різноманітні НЧ срібла. Наносполуки срібла демонструють значний протизапальний потенціал, знижують набряк, індукований запаленням, і можуть розглядатися як складові потенційних антифлогогенних лікарських засобів [8]. Однак, дані про здатність наночастинок рідкісноземельних елементів, а також наночастинок срібла стосовно їхньої дії щодо копулятивної функції чоловіків майже відсутні, а комбінована їх форма зовсім не вивчена і потребує досліджень.

Зважаючи на неоднорідність популяції людей, а також обмежену можливість вивчення статевої поведінки людини з точки зору етичних проблем,

більш доцільним є дослідження цих аспектів функціонування репродуктивної системи в експерименті.

Метою роботи було визначення стану копулятивної функції у самців щурів із експериментальним хронічним холодним простатитом за умов корекції комбінацією наночастинок лантан ортованадату з наночастинками срібла.

Матеріали та методи. Дослідження проводилися на самцях щурів популяції Вістар відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», які узгоджуються з положеннями Європейської конвенції [5]. Щури утримувалися у клітках поодиноці у стандартних умовах віварію при природному освітленні, питному режимі *ad libitum* та раціоні, який рекомендовано для даного виду тварин. У самців масою 300-350 г. моделювали абактеріальне запалення передміхурової залози шляхом кріотравмування вентральної її частини за допомогою кріопристрою Wartner (виробник Omega Pharma International, Бельгія). Наркотизованим тваринам (тіопенат, 45 мг/кг, внутрішньочеревно) при лапараскопії на передню поверхню передміхурової залози наносили охолоджений аплікатор Вартнер впродовж 5 с [9]. Зазначена модель дозволяє відтворити патологічний процес у передміхуровій залозі щурів, що відповідає перебігу хронічного абактеріального простатиту у чоловіків.

У якості препарату порівняння було обрано 0,5 % гель Простатилену, який широко використовують для лікування хронічного абактеріального простатиту та чоловічого фактору безпліддя [12].

Досліджені зразки НЧ оксидів рідкоземельних елементів було синтезовано та отримано у Інституті сцинтиляційних матеріалів НАН України.

Введення препарату порівняння та сполуки наночастинок лантан ортованадату (НЧ LaVO_4) розміром (6-8)х(50-56) нм (так звані стрижні) у концентрації 0,3 г/л та приєднаних до них наночастинок срібла (НЧ Ag) розміром 10-15 нм у концентрації 0,018 г/л здійснювали в об'ємі 0,5 мл ректально в верхній відділ прямої кишки на глибину 20-25 мм. Для чого використовували спеціальний нетравматичний напівтвердий катетер довжиною 25 мм і діаметром 3 мм. Маніпуляції проводили з 15-ї доби після операцій протягом 2-х тижнів.

Прооперованих тварин було рандомізовано на групи: ХП-модель (без лікування), ХП+НЧ (гель на основі комбінованих НЧ лантан ортованадату стрижнеподібної форми та срібла), ХП+Простатилен (гель на основі Простатилену, як препарат порівняння). Контрольними вважали неоперованих тварин (група Контроль).

Для отримання у щурів статевого досвіду та формування стереотипних реакцій кожний самець тричі мав контакт із рецептивною самкою раз на тиждень впродовж 15 хв. Результати четвертого тесту були прийняті за вихідні показники статевої активності інтактних самців Ці статевоактивні самці були взяті в експеримент. Від часу операції до заключного тесту самці також контактували з рецептивними самками для збереження статевої активності.

Статеву поведінку самців досліджували при паруванні з оварієктомованою рецептивною самкою впродовж 15 хв у присмерковий час за кількісними та часовими показниками садок, інтромісій та еякуляцій. Розраховували тривалість постеякуляторного рефрактерного періоду, коефіцієнт садки/інтромісії. Рецептивності оварієктомованих самок досягали послідовним уведенням масляного розчину естрадіолу дипропіонату (10 мкг на тварину) за 48 год та прогестерону (500 мкг на тварину) за 4-5 год до тестування.

Статистичний аналіз результатів проводився за допомогою пакету програм Excel 2003 та Statistika 6.0. Достовірність нульової гіпотези про відсутність різниці між групами перевіряли застосовуючи критерій Q Данна [2]. Розбіжності між даними вважались статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Відомо, що активність статевої поведінки самців залежить від їхнього сексуального досвіду [11]. У першому тесті статеву активність щурів була низькою, але вона зростала від тесту до тесту. Відносно стабільними стали показники статевої поведінки самців щурів після третього контакту з самками. Після обробки отриманих даних четвертого тесту було виявлено, що з 46 досліджених тварин статевоактивні щури склали 82 %. Статевоактивними вважались щури, які за час тесту досягли еякуляції.

Статеву поведінку самців щурів групи Контроль характеризувалась стабільними показниками з наявністю всіх її елементів (таблиця, рисунок). За час тесту кінцевої фази статевого акту, а саме – еякуляції, досягли всі тварини цієї групи. Двоє з шести тварин встигли розпочати другу серію спаровувань. Рефрактерний період у них складав майже 3,5 хв.

Таблиця

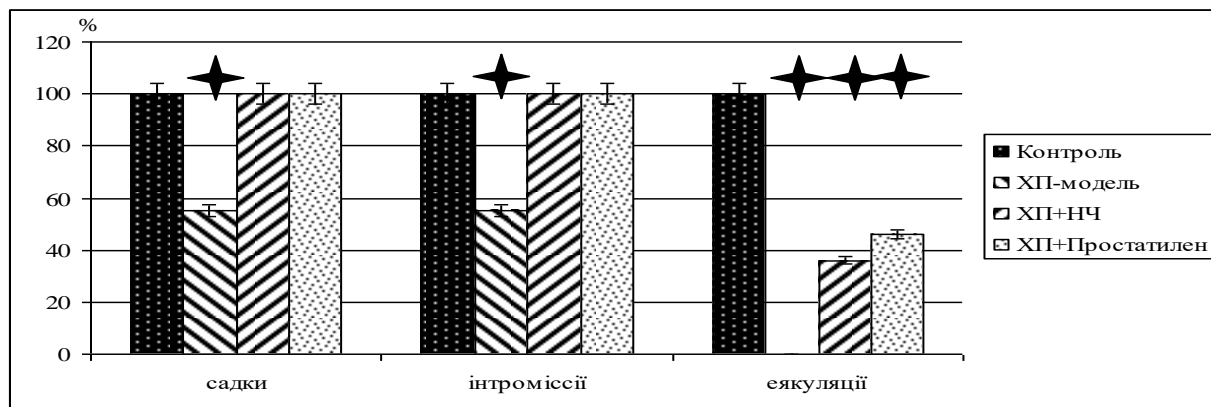
Статеву поведінку піддослідних тварин, $\bar{x} \pm S_x$

| Показник | | Група | | | |
|------------------------------|----------------|---------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|
| | | Контроль, n=6 | ХП-модель, n=10 | ХП+НЧ, n=11 | ХП+Проста-тилен, n=11 |
| Садки: | кількість | 2,8±0,7 | 4,8±1,01 | 4,6±0,4 ¹⁾ | 6,1±0,7 ¹⁾ |
| | латентність, с | 33,0±21,0 | 74,0±32,0 | 88,0±24,0 | 69,0±21,0 |
| Інтромісії: | кількість | 13,5±2,4 | 4,8±0,8 ¹⁾ | 11,4±1,4 ²⁾ | 16,0±2,2 ²⁾ |
| | латентність, с | 48,0±21,0 | 193,0±59,0 ¹⁾ | 145,0±31,0 ¹⁾ | 88,0±19,0 |
| Еякуляції | кількість | 1,3±0,2 | – | 0,4±0,2 | 0,8±0,3 |
| | латентність, с | 670,0±64,0 | – | 661,0±109,0 | 670,0±108,0 |
| Обнюхувань самки | | 5,0±0,7 | 5,7±0,4 | 6,8±0,4 | 7,0±0,5 |
| Постеякуляторний інтервал, с | | 220,0±25,0 | – | 300,0 | 150,0±50,0 |
| Коефіцієнт Садки/Інтромісії | | 0,27±0,10 | 0,70±0,26 | 0,48±0,08 | 0,36±0,07 |

¹⁾ – Статистично значущі відмінності від групи Контроль (P<0,05);
²⁾ – статистично значущі відмінності від групи ХП-модель (P<0,05).

При дослідженні статевої поведінки у щурів із експериментальним хронічним простатитом (група ХП-модель) було виявлено, що безпосередньо спарюватись розпочали лише 55 % досліджуваних тварин. Кількість садок була більше в 1,7 раза, а кількість інтромісій у цих щурів була в 2,8 раза менша, а

латентний період останніх в 4 рази ставав довшим, ніж у тварин інтактного контролю цього ж віку (група Контроль). Жоден із самців групи ХП-модель, що спарювався в не досяг еякуляції (див. табл., рисунок). За наведеними даними та за коефіцієнтом Садки/Інтромісії можна бачити, що простатит обумовлював у цих тварин еректильну дисфункцію.



★ – порівняно з даними групи Контроль

Рисунок. Кількість щурів, у яких спостерігались елементи статевої поведінки.

Сексуальні порушення часто є характерними ознаками тривалості поточного хронічного запального процесу в передміхуровій залозі [4], що підтвердили отримані нами дані у щурів із експериментальним ХП. Розлад копулятивної функції у хворих на хронічний простатит пов'язано з порушенням інтерорецептивного та провідникового апарату, а також зі змінами гормонального ланцюга регуляції статевої функції. Що, ймовірно, викликано тим, що при порушенні еректильної складової відмічається значне збільшення секреції адреналіну за нормальних умов функціонування медіаторного ланцюга симпатико-адреналової системи [6].

Статева поведінка щурів групи ХП+НЧ характеризувалась тим, що у самців цієї групи в 2,4 рази ($P < 0,05$) зростає кількість інтромісій за час тесту у порівнянні з групою ХП-модель (див. табл.). У чотирьох щурів із 11 спостерігалась еякуляція, що вказує на завершеність статевого акту. Один самець навіть розпочав другу серію спарювань. Така ж направленість змін показників статевої поведінки спостерігалась у щурів, яким корегували хронічний простатит препаратом порівняння (група ХП-Простатилен). Відомо, що і у чоловіків із гіперплазією передміхурової залози Простатилен зменшуючи больовий синдром, підвищує лібідо та відновлює ерекцію [10].

Таким чином, наночастинки ортованадатів рідкоземельних елементів, а саме $LaVO_4$ та приєднаних до них наночастинок срібла, покращують статеву поведінку самців щурів, після негативного впливу хронічного простатиту викликаного шляхом кріотравмування передміхурової залози.

Кріотравмування вентральної частини простати призводить до запалення травмованого органу. Надходження НЧ із протизапальною антибактеріальною

дією, упродовж двох тижнів, скоріш за все, призвело до зменшення запального процесу, що може пояснити ефект, який спостерігався у нашому дослідженні.

Висновки

1. Експериментальний хронічний простатит викликаний шляхом кріотравмування передміхурової залози у самців щурів обумовлює у цих тварин еректильну дисфункцію.

2. Отримані експериментальні дані свідчать про корегуючу дію наночастинок ортованадатів рідкоземельних елементів, а саме LaVO_4 та приєднаних до них наночастинок срібла, щодо наслідків кріотравми передміхурової залози у щурів. Результатом корекції є ефективна мінімізація проявів хронічного простатиту з покращенням показників копулятивної функції самців щурів.

Література

1 Бойко, Н. И. Простатит и сексуальные расстройства / Н. И. Бойко // Простатит; под ред. П. А. Щеплева. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – С. 130-135.

2. Гланц, С. А. Медико-биологическая статистика / С. А. Гланц. – М. : Практика, 1998. – 459 с.

3. Горпинченко, І. І. Полікомпонентна фітотерапія у лікуванні при захворюваннях передміхурової залози / І. І. Горпинченко, Ю. М. Гурженко, В. В. Спиридоненко // Здоров'є мужчини – 2019. – № 1 (68). – С. 27-30.

4. Ефремов, Е. А. Сексуальные и психосоматические нарушения при хроническом простатите / Е. А. Ефремов, С. Д. Дорофеев, С. М. Панюшкин, Д. А. Бедретдинова // Медицинский Совет. – 2008. – № 9-10. – С. 8-16.

5. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.

6. Зайцев, В. І. Еректильна дисфункція при хронічному простатиті – проблема чи міф? / В. І. Зайцев // Здоров'є мужчини. – 2017. – № 3 (62). – С. 55-58.

7. Коррекция расстройств репродуктивной функции самцов крыс с помощью наночастиц ортованадата гадолиния / И. О. Белкина, Н. А. Карпенко, Е. М. Коренева [та ін.] // Известия нац академии наук Беларуси. Серия мед наук. – 2018. –Т. 15, №3. – С. 293-305.

8. Наночастинки срібла: антибактеріальні та антифунгальні властивості / О. М. Важнича, Н. О. Боброва, О. В. Ганчо, Г. А. Лобань // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – № 2 (38). – С. 3-11.

9. Нові підходи до моделювання кріотравми передміхурової залози в експерименті / Г. В. Зайченко, О. В. Андріяненков, С. О Солдатова, С. Р. Гевоян // Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я, № 28. – 2013. – К., 2013.

10. Сорока, И. В. Клинико–лабораторная эффективность монотерапии препаратом «Простатилен» (Prostatilenum) доброкачественной гиперплазии предстательной железы с синдромом нижних мочевыводящих путей / И. В. Сорока, С. В. Петленко // Медицинские новости. – 2012. – № 5. – С. 59–61.

11.Терапия лазерным излучением мужских репродуктивных расстройств. Физиологические и патогенетические аспекты / А. И. Гладкова, А. М. Коробов, Харьков : Факт, 2017. – 208 с.

12. Улучшение качества жизни и морфофункциональных характеристик сперматозоидов у мужчин с хроническим абактериальным простатитом и программы

прегравидарной подготовки к отцовству / О. Б. Жуков, В. В. Евдокимов, Е. Е. Брагина // Андрология и генитальная хирургия. – 2017. – № 1. – С. 102-108.

13. The Effect of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome (CP/CPPS) on Erectile Function: A Systematic Review and Meta-Analysis / X. Chen, Z. Zhou, X. Qiu [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 10. – P. e0141447.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ РОСЛИН РОДУ ЕВКАЛІПТ ФЛОРИ НАМІБІЇ

Старченко Г.Ю., Грищик А.Р.

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

Рід *Eucalyptus L'Hér.* (Е.) належить до родини покритонасінних Myrtaceae, що включає понад 800 видів. Цей рід був завезений у південно-західну Європу (Португалія, Іспанія) та Північну Африку в середині 19 століття і був висаджений для промислових цілей. Рід Евкаліпт широко розповсюджений у всьому світі. Намібія може здаватися країною з бідною рослинністю, порівняно з багатьма іншими місцями на землі. Однак у цій країні виявлено близько 4000 видів рослин [7].

У флорі Намібії широко поширений *Eucalyptus globulus* і *Eucalyptus camaldulensis Dehnh.* Рослини роду *Eucalyptus L'Hér.* пристосовані до субтропічного клімату із зимовими опадами, наприклад середземноморського регіону, та до прохолодних зон тропічних гір, проте вони не витривалі і краще зростають при теплому, помірному кліматі. Основними обмежувачами факторами ґрунту є недостатня глибина, поганий дренаж, засолення та наявність високого вмісту засвоюваних карбонатів. Евкаліпт природним чином не проростає на сильно вапняних або сильно лужних ґрунтах. Найкращий розвиток цього виду спостерігається на глибоких піщаних глинистих ґрунтах, але хороший ріст досягається і на глинистих суглинках та глинистих ґрунтах, за умови, що вони добре дреновані.

Eucalyptus camaldulensis Dehnh. найкраще зростає в тіні, в захищеному від світла та від сухих вітрів місці. *Eucalyptus globulus Labill.* - це швидкозростаюче дерево, швидкі темпи росту в значній мірі зумовлені невизначеним ростом пагона та здатністю збільшувати площу листя, коли умови ґрунтових поживних речовин, вологи та температури є хорошими. Іншою особливістю, що сприяє високим темпам росту на ранній стадії є великий розподіл асимільованого вуглецю на листя за рахунок коріння, збільшення площі листків та темпи засвоєння вуглецю. Ефірна олія *Eucalyptus globulus Labill.* досліджувалася багатьма вченими закордону [8, 9].

Eucalyptus globulus і *Eucalyptus camaldulensis* - основні лісові породи Намібії, що становлять 27% від загальної кількості дерев. Деревину евкаліпта використовують в основному для отримання целюлози, панелей і дощок. В обох випадках кора евкаліпта відокремлюється як відхідний продукт і використовується як паливо. Метанольні екстракти кори *Eucalyptus globulus* характеризуються великою кількістю фенолів, полімерних проантоціанідинів та елагітанінів [10].

Рослини роду *Eucalyptus* містить багато хімічних сполук, які відіграють у рослині кілька ролей, таких як захист від комах та хребетних травоядних тварин, захист від УФ-випромінювання і від холодного стресу. Найвідомішими сполуками є терпеноїди, які надають листям евкаліпта характерний запах.

Важливе значення у біологічних процесах, що протікають в організмі людини, мають мінеральні речовини, які найбільше зосереджені у лікарських рослинах та лікарській рослинній сировині. Дані сполуки виконують відповідну фізіологічну роль і один одного не замінюють. Разом з водою, мінеральні речовини забезпечують сталість осмотичного тиску, кислотно-лужного балансу, процесів всмоктування, секреції та ін.; без них були б неможливі функції м'язового скорочення, нервової провідності, внутрішньоклітинного дихання. Мікроелементи діють в організмі в структурі біологічно активних речовин, головним чином ферментів (ензимів). Вони надходять з їжею, водою і повітрям, засвоюються організмом і розподіляються в його тканинах; активно функціонують, виконують роль учасників і регуляторів біохімічних процесів у цих тканинах, а також будівельного матеріалу.

Хімічні елементи є найважливішими каталізаторами різних біохімічних реакцій, неодмінними і незамінними учасниками процесів обміну речовин, росту і розвитку організму, адаптації до умов навколишнього середовища. Ось чому їх недолік, так само як і надлишок, буде негативно позначатися на здоров'ї людини. Розглядаючи лікарські рослини як природні джерела мінеральних речовин, слід мати на увазі, що макро- і мікроелементи знаходяться в них в органічно зв'язаній, тобто найбільш доступній до засвоєння формі, а також у наборі, скомпонованому природою. У багатьох рослинах збалансованість і кількісний вміст мінеральних речовин такий, якого немає в інших продуктах харчування. В даний час в рослинах знайдено 81 хімічний елемент, при чому 15 з них (залізо, мідь, йод, цинк, кобальт, хром, молібден, нікель, ванадій, селен, марганець, миш'як, фтор, кремній, літій) признані есенціальними, тобто життєво необхідними. Тому вивчення елементного складу лікарських рослин є обов'язковим етапом фармакогностичних досліджень [5].

Матеріали і методи. Дослідження елементного складу *Eucalyptus globulus* і *Eucalyptus camaldulensis* проводилось на базі Державного підприємства «Івано-Франківський науково-виробничий центр стандартизації, метрології та сертифікації» за консультативної допомоги проф. Клименко А.О. Метод полягає у визначенні хімічного елементу у досліджуваному зразку сировини шляхом вимірювання абсорбції електромагнітного випромінювання атомною парою елемента, що визначається. Визначення проводили при довжині хвилі однієї з резонансних ліній абсорбції конкретного елемента [4]. Підготовку проб сировини здійснювали методами сухого та мокрого (для Cd і Pb) озолення. Сухе озолення досліджуваних зразків сировини проводили у муфельній печі при температурі 525 ± 25 °C протягом 3 год. Мокре озолення досліджуваних зразків сировини проводили шляхом додавання до 0,1 г повітряно-сухої сировини 10 % розчину калію біхромату і 5-10 мл кислоти сульфатної, кип'ятили до прозорості розчину і висушували в сушильній шафі. Одержану золу використовували для визначення вмісту елементів. Аналіз проводили на спектрофотометрі С-115 ПК з атомізацією хімічних елементів у повітряно-ацетиленовому полум'ї. Паралельно проводили контрольний дослід. Калібрувальні графіки в інтервалі вимірюваних концентрацій елементів

будували за допомогою стандартних проб розчинів солей металів (ICOPM-23-27) [2].

Сировиною для дослідження елементного складу була трава, заготовлена на околицях міста Оутапі області Омусаті країни Намібії. При аналізі елементів використовували реагенти кваліфікації х.ч. і двічі очищена вода. Паралельно з аналізом зразків проводили контрольний експеримент. Відносне стандартне відхилення (для п'яти паралельних вимірювань) не перевищувало 30% при визначенні числових значень концентрацій елементів.

Результати та їх обговорення. Важливими в біологічних процесах, що відбуваються в організмі людини, є мінерали, які найбільше зосереджені в лікарських рослинах та лікарській рослинній сировині. Ці сполуки виконують відповідну фізіологічну роль і не замінюють одна одну. Результати дослідження вмісту макро- та мікроелементів у сировині *Eucalyptus globulus* і *Eucalyptus camaldulensis* наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Вміст мікро- та макроелементів у сировині *Eucalyptus globulus* і *Eucalyptus camaldulensis*

| Назва елемента | Значення показника | |
|--------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| | <i>Eucalyptus camaldulensis</i> | <i>Eucalyptus globulus</i> |
| 1 | 2 | 3 |
| мг/100 г сухої сировини | | |
| Ca | 42479,60 | 3530,40 |
| Mg | 716,30 | 797,71 |
| Si | 152,27 | 164,38 |
| Al | 56,40 | 52,30 |
| Sr | 18,98 | 19,30 |
| Zn | 14,27 | 3,3996 |
| Mn | 8,90 | 7,18 |
| Cu | 5,14 | 0,63 |
| Mo | 4,027 | 4,29 |
| Ba | 2,76 | 2,17 |
| Ni | 0,57 | 0,57 |
| Se | 0,1132 | 0,1133 |
| As | 0,01666 | < 0,000175 |
| мкг/100 г сухої сировини | | |
| Pb | 0,80 | 0,83 |
| Be | < 0,1084 | < 0,1084 |

| | | |
|----|-----------|-----------|
| Cd | 0,22 | 0,21 |
| Co | 0,934 | 0,51 |
| Cr | 0,2805 | 0,2796 |
| 1 | 2 | 3 |
| I | < 0,041 | < 0,041 |
| Hg | < 0,00738 | < 0,00738 |
| B | < 0,0087 | < 0,0087 |
| K | < 0,012 | < 0,012 |
| Na | < 0,0103 | < 0,0103 |

В досліджуваних зразках виявлено та визначено кількісний вміст 23 макро- та мікроелементів. Серед досліджуваних елементів у сировині *Eucalyptus camaldulensis* і *Eucalyptus globulus* в найбільшій кількості накопичується кальцій (42479,60 та 3530,40 мг / кг), магній (716,30 та 797,71 мг / кг) та силіцій (152,27 та 164,38 мг / кг). На клітинному рівні кальцій бере участь більш ніж в 150 різних біохімічних реакціях. Він входить до складу гідроксиапатиту – основного мінерального компонента кісткового матриксу. Унікальні фізико-хімічні властивості кальцію забезпечують необхідний запас міцності для людського скелета, зубів і нігтів. Кальцій бере участь у проведенні нервових імпульсів, забезпечує діастолу міокарда (фазу відпочинку серцевого м'яза) і є одним з факторів згортання крові [4].

Магній бере участь у багатьох фізіологічних процесах, що забезпечують нормальну життєдіяльність організму: в синтезі ферментів (АТФ, АДФ, креатинкінази, гексокінази тощо), прямій активації ферментів, регулювання функції клітинної мембрани (стабілізація клітинних мембран, клітинна адгезія, трансмембранний потік електролітів), антагонізм з кальцієм (м'язове скорочення/розслаблення, вивільнення нейромедіаторів, збудливість спеціалізованої провідної системи серця), в пластичних процесах (синтез і катаболізм білка, обмін нуклеїнових кислот і ліпідів, мітохондрій). Концентрація магнію в організмі знижується під впливом різних факторів: умови життя і харчування, вік, фізичні навантаження, фізіологічні (вагітність, лактація) і патологічні стани (захворювання внутрішніх органів - серцево-судинної та сечовидільної системи, органів травлення, ендокринних залоз, хронічний алкоголізм) [6].

Кремній відноситься до числа життєво важливих елементів та займає друге після кисню місце за поширеністю в земній корі, що становить від 27,7 до 29,5 мас. %. Не меншу роль відіграє кремній в живому рослинному світі. У більшій чи меншій кількості кремній міститься в листі, гілках, стовбурах, корінні і плодах всіх видів рослин [3]. Є докази того, що кремній здатний знижувати загальний рівень холестерину VLDL і холестерину LDL, а також істотно пригнічувати процес атеросклерозу, викликаний високим вмістом в їжі холестерину [1].

Вміст важких металів в досліджуваних об'єктах знаходився в межах гранично допустимих концентрацій для лікарської рослинної сировини та відповідав вимогам ДФУ [2].

Висновки

Таким чином, Австралія є батьківщиною евкаліпта, проте такі види як *Eucalyptus camaldulensis* і *Eucalyptus globulus* ростуть у Намібії та мають промислове, економічне та медичне значення. Ефірну олію евкаліпта широко застосовують при лікуванні багатьох захворювань [4]. Методом атомно-абсорбційної спектроскопії проведено вивчення мінерального складу листків *Eucalyptus camaldulensis* і *Eucalyptus globulus*, встановлено наявність 23 макро- та мікроелементів. Отримані експериментальні дані можуть бути використані для прогнозування і планування наступних фармакологічних досліджень екстрактів *Eucalyptus camaldulensis* і *Eucalyptus globulus*. Різноманітний елементний склад *Eucalyptus camaldulensis* і *Eucalyptus globulus* вказує на цінність лікарської рослинної сировини.

Література

1. Вапиров В. В., Феоктистов В. М., Венкович А. А., Вапирова Н. В. К вопросу о поведении кремния в природе и его биологической роли. Ученые записки Петрозаводского государственного университета. 2017. С. 95-102
2. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с
3. Матковский П., Яруллин Р. Кремний в мире человека. The Chemical Journal. 2011. С.36-39
4. Старченко Г. Ю., Грицик А. Р. Дослідження елементного складу трави вересу звичайного (*Calluna vulgaris* L. (Hull.). *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : мат. VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 10-11 листоп. 2016 р. Т., 2016. С. 40
5. Тернинко І.І., Онищенко У.С. Дослідження елементного складу сировини мальви лісової в порівнянні з ґрунтом. Український медичний альманах, 2011, Том 14, № 4. С. 168-169
6. Трисветова Е.Л. Магний в клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012;8(40). С. 545-553
7. Antonio C. Ferraz filho, Blas Mola-Yudego, José R. Gonzálezolabarria and José Roberto S. Scolforo. Thinning regimes and initial spacing for Eucalyptus plantations in Brazil. Anais da Academia Brasileira de Ciências. 2018. 90(1): 255-265
8. Bachir Raho Ghalem and Benali Mohamed. Antibacterial activity of leaf essential oils of Eucalyptus globulus and Eucalyptus camaldulensis. African Journal of Pharmacy and Pharmacology. Vol. 2(10). 2008. pp. 211-215
9. Mehani Mouna, Ladjel Segni. Biological Activity of Essential Oil of Eucalyptus Camendulensis on Some Fungi and Bacteria. Int. Journal of Engineering Research and Applications ISSN : 2248-9622, Vol. 4, Issue 7 (Version 4), July 2014, pp.71-73
10. Moure A, Cruz JM, Franco D, Dom-Inguez JM, Sineiro J, et al. (2001) Natural antioxidants from residual sources. Food Chem 72: 145–171.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТИМОПТИНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Сулейманов С.Ф.

Бухарский государственный медицинский институт, г. Бухара, Узбекистан

Хронический панкреатит (ХП) относится к числу наиболее сложных заболеваний пищеварительной системы, что объясняется многообразием этиологических факторов, сложностью патогенеза, трудностями диагностики и недостаточной эффективностью лечения. ХП характеризуется персистирующим хроническим воспалением с преобладанием в инфильтратах мононуклеарных клеток, развитием участков фиброза и прогрессирующими признаками экзо- и эндокринной недостаточности [1, 12-14].

В настоящее время широко изучается роль медиаторов воспаления в повреждении поджелудочной железы (ПЖ), выделена роль нарушений иммунного и цитокинового статуса при заболеваниях внутренних органов. Последнее десятилетие ознаменовалось ростом исследований о нарушениях иммунного и цитокинового статуса при заболеваниях ПЖ [9, 12–14].

Известно, что ряд факторов, к которым относятся сдвиги внешней среды обитания, технологий пищевой индустрии, стиля жизни и распространение «западного питания», являются причиной роста заболеваний ПЖ [2, 4].

За последние 30 лет продемонстрирована тенденция к неуклонному возрастанию заболеваемости ХП более чем в 2 раза во всем мире. ХП по распространенности, росту заболеваемости и причине инвалидизации является важной социально-экономической проблемой современной медицины [2-6].

В структуре заболеваний органов пищеварения ХП составляет 8 – 9%, а в общей клинической практике – 0,2 – 0,6% и является причиной временной нетрудоспособности, высокой смертности больных наиболее трудоспособного возраста [2, 5, 6, 11, 12].

Расстройства в иммунной системе могут привести к воспалительным процессам в ПЖ. Это могут быть аллергические реакции, иммунные сдвиги в иммунной системе и ответ организма больных ХП на микроорганизмы бактериальной природы [3, 7, 12, 13, 16]

Цель работы - изучение параметров иммунной системы и проведение иммунокорригирующего лечения с помощью тимоптина у больных ХП.

Материал и методы. Обследованы 36 больных (33-65 лет) с диагнозом ХП. Больные проходили лечение в отделении терапии Бухарского областного многопрофильного медицинского центра. Постановку диагноза осуществляли на основании жалоб, анамнеза заболевания, объективного и лабораторного обследования, инструментальных данных: УЗИ, ФГДС, обзорной рентгенографии органов брюшной полости. Пациенты не имели других заболеваний пищеварения, почечных и значимых сопутствующих заболеваний, а также сахарного диабета.

Контрольная группа доноров состояла из 32 практически здоровых лиц (25–55 лет).

Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (СИ) классов А, М и G определяли радиальной иммунодиффузией по G. Mancini [11].

Параметры клеточного иммунитета (Т-лимфоциты и его субпопуляции, В-лимфоциты) идентифицировали с помощью моноклональных антител (ООО «Сорбент-Сервис», Россия) [8].

Количественная оценка уровней TNF α , IL-6, IL-4 в сыворотке крови проводилась с помощью набора реагентов ProCon (ООО "Протеиновый контур", г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Иммунокорректирующая терапия была проведена у 15 больных. В качестве иммунопрепарата использовали тимоптин (Узбекистан) 0,8 – 1,0 мг на курс лечения (доза 100 мкг/в день в течение 8 - 10 дней).

Следует отметить, что препарат тимоптин (НИИ Лекарственных растений АН РУз., Узбекистан) содержит комплекс полипептидов из вилочковой железы млекопитающих животных. Лиофилизированный порошок белого либо белого с желтоватым оттенком цвета. Тимоптин выпускают в виде лиофилизированного порошка по 100 мкг (0,0001 г) в герметически укупоренных стеклянных флаконах

Показатели иммунитета изучали дважды: до - и спустя 1 мес. после лечения.

Все пациенты подписывали информированное согласие на обследование. Больные, соответствующие критериям отбора, имели заболевание в период обострения.

В работе со здоровыми и больными ХП соблюдали этические принципы, провозглашенные в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaracion of Helsinki, 1964).

Статистическую обработку полученных данных проводили на компьютере Pentium-IV с использованием программы Exel Statistica (версия 6,0) для Windows. Достоверность различий при сравнении средних значений определяли по критерию *t* Стьюдента. Данные представлены в виде $M \pm m$. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждения. У больных ХП был определен иммунодефицит со стороны Т-клеточного компонента иммунного ответа: 0,7-кратная супрессия общего пула лимфоцитов – Т(СD3) – $35,3 \pm 2,6\%$ по сравнению с контрольной группой здоровых лиц – $52,4 \pm 1,8\%$ ($p < 0,001$); 0,8-кратное уменьшение Т(СD3)–клеток ($p < 0,05$) в их абсолютном выражении.

Также выявили подавление субпопуляций Т-лимфоцитов, обладающих хелперно-супрессорной функцией, – Тх (СD4) - $29,5 \pm 1,1\%$ ($p < 0,001$) и $341,8 \pm 32,1$ клеток/1мкл крови ($p < 0,001$) (в контроле $36,5 \pm 0,7\%$ и $616,4 \pm 44,3$ клеток/1 мкл крови соответственно), содержание Тс(СD8) – $13,8 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$) и $127,3 \pm 9,8$ клеток/1мкл крови ($p < 0,01$).

Со стороны В(СD19)-клеточного звена, напротив, наблюдали тенденцию в увеличении как относительного параметра – $20,6 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$), что было в 1,4 раза выше указанных значений контрольной группы, так и абсолютного –

1,7-кратное возрастание - $385,8 \pm 33,4$ клеток/1 мкл крови (в контроле - $230,1 \pm 26,7$ клеток/1 мкл крови).

Существенная активация В-клеточного компонента иммунной системы на фоне иммуносупрессии Т-клеток при ХП отражалась на спектре СИ.

Так, например, можно выделить увеличение синтеза IgA до значений $3,97 \pm 0,41$ г/л ($p < 0,05$), что, по-видимому, было отражением иммунологической перестройки организма больных ХП в ответ на ферментативную интоксикацию организма.

Было продемонстрировано достоверно высокое содержание - IgG до $22,42 \pm 0,75$ г/л ($p < 0,001$) (в контроле $15,9 \pm 0,94$ г/л). Концентрация IgM была в пределах нормы $1,7 \pm 0,2$ г/л ($p > 0,05$).

Под влиянием консервативного лечения не происходило восстановления Т (CD3)-клеток и его субпопуляционного профиля. Одновременно с этим, была выявлена тенденция в снижении СИ двух классов - IgA и IgG.

Анализ спектра цитокинов показал, что у больных ХП в период обострения заметно повышались значения провоспалительных цитокинов: TNF α до $202,6 \pm 22,3$ пкг/мл (в норме - $24,5 \pm 5,1$ пкг/мл; $p < 0,001$), а IL-6 был увеличен в 6 раз ($317,4 \pm 53,5$ пкг/мл и $47,8 \pm 11,2$ пкг/мл соответственно при $p < 0,001$). Уровень противовоспалительного цитокина IL-4 у возрос в 4,3 раза по сравнению с нормой, что нашло свое статистическое подтверждение ($157,5 \pm 36,7$ пкг/мл и $32,6 \pm 14,3$ пкг/мл соответственно; $p < 0,001$).

Резюмируя вышеприведенное, мы можем констатировать, что у больных ХП выявлялся иммунодефицит, который был по своей природе вторичным.

Для устранения выявленного расстройства мы использовали тимоптин, который был использован в сочетании с традиционной терапией (антиферментные средства, спазмолитики, антибактериальные препараты и др.).

Иммунокорректирующая терапия приводила к увеличению как относительных - $54,7 \pm 3,2\%$, так и в абсолютных значений Т(CD3)-лимфоцитов - $992,3 \pm 64,8$ клеток/1 мкл. Параллельно наблюдали повышение и стабилизацию Тх(CD4) и Тс(CD8). При этом иммунорегуляторный индекс составил 2,2.

Концентрация IgA умеренно понижалась в процессе лечения. У больных ХП мы отметили увеличение продукции IgM до $2,23 \pm 0,2$ г/л и IgG до $23,7 \pm 1,62$ г/л через 1 месяц после лечения, однако, следует отметить, что и в период ремиссии уровень IgG был высоким, что, вероятно, было обусловлено тяжестью, продолжительностью и хронизацией патологического процесса, а также снижением репаративных процессов в ПЖ.

При проведении традиционного лечения у больных ХП отмечалось умеренное снижение уровней TNF α , IL-6 ($p > 0,05$; по сравнению с данными до лечения) и слабое возрастание IL-4 до $172,3 \pm 41,1$ пкг/мл.

Под влиянием иммунокорректирующей терапии, проведенной на фоне традиционного лечения, у больных ХП было выявлено заметное уменьшение провоспалительных цитокинов: TNF α до $118,4 \pm 29,1$ пкг/мл, IL-6 до $133,6 \pm$

51,8 пкг/мл. Кроме этого, наблюдали уменьшение продукции противовоспалительного цитокина IL-4 $95,2 \pm 27,4$ пкг/мл.

Мингазова С.К. (2014) установила, что высокие показатели провоспалительных цитокинов у больных с часто рецидивирующим ХП определяли высокую активность заболевания и, вероятно, определяли персистирующее течение. Это подтверждалось наличием прямой корреляционной связи IL-1 β с болевым синдромом [6].

Кроме этого, Мингазова С.К. (2014) в своей работе выявила, что у больных с редко рецидивирующим ХП в период обострения также наблюдалось повышение провоспалительных цитокинов, что определяло их как маркеры воспаления в период обострения [6].

Установленные вышеотмеченным автором нарушения цитокинового звена иммунитета, соответствующие степени воспаления и его персистенции в железе, свидетельствуют о прямой связи фактора воспаления MCP-1 и G-CSF с течением ХП. Общность участия воспалительных факторов в прогрессировании заболевания характеризуется нарастанием показателей, свидетельствующих о наличии воспаления – IL-1 β , TNF- α , INF- γ .

Интерлейкины (IL) являются активаторами воспаления. IL-2, IL-6 ассоциированы с иммунным воспалением и фиброзом ПЖ. Принимая во внимание все эти механизмы активации фиброгенеза ПЖ при ХП, необходимо указать препараты, непосредственно ингибирующие процессы фиброгенеза, кроме опосредованного ингибитора кишечного эндотоксина – лактулозы [7, 15]

Эндотоксин – специфический липополисахарид, который синтезируется бактериальной мембраной грамотрицательной протеолитической флоры толстой кишки. В 95% случаев он кишечного происхождения. Повышенный синтез эндотоксина вызывает общее токсическое воздействие на организм, активировывает иммунное воспаление в тканях (ПЖ, печени и др.) через систему TNF- α , цитокины, IL-2, IL-6, что ведет к стимуляции воспаления и фибротизации паренхиматозных органов при ХП [7, 15].

Следует подчеркнуть, что полученные нами результаты вполне согласуются с работами других авторов в этом направлении исследований [3, 12, 14, 16].

Положительная картина изменений в иммунной системе в большинстве случаев сочеталась с улучшением клинического течения ХП, что выражалось в уменьшении интоксикации, снижении интенсивности болей и улучшении состояния больных.

Таким образом, у больных ХП наблюдали существенные сдвиги в функционировании большинства параметров иммунной системы: глубокая супрессия T(CD3)-лимфоцитов и его субпопуляций, напряжение гуморального иммунитета.

У больных ХП выявили тенденцию в возрастании показателей про- и противовоспалительных цитокинов, что в определенной степени характеризует патологический процесс, протекающий в ПЖ.

Сочетание традиционного лечения и тимоптина обладало эффективностью у больных ХП, так оно способствовало восстановлению и стабилизации большинства параметров иммунной системы.

Литература

1. Гребенев А.Л. Хронические панкреатиты // Рук-во по гастроэнтерол. Под. ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева. М. - 1996. – Т. 3. – С. 81–112.
2. Губергриц Н.Б. Практическая панкреатология: монография // Донецк: Изд. ДГМУ им. М. Горького, 2008. – 322 с.
3. Лазарчук Т.Б. Динаміка показників Т- і В-ланок імунітету у хворих на хронічний панкреатит у процесі лікування // Вісн. наук. досл. - 1999. - № 2. – С. 76-79.
4. Лопаткина Т.Н. Хронический панкреатит: факторы риска, прогноз и лечение // Клин. фармакол. и тер. – 2005. – № 1. – С. 21–23.
5. Маев И.В. Хронический панкреатит // Под ред. И.В.Маев, А.Н.Казюлин, Ю.А.Кучерявый. М. - 2005. – 504 с.
6. Мингазова С.К. Профиль иммуноферментов воспаления у больных хроническим панкреатитом фундаментальные исследования. – 2014. – № 4 (часть 2) – С. 310-313.
7. Сулейманов С.Ф. Иммунологические процессы как этиопатогенез хронического панкреатита // Изд-во: LAP LAMBERT Academic Publishing. Саарбрюкен. – 2015. – 56 с.
8. Филатов А.В., Бачурин П.С., Маркова Н.А. и др. Панель моноклональных антител против антигенов лимфоцитов человека // Эксп. онк. – 1989. – Т.11. – № 2. – С. 28-36.
9. Conwell D.L., Banks P.A., Sandhu B.S. et al. Validation of demographics, etiology, and risk factors for chronic pancreatitis in the USA: a report of the North American Pancreas Study (NAPS) group // Digestive Diseases and Sciences. – 2017. – Vol. 62. – №. 8, – P. 2133–2140.
10. Habtezion A., Algul H. Immune modulation in acute and chronic pancreatitis // Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base. – 2016. DOI: 10.3998/panc.2016.30
11. Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // Immunochemistry. – 1965. – Vol. 3. – № 2. – P. 235-54.
12. Manohar M., Verma A.K., Venkateshaiah S.U. et al. Immunological Responses Involved In Promoting Acute and Chronic Pancreatitis // J Clin Immunol Res. – 2017. – Vol. 1. – P. 1–8.
13. Nair R.J., Lawler L., Miller M.R. Chronic Pancreatitis // Am Fam Physician. – 2007. – Vol. 76. – № 11. – P.1679–1688.
14. Schmitz-Winnenthal H., Pietsch D.H., Schimmack S. et al. Chronic pancreatitis is associated with disease-specific regulatory T-cell responses // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138. № 3. – P. 1178-1188.
15. Suleymanov S.F. Using immucorrection therapy in patients with chronic pancreatitis // European Science Review. – Vienna, Austria. – 2016. - № 7-8. - P. 141-142.
16. Watanabe T., Kudo M., Strober W. Immunopathogenesis of pancreatitis // Mucosal Immunology. – 2017. – Vol. 10. – № 2. – P. 283–298.

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.

Суяров А.А., Хатамов Х. М., Киреев В.В., Мухтаров Ш.М.
Институт Иммунологии и геномики человека АН РУз, Ташкент,
Узбекистан

Среди аллергических заболеваний бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных заболеваний. Исследования последних лет показывают, что от 4 до 10 % (около 300 млн. человек) населения планеты страдают бронхиальной астмой различной степени тяжести. Среди детей этот процент повышается до 10% [2, 3].

Методы лечения, появившиеся в 21 веке, позволяют добиться такого уровня контроля над бронхиальной астмой, которого и не могли представить себе врачи до 1960 гг. Само понятие контроля над бронхиальной астмой было сформулировано только в последние 15-20 лет. Несмотря на четкое определение болезни, достаточно яркие симптомы и большие возможности методов исследования, бронхиальную астму часто диагностируют как различные формы бронхита и, как следствие этого, неэффективно и неадекватно лечат курсами антибиотиков и противокашлевых препаратов. У 3 из 5 больных бронхиальную астму диагностируют на поздних стадиях болезни.

В дальнем зарубежье широко (70%) распространены легкие атопические формы БА, а доля БА средней и тяжелой степеней составляет 30% [10]. В странах СНГ наблюдается рост количества больных, страдающих БА с тяжелым персистирующим течением (3 и 4 степени). В частности, в Российской Федерации доля таких больных составляет 71,4% [7]. В Узбекистане доля легких степеней БА составляет не более 20% из общего количества больных, а средней и тяжелой степеней – 80% [5].

Быстрый рост темпа заболеваемости, а также необходимости частого лечения приводят к снижению производительности труда у больных с БА. Расходы на лечение в настоящее время составляют значительные суммы [1, 2].

Во время обострения БА клеточная иммунная система чрезмерно активизируется и в таких условиях следует подавлять её активность. Для этого в настоящее время, при средней и тяжелой степенях БА в качестве базисного метода лечения применяются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) [8]. Но ИГКС при тяжелых стадиях БА не всегда позволяют контролировать состояние больных. В условиях часто повторяющихся приступов астмы в тяжелых степенях БА обычно, как вынужденная мера, глюкокортикостероиды (ГКС) вводятся внутривенно в достаточно больших дозах. Однако их применение приводит к развитию целого ряда побочных осложнений. В связи с этим необходимо найти способы применения у больных малых количеств ГКС в первые дни болезни во время тяжелого обострения БА, разработать эффективные, безопасные методы лечения БА и широко внедрить их в клиническую практику [9].

Целью нашего исследования стало изучение эффективности применения малых доз дексаметазона, вводимого в ретростермальную область и отдаленных результатов лечения БА.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 120 больных БА III и IV степеней в возрасте от 18 до 70 лет, обратившихся в нашу клинику за стационарным лечением. 1-ую группу с III степенью БА составили 45 больных, а 2-ую группу больных составили 75 человек. Продолжительность заболевания у больных была от 1 года до 30 лет. Из этих больных 85 (70,1%) составили женщины и 35 (29,9%) – мужчины. Для постановки диагноза «Бронхиальная астма» использовали классификацию Global Initiative for Asthma (GINA), рекомендованную Всемирной организацией здравоохранения и Национальным институтом сердца, легких и крови США (1993г.) и пересмотренную в 2002г. и 2006г., использовали также классификацию, составленную А.Д. Адо и П.К. Булатовым (1979г.), расширенную и дополненную Г.Б. Федосеевым (1982г.).

Для проведения ретростеральной гормонотерапии больного укладывают на спину, ему под плечи подкладывают валик, голову оттягивают назад и в сторону. Область яремной ямки и передняя область шеи обрабатываются по схеме спирт-йод-спирт. Прокол делается под местной анестезией 0,25% раствором новокаина по средней линии шеи в области яремной ямки на 1 см выше грудины, длинной иглой, изогнутой под углом в 90°, которая держится перпендикулярно к поверхности кожи, послойно прокалываются подкожные слои и продолжают надавливать на поршень шприца. Иглу наряду с прокалыванием еще и несколько поворачивают. Это продолжается до тех пор, пока игла не оказывается расположенной параллельно грудины. После попадания иглы в ретростермальную область, поршень оттягивается, и затем по схеме вводится разовая доза дексаметазона [10].

Таблица

Дозировка и схема применения дексаметазона при лечении БА ТГТ (1 группа) и методом РГТ (2 группа).

| Ступени БА | III | | IV | |
|---------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | 1 группа (20 больных) | 2 группа (25 больных) | 1 группа (25 больных) | 2 группа (50 больных) |
| Дни | Затраченная доза ГКС | | | |
| 1 | 12 мг | 4 мг | 16 мг | 8 мг |
| 2 | 8 мг | 4 мг | 12 мг | 4 мг |
| 3 | 4 мг | - | 8 мг | 4 мг |
| 4 | 4 мг | - | 4 мг | - |
| 5 | - | - | 2 мг | - |
| Всего израсходовано | 28 мг | 8 мг | 42 мг | 16 мг |

Больным, поступившим в клинику, лечение проводилось двумя методами. Больным 1-й группы (45 больных), получавшим лечение традиционной гормонотерапией (ТГТ) дексаметазон вводили внутривенно в следующих дозах: с III степенью болезни: 1 день – 12 мг, 2 день – 8 мг, 3 день – 4 мг, 4 день – 4 мг; с IV степенью болезни: 1 день – 16 мг, 2 день – 12 мг, 3 день – 8 мг, 4 день – 4 мг, 5 день – 2 мг. Данная дозировка использована исходя из общего состояния больного.

Больным 2-й группы (75 больных), лечившимся методом ретростеральной гормонотерапии (РГТ), препарат дексаметазон вводили в ретростеральную область в следующих дозах: с III степенью болезни: 1 день – 4 мг, 2 день – 4 мг; с IV степенью болезни: 1 день – 8 мг, 2 день – 4 мг, 3 день – 4 мг (табл. 1).

В процессе лечения больных обоими методами ИГКС назначали исходя из степени БА.

Результаты и их обсуждение. Во время лечения у больных 1-й группы с III степенью заболевания приступы останавливались, уже со 2 дня, у больных с IV степенью – с 3 дня, во 2-й группе у больных с III степенью БА – с 1 дня, с IV степенью – со 2 дня. Остальные клинические признаки болезни (кашель, выделение мокроты, улучшение сна, аускультативные признаки легких и др.) у больных 2-й группы нормализовались раньше, чем у больных 1-й группы. Разница в результатах лечения обоими методами более ярко отразилась в показателях пикфлоуметрии. Показатель пикфлоуметрии у больных 1-й группы, лечившихся традиционным методом с III степенью заболевания к 8-10 дню повысился до 85%, а во 2-й группе больных с III степенью БА такой показатель был достигнут на 6-8 день. У больных 1-й группы с IV степенью БА к 8-10 дню показатель пикфлоуметрии повысился, в среднем до 75%, а в 2-й группе больных с IV степенью, лечившихся методом РГТ, повышение данного показателя до 75% наблюдалось к 6-8 дню.

Таким образом, сравнение эффективности методов РГТ и ТГТ при лечении больных БА среднетяжелой и тяжелой степеней показало, что при применении метода РГТ во время обострения астмы удается в более короткие сроки устранять клинические признаки болезни.

В процессе лечения каких-либо побочных эффектов после применения ретростеральной гормонотерапии мы не наблюдали. Не отмечалось также и явлений, обусловленных побочным действием дексаметазона (стрии, гипертензия, кушингоидизм).

Вывод

У больных, страдающих БА III и IV степеней, использование метода РГТ с первых дней комплексного лечения во время обострения болезни и с применением малых доз ГКС, действующих на очаг воспаления, дает хороший результат. При применении данного метода, в силу целенаправленного действия препарата на очаги воспаления, выздоровление больных ускоряется и в несколько раз уменьшаются общие расходы на лечение, сокращаются сроки пребывания в стационаре.

Литература

1. Алимов Э.Л., Суюнов Н.Д., Зайнутдинов Х.С. Прогноз потребления лекарственных препаратов при лечении бронхиальной астмы. // Фармацевтический журнал. – 2005. – №1. – С.8-10.
2. Ленская Л.Г., Огородова Л.М., Малаховская М.В., Каракулова Е.В., Кавалева Е.В. Фармакоэкономический и фармако-эпидемиологический анализ лечения бронхиальной астмы. // Росс. мед. журнал. -2004. -№5. -С. 37-40.
3. Назаров А.А., Назаров Ж.А., Дустбабаева Н.Д. Новые игроки в патогенезе астмы. //Тез. VI-Республиканской научно-практ. конф. -Ташкент, 2011.-С. 3-5.
4. Суяров А.А. Взаимосвязь иммунологических нарушений при бронхитах и ОРВИ и их иммунокоррекция чередой: Автореф.дисс...канд.мед.наук. – Т., 2006. – 25с.
5. Убайдуллаев А.М.. Нафас органлари касалликлари. /Ташкент, Шарк, 2004. – 383с.
6. Черняк Б.А., Воржева И.И. Агонисты beta 2-адренергических рецепторов в терапии бронхиальной астмы: вопросы эффективности и безопасности. //Consilium Medicum.-2006. - Т.8- №10. – С.55-58.
7. Чучалин А.Г. Пульмонология. Национальное руководство. 2009. – 960 с.
8. Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология. Национальное рук.-во. Москва. ГЕОТАР-Медиа, 2009.-650 с.
9. Хатамов Х.М. Состояние тимуса, иммунофенотипов лимфоцита и эффективность ретростеральной гормонотерапии при бронхиальной астме. Автореф. дис.. канд.мед.наук. - Ташкент, 2010. -22 с.
10. Хатамов Х.М., Жапоров О.К. Патент РУз №IAP 03761. Использование метода ретростеральной гормонотерапии при лечении больных бронхиальной астмой III и IV степени. //Расмий ахборотнома. -2008. - №9(89). --С. 59-60.
11. Lin L., Jarjour N.N., Busse W.W., Kelly E.A. Enhanced generation of helper T type 1 and 2 chemokines in allergen-induced asthma. //Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. --Vol.170, №9. -P.1034.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ И АНАЛИТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Торохтин А.М.

Ужгородский национальный университет, г. Ужгород, Украина

Фармакотерапия, – как один из основных способов, в классическом понимании, лечебного воздействия на биологическую систему, – то есть на организм, – объединяет влияние фармакологическими препаратами (лекарственными веществами) на этиологические, патогенетические факторы, симптоматические проявления, а также, при необходимости, выполняет заместительную-терапевтическую функцию, или, при известной ‘угрозе-опасности’, может служить и средством профилактики (некоторых состояний и заболеваний). Используя существующие фармакологические средства и учитывая известные положения фармакодинамики и фармакокинетики, – достижимым является определённый функционально-компенсаторный результат у конкретного пациента при конкретных патофизиологических обстоятельствах, но, при обязательной достаточности конкретных компенсаторно-адаптационных ресурсов. Рассмотрение фармакотерапии, как средства, оказывающего лечебно-корректирующее влияние, – предполагается чёткое определение стратегической и тактических целей этого вспоможения. Применяемые методы терапевтического влияния предполагают предварительный рекогносцировочный и промежуточный тактико-стратегический выводы о характере необходимого (фармакологического и/или физического) воздействия [1]. Выводы основываются на тщательном анализе текущего моментального состояния пациента и необходимо предусматривают/-предполагают последующее перманентное динамическое сопровождение наблюдением, как локальных ответных реакций поражённой системы, так и общего компенсаторно-функционального состояния организма во всём диапазоне патофизиологических проявлений с определением моментально требуемой и отсроченной, предполагаемой в перспективе, перманентной или эпизодической sustentационной коррекции. Однако, используемые методологические подходы оценки состояния, применяемые ныне медицинским персоналом, и средства анализа не в полной мере позволяют реализовать имеющийся мощный потенциал применяемых лечебных средств как в силу полиморфности клинических проявлений при имеющихся патофизиологических сдвигах, так и в результате неизбежной объективной отсроченности проявления ожидаемого клинического эффекта. Свою отрицательную ‘лепту’ вносит именно латентный период, необходимый для реализации ответной реакции, даже при соответствии применённого средства показаниям и клинической ситуации, как и при безусловном наличии необходимого энергетического, пластического и адаптационно-компенсаторного ресурсов у конкретного пациента. В этой ситуации подспорьем для оптимальной мобилизации ответной реакции могла бы служить вычислительная техника быстро (практически моментально) и с высокой

степенью точности решающая прикладные задачи оценки клинического состояния, позволяя осуществить выбор необходимого фармакологического препарата и определяя его оптимальные дозы, способ применения и периодичность применения. Использование современного программного обеспечения и современной вычислительной техники – уже и так позволяет в определённой мере улучшать общие результаты терапии, основываясь: как на уменьшении инвазивности текущей диагностики фактического ('real-time') состояния, то есть давая необходимую функционально-диагностическую информацию в конкретный момент времени, так и динамично отслеживая комплексные изменения клинических сдвигов, обусловленных индивидуальностью реагирования и особенностями патогенных и патогенетических составных, вызвавших и обусловивших функциональные отклонения, отображая конкретную динамику изменения реактивности конкретного организма (вызванную особенностями патологически-порочных замыканий и сбоев внутренней взаимо-регуляции). Однако, необходимая для математического решения конкретность формулировки клинических задач, в силу недостаточной 'измеримости' большинства клинических проявлений не позволяет в полной мере получить необходимую точность решения.

Указанное актуализирует разработку и внедрение некоей универсальной 'медицинской метрической системы', позволяющей однозначно отражать состояние пациента. Таким инструментом адекватно может выступить методология аналитической медицины [2, 3], основанная на аксиоматике, компромиссно устанавливающая взаимосвязь биологических категорий и математических принципов рассмотрения элементов, составляющих множества биологических состояний [8, 10].

Цель и задачи. Определить задачи фармакотерапии в аспекте аксиоматики аналитической медицины, предложив методологию оценки клинко-функционального состояния пациента, основанную на протосимптоматическом представлении организма, как единого целого, формализовать систематизацию клинических состояний с невербальным представлением диагноза [9], являющего собой ключ к унификации клинических состояний, объединённых идентичностью присутствующего у них механизма патогенеза и, следовательно, унитарной, по необходимым средствам, коррекции, что оптимизирует выбор и обеспечивает эффективное применение фармакологических воздействий, реализующих своё действие посредством нормализация функционального состояния реакционно квазииндифферентных соединений – являющих собой принципиальную причину любой дисфункции.

Материалы и методы. Применён методологический принцип аналитической медицины [7], рассматривающий организм – биологическую систему, как множество взаимосвязанных элементов математико-биологической природы – протосимптомов, своим соотношением, взаимодействием, взаимосвязью и взаимозависимостью, образующих фундаментальную модель этой системы [2, 3], анализ функционирования которой можно осуществлять обобщая и рассматривая произвольное их количество. Методы формализации

дезинтеграции составных элементов [5], способы строго математической формулировки решаемых задач, и трактовки получаемых результатов.

Результаты и их обсуждения. Рассматривая методологические возможности аналитической медицины установлено ряд важных особенностей позволяющих оптимизировать фармакотерапевтическое влияние на клиническое состояние. Раскрывая механизмы фармакотерапевтического влияния исходя из аксиоматических принципов [6, 10], следует отметить, что анализ, основанный на рассмотрении элементарной категории, определяемой, как протосимптом – является весьма ‘продуктивным’. Протосимптом, представляя некий элементарный единичный элемент и представляя некую ‘неделимую’ реакцию и/или функцию, представленную во множестве таких же соизмеримо-единичных элементов – позволяет моделировать любое клиническое состояние. Особенностью такого элемента – протосимптома – является не его природа, но элементарность – не предполагающая наличие более простых слагаемых. Такой подход решает несколько условных проблем, а именно: любое цельное клиническое явление может быть само по себе представлено как протосимптом, к которому применимы все аналитические ‘операции’ и, вместе с тем, возможно и более детальное изучение явления, рассматривая этот протосимптом, как сложение/аддицию более простых элементов. Такое диалектическое членение/дизинтеграция явления в конечном счёте приводит к некоторому уровню максимально дробления, которое либо удовлетворяет степень точности решаемой задачи, либо ограничено уровнем доступной технической оснащённости – ‘зрячести/разрешимости’ и/или конкретным уровнем знаний. Приняв такой аксиоматический принцип – рассмотрение организма как единой ‘неделимой’ системы предоставляет возможность: детализируя одни составные и их функциональные характеристики удовлетворяться обобщённостью рассмотрения иных функционально-структурных построений – не нарушая ни общей целостности, ни присутствующих взаимозависимостей.

Не менее важным является аксиоматическое приятие глобального множества возможных клинических событий [6, 10] – абстрактного объема содержащего все возможные/вероятные сочетания всех присутствующих первоэлементов – протосимптомов. Именно такой методологический ход позволяет охватить все возможные варианты сочетаний протосимптомов в клинических явлениях вне зависимости от ‘степени’ их присутствия и реальной встречаемости. Именно с математической точки зрения такой подход является исчерпывающим вариантом описания любого множества, включающего даже ‘пустое’ множество $[\emptyset]$. Важность наполнения множества клинических событий пустым элементом обусловлена необходимостью и, как результат, возможностью выполнения любой логической операции, не препятствуя и не ограничивая полноту описания осуществляемых/реализуемых математических взаимодействий. Глобальное метрическое пространство клинических событий предоставляет место/объём в котором реализуемо любое вероятностно

предполагаемое событие, а, следовательно, выразима и любая клиническая задача, допустима и полноценная прикладная трактовка получаемого решения.

Определив пространство событий в котором реализуются все возможные преобразования необходимо установить структуру элементов и их соответствие определённым математическим понятиям и категориям, представляющим реальные биологические объекты. В этом плане определены две принципиальные категории объективных элементов – первая: реальные вещества и вторая: реакции, которые им свойственны. Первые – то есть объективные элементы являются веществом [химические соединения и сложные химические структуры], которые представимы количественно и качественно некоторыми метрическими параметрами, вторые – являются, в некоторой степени, производными первых, а именно: они фиксируют/отражают ход реально-фиксируемых изменений, которые могут происходить с этими объектами [реальные изменения реальных объектов]. Формально: первые представляют объект, а вторые – видоизменения характеристик качества этих объектов. Тем не менее и первые и вторые объективно выразимы и выражаются протосимптомами.

Раскрывая последовательность формирования взаимоотношений между категориями и процессами, наблюдаемыми в биологических объектах, необходимо остановиться и ещё на одном аксиоматическом положении. Эта аксиома обобщает общепринятые воззрения касательно наблюдаемых биохимических и функционально-физиологических реакций. Речь идёт исключительно о порядке систематизации явлений и определяется она именно их функциональным содержанием. Отметим, что для биологических объектов определяющим является акт регулирования скорости протекания процессов, обеспечивающих жизнеподдержание, какой бы окончательный характер это регулирование не носило и чем бы оно смыслово не наполнялось. Речь идёт собственно о взаимопревращениях веществ внутри биологической системы (то есть о метаболизации соединений в широком смысле этого понятия). Общепринятой является современная трактовка ‘процессинга’ реакционных превращений предполагающая обязательное наличие веществ – биологических катализаторов – энзимов. Однако, существуют ряд соединений, которые по своей природе не являются энзимами, но функциональность которых (свойство способствовать реализации неких иных процессов) – является полным их аналогом, более того их функциональность описывается и подчиняется одним и теми же законами. В данном случае имеются в виду рецепторы (разных классов), которые взаимодействуют с медиаторами (или лигандами их обобщёнными аналогами). В число таких структур следует включить и транспортные комплексы, – осуществляющие активный перенос веществ внутрь или вовне – в некоторых замкнутых биологических пространствах. К этой группе соединений следует отнести и вещества способные ‘связывать’/‘депонировать’ некоторые вещества, временно предотвращая их метаболизацию и, таким образом, создавая своеобразные ‘запасы’. Принципиальным является то, что связывание соединений происходит

исключительно в силу их молекулярно-пространственной конгруэнтности. Такие соединения образуя временные (или продолжительные) связи с иными соединениями не изменяют (!) собственной структуры, – то есть не видоизменяются, но влияют на способность и характер последующих взаимопревращений веществ связавшихся/присоединившихся к ним. Такие соединения аксиоматически рассматривают, как реакционно квазииндифферентные вещества. Аналитическая медицина придаёт таким веществам особое значение в процессах жизнеобеспечения. Важно отметить, что реакционно квази-индифферентным соединениям, присуще одно очень характерное свойство – им присуща высокая конформационная вариативность (то есть склонность к пространственно-конфигурационной изменчивости молекулы). Эта лабильность конформации, не нарушая состав молекулы, – под влиянием незначительных внешних и, частично, внутренних факторов – проявляет себя широким диапазоном изменений пространственной структуры (внешней формы). Конформационной изменчивости присуща закономерная фазность. Исходное состояние конформации, формирующееся и сохраняющееся в интактном состоянии, изменяется при присоединении некоторого конгруэнтного лиганда. Происходит перераспределение внутримолекулярной энергии не только реакционно квазииндифферентного соединения, но и присоединившегося лиганда. В результате: лиганд, обретая некоторую энергию активации [активизируется], и легче претерпевает некоторые, вполне закономерные реакционные превращения, характерные для этого вещества (что суммарно расценивается как явление катализации). После реализации такого превращения (катализа) – происходит ‘отторжение’ уже видоизменённого лиганда или вещества в которое он (этот лиганд) превратился. Сам факт ‘отторжения’ сопровождается восстановлением исходной конформации реакционно квазииндифферентного вещества, – что, вновь, проявляется готовностью присоединить новую молекулу лиганда и повторить цикл. Именно эти этапы, согласно аксиоматики аналитической медицины удобно выражать гиперкомплексным числом (кватернионом), в котором реальная часть отражает материальное количество реакционно квазииндифферентного вещества, а коэффициенты при мнимых компонентах – отражают действенность/готовность к реализации соответствующей фазы каталитического превращения. Возможность формализации каталитического процесса, с трактовкой его, как многоэтапно функционирующего механизма, реализующего свою функцию за счёт вычленения реально присутствующих фаз/составных – шагов каталитического преобразования – даёт возможность проводить расчёты, определяя вероятность реализации соответствующих фаз.

Собственно механизм катализа в первом обобщённом приближении рассматривается, как трёх-этапный процесс, включающий конгруэнтное конформационно-антиподное соответствие субстрата-энзима, собственно каталитическое преобразование субстрата, и восстановление исходного состояния энзима. Как уже было отмечено, кроме энзимов к числу реакционно

квазииндифферентных соединений относят и рецепторные образования, транспортные структуры и некоторые другие вещества.

Важным моментом является вычленение/обособление в средах тканей организма – области реакционных превращений, которые рассматривают, как реакционная окрестность и/или юкстарреакционная среда. Систематизация элементов юкстарреакционной локально-гомеостатической среды позволяет проводить анализ и определять факторы, неинвазивно, локально-прицельно влияющее на реакционный процесс, определяя результат каталитического превращения и регулируя окончательную интегральную функциональную активность ткани, органа – вплоть до систем и организма в целом.

Указанные аксиоматические положения являются базисом алгоритмизированных программ в частности программного комплекса *Medical-TORA system* [1, 2, 3], предоставляя возможность динамически, квазимониторно сопровождать/наблюдать клиническое состояние пациента и, как результат, математически моделировать его состояние – высоковероятно прогнозируя и, предлагая необходимые для коррекции, новые терапевтически-фармакологические средства. Именно в этой области аналитическая медицина, как новое направление, позволяет проводить углублённый анализ, используя не только ‘a posterior’-ный аппарат выводов, но осуществлять и ‘a prior’-ный синтез выявляемых ‘real time’ данных, отражающих моментальное функциональное состояние, определяя наиболее вероятные тенденции развития клинической картины с планированием необходимых фармакотерапевтических лечебно-восстановительных и профилактических мероприятий, исходя из наличных энергетических и компенсаторных ресурсов. Именно такой подход позволяет предполагать серьёзный эффективный ‘прорыв’ в этом направлении с чётким определением стратегически достижимой цели и разработкой тактических ходов, необходимых и достаточных для достижения этапных терапевтических результатов. Рассмотрение организма человека/пациента (объекта управления), как некоторого чёткого множества протосимптомов (первоэлементов), представляющих независимые составные юкстарреакционной среды, позволяет строго прицельно направлять фармакотерапевтические влияния, учитывая, как местные эффекты, так и общую – интегративную реакцию, основанную на их взаимодействии.

Выводы

Изложенное даёт основания считать, что фармакотерапия, как наука оптимизирует свои результаты, применяя концептуальные положения ‘управляемого’ лечения [4].

Методологическая основа аналитической медицины, вычленяя протосимптом, как критериальную метрическую единицу, определяя его как строго определённую категорию-элемент биологической системы определяющий жизнеподдержание, – даёт действенный инструмент для решения прикладных фармакотерапевтических задач.

Аксиоматика аналитической медицины даёт возможность представлять пациента как объект в строго метрическом пространстве предоставляя возможность прогнозировать эффекты фармакотерапии.

Применение программного обеспечения позволяет строго контролировать состояние пациента, избегая необходимость необоснованных исследований, уменьшая нагрузку на пациента.

Применение аксиоматического аппарат позволяет находить актуальные 'точки влияния' на гомеостаз-регулирующие системы.

Влияние на параметры юкстарекционной среды (смежными коррегирующими фармакотерапевтическими и физиотерапевтическими факторами) изменяет функциональную активность реакционно квазииндифферентных соединений, уменьшает суммарную дозу фармакопрепаратов и увеличивает требуемый клинический результат.

Литература

1. Торохтін О.М. Діагностика, реабілітація, ефективність. Теоретико-практичне дослідження математичної функціонально-діагностичної n-вимірної моделі станів організму на прикладі відновного лікування інфаркту міокарда.- Ужгород: Карпати, 1999.- 206с. [ISBN 5-7757-0775-3]

2. Торохтин А.М. Аналитическая медицина (аксиомы, принципы, гипотезы). Введение в математико-аналитическое решение медицинских задач. – Ужгород: Полиграфцентр "Лира", 2014. – 168 с. [ISBN 978-617-596-149-0]

3. Торохтин А.М. Аналитическая медицина (инициация курса). – Ужгород: Полиграфцентр "Лира", 2017. – 344 с. [ISBN 978-617-596-248-0]

4. Торохтін О.М. Концепція керованого лікування – практична реалізація принципів аналітичної медицини – розрахункова корекція клінічного стану // Проблеми клінічної педіатрії. – 2018. – № 2-3 (40-41). С. 18-24.

5. Торохтін О.М. Протосимптоми – дезінтегровані симптоми – метрична основа аналітичної медицини/ О.М.Торохтін// Проблеми клінічної педіатрії. – 2018. – № 1 (39). С. 28-35.

6. Торохтин А.М. Аксиоматика аналитической медицины, как доказательная база клинической фармакологии /А.М.Торохтин //Матеріали Науково-практичної internet-конференції «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації», м. Харків, 22-23 жовтня 2019 р. / Редкол. А. А. Котвіцька та ін., – Харків, НФаУ, 2019. – с. 74-81.

7. Торохтин А.М. Клиническая фармакология и методологические принципы аналитической медицины /А.М.Торохтин // Матеріали X Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології: «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці з позицій доказової медицини» Вінниця, 7-8 листопада 2019 року – Вінниця.: Нілан-ЛТД, 2019. – с. 223-225.

8. Торохтин А.М. Аксиоматика аналитической медицины – ключ к математическому решению фармако-клинических задач /А.М.Торохтин // Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: Тези II Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю. Харків, 21 листопада 2019 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2019. – с. 352-253.

9. Торохтин А.М. **Невербальный диагноз аналитической медицины и расчётно 'уравняемое' лечение** /А.М.Торохтин //Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб" присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої, Харків, 15-16 жовтня 2019 р. / за ред. О. М. Біловола та ін., – Харків, 2019. – С. 200-201.

10. Торохтин А.М. Аналитическая медицина 'Кодекс' * Analytical medicine 'Codex'/Основные положения доклада в Исследовательском центре Георга фон Бейкеш.

ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРНЯ СОЛОДКИ ПРИ ЛЕГОЧНОЙ ФОРМЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Хазратов У.Х. ¹, Нарзиев Ш.С. ¹, Солибоева С.О.².

Бухарский Государственный медицинский институт¹

Ташкентский фармацевтический институт²

Гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) болеют в основном люди трудоспособного возраста. Это заболевание протекает тяжело, с длительным нарушением трудоспособности, в то же время отмечается снижение качества жизни больных. В развитых странах среди трудоспособного населения ГЭРБ встречается в 50-60 % случаях. Наряду с типичным течением встречаются и атипичные варианты ГЭРБ, среди которых легочная форма является особым. Из легочной формы рефлюкс индуцированная астма (РИА) встречается нередко, тем самым характеризуются своеобразным течением и клинико-инструментальной характеристикой. При развитии астматического синдрома особо важным является характер выбрасываемого рефлюксата. Под воздействием агрессивного влияния последнего развивается бронхообструктивный синдром, который сопровождается из-за освобождения из тучных клеток элементов воспаления, таких как гистамин, серотонин, брадикинин и активации иммуноглобулина Е. Последнее приводит к спазму гладкой мускулатуры бронхов, отеку слизистых оболочек дыхательных путей с дальнейшим развитием различных сосудистых реакций. В свою очередь это приводит к повреждению эндотелия легочных сосудов, тем самым развиваются нарушения функции свертывающей и антисвертывающей систем крови с дальнейшим развитием коагулопатических осложнений, нарушением функции тромбоцитарного звена, что может сопровождаться различными аневризмами легочных сосудов и геморрагическими осложнениями угрожающих жизни больного (1,5,10).

Под агрессивным действием рефлюксата в респираторной системе происходят нарушения клеточной защиты I-II-линии. Так к первой линии относятся защитные факторы слизистой полости рта и небных миндалин, ко второй – сурфактант, альвеолярные макрофаги и другие (8). В последнее время особый интерес представляет воздействие естественных природных факторов на состояние защиты слизистых оболочек верхних дыхательных путей, которые являются первыми барьерами для проникновения различных инфекций (2, 3, 7, 8). Среди них особое значение имеет небулайзеротерапия. Небулайзеротерапия - это ингаляционный способ введения лекарственных средств, с помощью ультразвука. Ультразвуковой аппарат "КСИ 03М" имеет возможность регулировать уровень лекарственной частицы и температуры лекарств от 34 до 42 С, оптимальным является 36 С. Ультразвук оказывает противовоспалительный, тепловой, спазмолитический, отхаркивающий эффект

(7). При помощи аппарата можно регулировать лекарственные частицы от 20 до 3 мкм, можно регулировать доставку лекарств от крупного бронха до альвеол. Применение растительного препарата корня солодки оказывает отхаркивающий, антидотный, противомикробный, ощелачивающий, кортикотропный, гормональный и противовоспалительный эффекты (6).

РИА является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний и носит характер неинфекционной эпидемии. РИА характеризуется ранней инвалидизацией и высокой смертностью больных вследствие развития поздних осложнений. Это обстоятельство ставит РИА в ряд социально значимых заболеваний (9).

Существующие методы лечения РИА малоэффективны и являются не достаточными. В связи с чем возникает необходимость в проведении дальнейших исследований в этом направлении в целях разработки оптимизации тактики ведения и лечения РИА.

Цель – изучить эффективность применения ультразвуковой ингаляции (небулайзеротерапии) с отваром корня солодки в комплексном лечении больных РИА в зависимости от состава рефлюксата.

Материал и методы. Под наблюдением находились 59 больных РИА, в возрасте от 30 до 60 лет. В I группе контроля (15) больные получали комплекс стандартного лечения, с исключением небулайзеротерапии отвара корня солодки. Больные II группы (23) РИА с кислым рефлюксатом и III группы РИА с щелочным рефлюксатом (21) получали небулайзеротерапию по 15 мл отвара корня солодки ультразвукового ингалятора КСИ- 03М, на курс 10 процедур. Размер частиц лекарственного препарата выбирали в зависимости от пораженного отдела бронхолегочного аппарата, учитывая данные спирографии. Больные обеих групп в качестве стандартного лечения получали ингибиторы протонной помпы (пантопразол по 40 мг 2 раза в сутки), гастрокинетики мотилиум по 1 таблетке (10 мг) 3 раза в сутки до еды, витамины, дезинтоксикационные средства по показаниям. Проведено клинические, функциональные (спирография от аппарата “Medicor” (Венгрия) и пикфлоуметрия (“Vitalograf Германия) и цитологические исследования (Наджимитдинов С.Т. 2002) препаратов отпечатков, взятых со слизистой небных миндалин и носа (3). Изучение качественной и морфофункциональной характеристики тромбоцитов проводилось по методу С.Т.Наджимитдинова (2004). Рефлюксат получали эндоскопическим путем от аппарата «Olimpus» (Япония) из слизистых оболочек трахеи и крупных бронхов, оценили их характер путем рН- метрии.

Результаты. В исследуемых группах основные жалобы больных и симптомы РИА изучались до и после комплексной терапии. У больных II группы результаты рН- метрии до лечения составили $4,6 \pm 0$, оценили как кислый рефлюксат, в III группе соответственно $8,7 \pm 0,2$ как щелочной рефлюксат ($p < 0,05$) по сравнению с показателями здоровых лиц $6,9 \pm 0,3$. В ходе проведенных исследований было установлено, что наиболее выраженная терапевтическая эффективность отмечалась в группе больных РИА с

применением небулайзеротерапии (рис 1). Так интенсивность клинических симптомов по ходу указанной комплексной терапии снизилась у пациентов РИА с кислым рефлюксатом от $11,2 \pm 0,55$ до $4,6 \pm 0,34$ (59%) ($p < 0,05$), а с РИА щелочным рефлюксатом от $11,8 \pm 0,64$ до $9,3 \pm 0,93$ (21%) баллов ($p > 0,05$). Однако в группе контроля по сравнению с результатами до лечения получены недостоверные результаты (рис.1) ($p > 0,05$). Выявленные положительные клинические эффекты у больных II группы сохранялись до 12 месяцев после комплексной терапии.

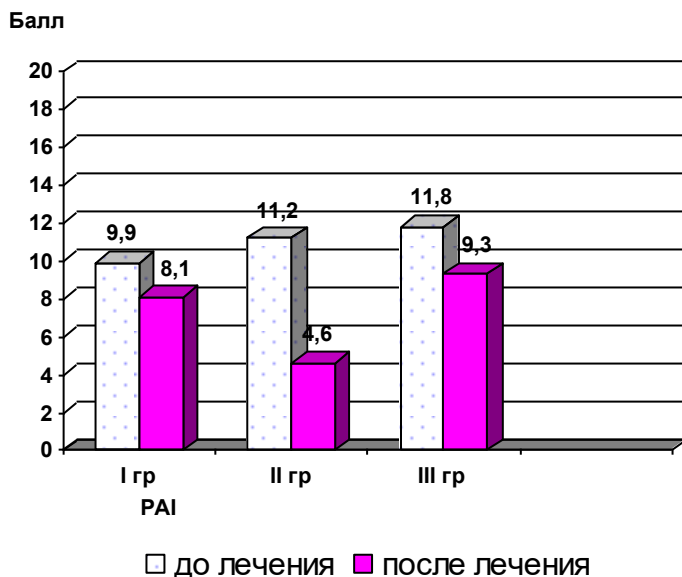


Рис.1. Динамика интенсивности клинических симптомов у больных РИА в процессе лечения (в баллах).

Следует указать, что положительные сдвиги в проявлениях ведущих клинических симптомов (приступы удушья, кашель, мокрота) были гораздо ощутимее у больных РИА с кислым рефлюксатом при применении небулайзеротерапии с отваром корня солодки, при сравнении с показателями лиц контрольной группы и РИА с щелочным рефлюксатом, что проявлялось улучшением общего состояния и самочувствия, а также улучшилось качества жизни больных.

Выявленные положительные сдвиги в клинических проявлениях РИА оказались зависимыми от компонентов комплексной терапии и от характера рефлюксата. Как видно из рисунка, только у больных II группы по завершении курса применения небулайзеротерапии с отваром корня солодки частота проявлений ведущих клинических признаков болезни по сравнению с таковыми показателями пациентов, не получавших небулайзеротерапии, снизилась соответственно на 6,6 и 2,5 баллов ($p < 0,05$). Значительные изменения показателей рН-метрии после лечения выявлены только у больных II группы, которые составили $6,6 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), что приблизилось к нормальным значениям. Таким образом, включение в комплексную терапию небулайзеротерапии с применением корня солодки повышает клиническую эффективность у больных РИА.

На наш взгляд, в случаях использования небулайзеротерапии отвара корня солодки эффект наступает от изменения среды рефлюксата, изменения характера которого в сильно щелочную сторону и усилению пенообразования приводит к улучшению отхождения мокроты, тем самым расслабляется гладкая мускулатура бронхов, снижается интоксикация организма, нормализуется дыхательная функция.

При изучении влияния комплексной терапии у больных РИА в I, II, III группах выявлена положительная динамика показателей функции внешнего дыхания (таб).

Динамика показателей функции внешнего дыхания у больных РИА в процессе лечения ($M \pm m$ %).

| Показатель | FVC | FEV 1.0 | FEV 75 | FEV 50 | FEV 25 | ПФ л/м |
|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Контроль (I) | $71,9 \pm 0,72$ $75,8 \pm 1,33$ | $74,0 \pm 0,48$ $78,4 \pm 1,0$ | $60,3 \pm 1,2$ $63,9 \pm 1,19$ | $62,2 \pm 0,92$ $68,4 \pm 1,06$ | $70,4 \pm 1,41$ $75,3 \pm 1,7$ | $308 \pm 0,93$ $319,7 \pm 3,7$ |
| РИА с кислым рефлюксатом (II) | $77,5 \pm 0,71$ $86,7 \pm 0,7^*$ | $72,4 \pm 0,40$ $98 \pm 0,39^{**}$ | $58,3 \pm 0,6$ $82 \pm 1,2^{**}$ | $63,4 \pm 0,67$ $86,8 \pm 0,72^{**}$ | $71 \pm 1,49$ $84 \pm 1,98^{**}$ | $310 \pm 1,62$ $359 \pm 2,58^{**}$ |
| РИА с щелочным рефлюксатом (III) | $73,2 \pm 1,11$ $76,7 \pm 3,3$ | $75,3 \pm 1,41$ $89,8 \pm 1,7^*$ | $59,5 \pm 0,65$ $75,5 \pm 1,98^*$ | $64,5 \pm 0,65$ $67,3 \pm 1,74^*$ | $65,9 \pm 1,5$ $78,1 \pm 1,88$ | $310 \pm 1,59$ $321 \pm 8,7^*$ |

Примечание - В числителе показатели до, в знаменателе после лечения.

* - ($p < 0,05$), ** - ($p < 0,005$) при сравнении с исходными данными.

После завершения курса комплексной терапии показатели ФВД при РИА у больных II, III группы достоверно возросли по сравнению с исходными ($p < 0,05$) (таб.). Так, показатели бронхиальной проходимости FEV 1,0, FEV 75% и FEV 50% соответственно возросли в I группе: на 4,4%, 3,6% и 6,2%; во II группе на 25,6%, 23,7% и 23,4% ($p < 0,005$); в III группе на 14,5%, 16,0% и 12,2% ($p < 0,05$). Улучшение показателей ФВД свидетельствовало о ликвидации воспалительного процесса в динамике комплексной терапии. При сравнительном исследовании ФВД между группами у больных второй группы после лечения выявлено достоверное увеличение бронхиальной проходимости на уровне мелких, средних и крупных бронхов, в III группе на уровне мелких бронхов. После лечения по сравнению данных у больных РИА, имеющих кислый рефлюксат с больными щелочным рефлюксатом увеличение показателей проходимости в мелких, средних и крупных бронхах соответственно составили на 11,1%, 7,7%, и 11,8% выше ($p < 0,05$).

После завершения курса лечения показатели пикфлоуметрии при РИА у больных II, III группы достоверно возросли по сравнению с исходными ($p < 0,05$) (таб.). Так, показатели бронхиальной проходимости соответственно

возросли во II группе на 15,8% ($p < 0,005$); в I группе 3,0% и в III группе на 3,5% ($p > 0,05$). Улучшение показателей пикфлоуметрии у больных получавших небулайзеротерапии отвара корня солодки свидетельствовало о ликвидации воспалительного процесса в динамике комплексной терапии.

Наряду с вышеизложенными клинико-функциональными изменениями отмечено что, до проведенного лечения у всех больных обеих группах на препаратах отпечатках взятых из нёбных миндалин и слизистой носа обнаружены на фоне обсеменённости в основном, кокковой флорой (*Streptococcus pneumoniae* 22%, *Streptococcus pyogenes* 33%, *Haemophilus influenzae* 5%), выявлено единичные лимфоциты, в большом количестве неактивные сегментоядерные нейтрофильные лейкоциты без признаков фагоцитарной активности.

По показателям цитологического исследования мазков со слизистой нёбных миндалин после лечения наряду с нивелированием клинических симптомов отмечали снижение обсеменённости кокковой микрофлоры у больных соответственно в I, II, III группе у 11%, 74% и 21% больных по сравнению с исходными данными. К концу лечения у больных II и III группы выявлены 3-я (8% и 16%) и 4-ая (88% и 48% больных) стадии воспаления по С.Т.Наджмитдинову, что свидетельствует об активации клеточной защитной реакции организма.

Анализ результатов тромбоцитограммы до лечения показал, что у 60% больных были начальные признаки процесса адгезии и агрегации тромбоцитов, в периферической крови их размеры были большими, активными. После проведенного лечения у больных I и III группы выявлены незначительные сдвиги показателей тромбоцитограммы, только у больных II группы отмечены значительные положительные сдвиги, которые свидетельствовали об усилении процесса дезагрегации 7 (47%) больных, характеризующиеся снижением процесса адгезии и агломерации тромбоцитов до нормы в периферической крови. Тромбоциты располагались в одиночку, становились мелкими, неактивными, что свидетельствовало о снижении процесса гиперкоагуляции и нормализации свёртывания крови.

Таким образом, применение небулайзеротерапии с отваром корня солодки при рефлюкс индуцированной астме с кислым рефлюксатом приводит к:

- улучшению клинической картины болезни;
- изменению среды рефлюсата;
- стимуляцию клеточной защиты организма;
- уменьшению микробной обсеменённости зева;
- снижению адгезии тромбоцитов, нормализации свёртывания крови;
- препятствует прогрессированию заболевания.

Литература

1. Косарев В.В., Бабанов С.А. Клиническая фармакология антиагрегантов. Российский медицинский журнал . М., -2011г. -№ 21. -С.1-5.

2. Малявин А.Г. Использование физических факторов в лечении и реабилитации больных бронхиальной астмы. // Пульмонология. - М., -2004. - № 2.– С. 47-56.
3. Наджимитдинов С.Т., Садыкова Г.А. Новый способ получения препаратов отпечатков. Методическая рекомендация. – Т., - 2003. – 6 с.
4. Садыкова Г. А., Хазратов У.Х., Асланова И. Ж. Эффективность комплексной фото- и небулайзеротерапии у больных ХОБЛ. Актуальные проблемы медицинской реабилитации и физиотерапевтические методы лечения заболеваний внутренних органов с.н.т. -Т., -2006. - С.32.
5. Хазратов У.Х., Нарзиев Ш.С. Применение небулайзеротерапии при рефлюкс индуцированной астме. Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент-2019. Стр 47-49.
6. Хатамов Х.М., Суяров А.А., Кириев В.В., Мадрахимов Ш.Р. Ўсимлик флавоноидларининг тиббиётда қўлланилиши ва алергик касалликларни даволашдаги ахамияти. Журнал теоретической и клинической медицины. -Т., -2017. - №2. -С.45-51.
7. Boy S., Dennis J.H .O. Driscoll B.R. et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers // Eur. Respir. J . -2001. -Vol. 18. - № 10.- P. 228-242.
8. Global burden of COPD: systematic review and meta analysis // Albert R. J., Anatoliy J.L., Gano A. et al. Eur. Respir. J. - 2006. - № 28. – P. 523-532.
9. Laube B.I., Janssens H.M., de Jong F.H. et al .What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies.Eur.Respir.J.2011;37 (6): 1308-1331.
10. Muman B., et al. Dispersing the Mists: An Experimental Histori of Medicine study info the quality of Volatile Inhalations. J Aerosol Med Pulm Druj Deliv. 2017 Jun; 30(3):157-163. doi: 10.1089/jamp. 2016.1357. Erub 2017 Jan 11.

ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО НАЗНАЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПЕРВИЧНОМ ЗВЕНЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Хакимова Л.Р., Лапасов С.Х.

Самаркандский государственный медицинский институт, г. Самарканд,
Республика Узбекистан

Актуальность проблемы.

Лечение больного – это одна из важных задач, которую решает врач каждый день, принимая больных. И порой ни один из них (врачей) не задумывается над процессом назначения лекарственных средств. Это делается автоматически из имеющихся знаний по тем или иным лекарствам, или по совету коллег, или по услышанной или увиденной на презентации или по телевизору рекламе препаратов различных фирм. В своей практической деятельности врачи очень редко задумываются над тем, как правильно назначать лекарственные средства и какого рода информацию следует давать пациенту. Причиной этой ситуации является то, что обучение фармакологии в медицинском вузе носило скорее теоретический, чем практический характер. При этом все учебные материалы были больше сконцентрированы на лекарственных средствах и на показаниях к применению, на побочных действиях различных лекарственных средств.

Многолетний опыт, накопленный на курсах фармакотерапии Гронингемского Университета (Нидерланды) показывает, что в клинической практике должен быть применён принцип назначения препаратов от диагноза к лекарственному средству. Знания о лекарственных средствах должны постоянно меняться. На рынке появляются всё новые и новые лекарства, увеличивается опыт применения старых. Со временем становятся всё более изученными побочные реакции и появляются новые показания и методы применения уже существующих лекарств. мировая практика показывает, что каждый врач должен знать о последних разработках в области лекарственной терапии. Например, во многих странах законодательство сочтёт врача виновным, если у пациента будет наблюдаться болезнь, которая вызвана действием лекарственного средства и действие которого врач обязан был знать и предотвратить. Отсутствие таких знаний не является смягчающим вины обстоятельством.

За последние двадцать лет стало доступным огромное разнообразие действенных, эффективных и потенциально токсичных лекарств. Эти лекарства играют большую роль в улучшении здоровья населения – принятые надлежащим образом и в надлежащий момент, и купленные им по надлежащей цене. Однако, практика показывает, что на сегодняшний день, не все работники здравоохранения владеют основными аспектами фармакотерапии. И поэтому, к сожалению, очень часто встречаются случаи нерационального назначения лекарственных средств. Вследствие этого, лечение становится неэффективным,

небезопасным, вызывает нежелательные побочные эффекты, увеличивается продолжительность болезни, наносится моральный и физический вред больному, увеличивается количество госпитализированных больных, возрастает стоимость лечения и нагрузка на персонал. Поэтому, очень важно грамотно и правильно назначать лекарственные средства. Это является, на наш взгляд, актуальной проблемой здравоохранения.

Рациональное назначение лекарственных средств.

Рациональное использование лекарственных средств (ЛС) является одним из важнейших факторов, оказывающих существенное влияние на обеспечение доступности лекарственной помощи. При этом доступ к основным лекарствам рассматривается как важная составляющая прав человека. К основным относят те ЛС, которые необходимы для удовлетворения приоритетных потребностей населения в медицинской помощи. Предполагается, что в контексте функционирующих систем здравоохранения основные лекарства должны иметься в наличии в любое время в достаточных количествах; в соответствующих лекарственных формах; гарантированного качества и с достаточной информацией; по цене, доступной для каждого пациента и для населения в целом. Реализация концепции основных лекарств предполагает гибкость и способность адаптироваться ко многим различным ситуациям; каждое государство само отвечает за то, какие именно лекарства считать основными [1, 3, 6, 15].

Ключевые вопросы политики концепции основных ЛС сводятся к следующим положениям [5, 16, 21]:

- Доступ к основным лекарствам зависит от четырех факторов – рационального выбора, доступных цен, стабильного финансирования и надежных систем здравоохранения;

- Выбор основных лекарств, желательно с учетом стандартизированных клинических руководств, является важнейшим шагом в обеспечении доступа к медицинской помощи и в содействии рациональному использованию лекарств, как специалистами здравоохранения, так и потребителями;

- Официальное утверждение концепции основных лекарств определяет приоритеты для деятельности правительства в фармацевтическом секторе в целом, и в частности – для лекарственного снабжения в государственном секторе и льготного получения лекарств в рамках системы медицинского страхования;

- Создание систематичных и прозрачных процедур для составления национального перечней основных лекарств на основе научно обоснованных руководств по терапии.

С медицинской точки зрения несоответствующее, неэффективное и экономически неэффективное использование лекарств обычно наблюдается в системах здравоохранения во всём мире, особенно в развивающихся странах. Однако различные формы несоответствующих предписаний часто остаются незамеченными теми, кто определяет решения в вопросах здравоохранения и

медицинского обслуживания. Эта проблема будет обычно привлекать внимание тех, кто принимает решения в секторе здравоохранения [1, 3, 7, 24, 30].

Потребность в пропаганде надлежащего использования лекарств в системе здравоохранения существует не только в связи с финансовыми причинами, которые в наибольшей степени волнуют организаторов здравоохранения. Рациональное использование лекарств – является существенным элементом в достижении качества медицинского обслуживания для пациентов и общества. Конечно, что это также должно стать проблемой практикующих врачей [2, 14, 30].

Рациональное использование лекарств требует того, чтобы пациенты получали лечение, соответствующее их клиническим потребностям, в дозах, которые отвечают их индивидуальным особенностям, в течение адекватного периода времени, и по самой низкой цене для них и общества [1, 3, 4, 8, 10, 12].

Эти требования будут выполнены, если соблюдается принцип назначения лекарств. Существуют следующие шаги рационального назначения лекарственных средств [2, 7, 26, 30]:

- определение проблемы пациента (или диагноза);
- определение эффективных и безопасных способов лечения (лекарственных) и (нелекарственных);
- выбор соответствующих лекарств, дозировок и продолжительности лечения;
- выписывание рецепта;
- предоставление пациентам адекватной информации;
- планирование оценки эффективности лечения.

Рациональное использование лекарств, особенно рациональное назначение должно соответствовать следующим критериям [1, 2, 11, 26]:

• *Соответствующее показание.* Решение назначить препараты полностью основано на рациональном медицинском объяснении, и на том, что лекарственная терапия – эффективна и безопасна.

• *Соответствующий препарат.* Выбор лекарств основывается на эффективности, безопасности, приемлемости и разумной стоимости.

• *Соответствующий пациент.* Противопоказания отсутствуют, и вероятность неблагоприятных (побочных) реакций минимальна, что препарат приемлем для пациента.

• *Соответствующая информация.* Пациентам необходимо предоставить уместную, точную, важную и ясную информацию относительно его или её состояния и лекарств, которые предписаны.

• *Соответствующий контроль.* Ожидаемые и неожиданные эффекты лечения должны быть соответственно мониторируемы.

Эти решения должны основываться на фактах доказательной медицины.

К сожалению, в реальном мире назначение препаратов не всегда соответствуют этим критериям, и может классифицироваться как несоответствующее или нерациональное. Нерациональное назначение может

быть расценено как «патологическое» назначение, где вышеупомянутые критерии не выполнены [4, 6, 9, 13, 24].

Сущность надлежащего использования может быть различной для пациента (препарат, который уменьшает симптомы, улучшает их самочувствие; что-то, что улучшает состояние быстро), управляющего здравоохранения (недорогое лечение, которое позволяет сэкономить деньги), фармацевта (лечение, которое позволит ему заработать деньги; лечение препаратами, имеющимися в наличии), а также производителя лекарств (лечение с использованием их продукции; лечение с использованием дорогих лекарств, приносящих прибыль компании) [8, 12, 30].

В Узбекистане существует очень много проблем по использованию лекарств. Можно привести очень много примеров неправильных назначений лекарственных средств, имеющих место в медицинской практике: множественное назначение лекарств; чрезмерное использование антибиотиков для лечения ОРИ; использование лекарств, когда не требуется лекарственная терапия, например, антибиотики для лечения вирусных инфекций верхних дыхательных путей, витамины и минеральные включения; использование препаратов с сомнительной или недоказанной эффективностью, например, использование препаратов, снижающих моторику кишечника при острой диарее; использование лекарств с неправильным режимом введения, дозировками и продолжительностью; использование излишне дорогих лекарств, например использование антибиотиков третьего поколения с широким спектром действия, вместо антибиотиков первого поколения, узкого спектра действия, показанных в конкретном случае [1, 4, 5, 8, 19].

Нерациональное использование ЛС – это использование ЛС не в соответствии с приведенным выше определением. При этом по данным ВОЗ более 50% всех ЛС назначаются или распространяются нерационально; около 50% пациентов неправильно принимают ЛС; 1/3 населения земного шара не имеет доступа к жизненно важным препаратам; каждый год миллионы детей и взрослых умирают от болезней, которые можно было бы предотвратить либо излечить с помощью эффективных и недорогих ЛС [13, 17, 28].

Существует очень много различных факторов, которые приводят к нерациональному использованию лекарств. Эти факторы можно систематизировать следующим образом: факторы, зависящие от пациентов, от врачей, от рабочего места, от системы снабжения, включая влияние промышленности, от системы регулирования, от информации по препаратам и дезинформации, и от комбинации этих факторов [2, 10, 14].

К наиболее распространенным типам нерационального использования лекарств относят: назначение ЛС вне связи с клиническими рекомендациями, основанными на доказательной медицине; назначение ЛС не в соответствии со стандартами лекарственной помощи; ненадлежащее самостоятельное использование ЛС, в том числе отпускаемых по рецепту врача; использование чрезмерного количества ЛС (полипрагмазия); избыточное использование инъекционных препаратов (при наличии пероральных лекарственных форм);

неподходящее использование антибактериальных препаратов для не бактериальных инфекций, часто в неадекватных дозах [1, 6, 10, 16, 22].

Неправильное использование лекарственных средств имеет место во всех странах, приводя к вредным последствиям для людей и расточительному расходованию ресурсов, таких как:

- Устойчивость к противомикробным препаратам. Чрезмерное использование антибиотиков усиливает устойчивость к противомикробным препаратам, приводя к тому, что все большее количество лекарств становится не эффективным против инфекционных болезней. Многие хирургические процедуры и методы лечения рака не возможны без антибиотиков, используемых для борьбы с инфекцией. Устойчивость приводит к затяжному течению болезней, более длительному пребыванию пациентов в больницах и даже их смерти. Связанные с ней расходы исчисляются в 4–5 миллиардов долларов США в год в Соединенных Штатах Америки и 9 миллиардов евро в год в Европе;

- Неблагоприятные реакции на ЛС и ошибки в лекарственной терапии. Неблагоприятные реакции на ЛС, вызванные их неправильным использованием, или аллергические реакции могут приводить к усугублению болезни, страданиям и смерти. По оценкам, неблагоприятные реакции на лекарства ежегодно обходятся в миллионы долларов;

- Расточительно расходующие ресурсы. 10–40% национальных бюджетных средств здравоохранения расходуется на ЛС. Приобретение лекарств на собственные средства может создавать значительные финансовые трудности для людей и их семей. При неправильном назначении и использовании лекарств расточительно расходуются миллиарды долларов из государственных и личных средств;

- Подрыв доверия пациентов. Чрезмерное использование ограниченного количества лекарств может приводить к их нехватке или продаже по недоступным ценам, что в результате подрывает доверие пациентов. Плохие или негативные результаты в отношении здоровья, вызванные ненадлежащим использованием лекарств, также могут подрывать доверие.

Для решения проблемы нерационального использования ЛС необходимо регулярно мониторить их назначение, отпуск и применение больными, чтобы установить: тип нерационального использования (с целью разработки стратегии по изменению конкретной ситуации); количество случаев нерационального использования (для представления о масштабах проблемы и оценки используемых стратегий); причины нерационального использования (для выбора соответствующих эффективных стратегий по их устранению) [1, 5, 30].

Довольно часто для нерационального использования лекарств существуют вполне определенные причины, в числе которых:

1. Отсутствие навыков и знаний. Неопределенность диагноза, отсутствие у лица, назначающего лекарства, знаний об оптимальных подходах при соответствующих диагнозах, отсутствие независимой информации, такой

как клинические руководящие принципы, отсутствие возможностей для последующего наблюдения за пациентами или опасений в связи с возможными судебными разбирательствами приводят к ненадлежащему назначению или отпуску лекарственных средств;

2. Ненадлежащее неэтичное продвижение лекарственных средств фармацевтическими компаниями. Большинство лиц, назначающих лекарства, получают информацию, главным образом, от фармацевтических компаний, а не из независимых источников, таких как клинические руководства. Это часто может приводить к чрезмерному использованию ЛС. В некоторых странах разрешается прямая реклама лекарств, отпускаемых по рецептам, среди потребителей, что может приводить к оказанию пациентами давления на врачей с целью назначения им лекарств, не являющихся необходимыми;

3. Прибыль от продажи лекарств. Во многих странах розничные торговцы лекарствами назначают и продают лекарства без рецептов. Их доход зависит от количества проданных им лекарств, что приводит к чрезмерному использованию лекарств, особенно более дорогих;

4. Неограниченное наличие лекарств. Во многих странах рецептурные препараты, такие как антибиотики, свободно продаются без рецепта. Это приводит к чрезмерному их использованию, ненадлежащему самолечению и несоблюдению дозировок;

5. Чрезмерная нагрузка медицинского персонала. Многие лица, назначающие лекарства, имеют слишком мало времени на каждого пациента, что может приводить к неправильному диагнозу и лечению. В таких обстоятельствах лица, назначающие лекарства, полагаются на те препараты, которые они обычно назначают, из-за отсутствия времени на обновление знаний в области лекарств;

6. Недоступные по стоимости лекарства. В случае, когда лекарства не доступны по стоимости, люди либо не могут купить их в необходимом для полного курса лечения количестве, либо не могут купить их вообще. Вместо этого они могут искать альтернативные варианты, такие как лекарства негарантированного качества, продаваемые в Интернете или из других источников, или лекарства, которые были назначены их родственникам или друзьям;

7. Отсутствие координированной национальной фармацевтической политики. Менее половины всех стран проводят основную политику, рекомендуемую ВОЗ для обеспечения надлежащего использования лекарственных средств. Она включает надлежащие меры и инфраструктуру для мониторинга и регулирования использования лекарств, а также подготовку и контролирование работников здравоохранения, назначающих лекарства.

Хотелось бы конкретизировать фактор, который затрагивает нерациональное назначение лекарств, зависящий от врача. Врачи, назначающие лекарства, могут иметь недостаток образования и обучения, недостаток объективной информации о лекарствах, обобщение ограниченного опыта, заблуждение относительно эффективности лекарств и т.д. На все эти факторы

оказывают воздействие изменения в национальных и глобальных подходах к использованию лекарств [2, 3, 6, 12, 25].

Мировая практика показывает, что неправильное использование лекарств может привести к снижению качества лечения, а это, в свою очередь, ведёт к увеличению заболеваемости и смертности. И самое главное – это увеличение риска нежелательных лекарственных реакций и развитие резистентности к лекарствам, как, например, полирезистентный туберкулёз [1, 7, 11, 24].

При прохождении фармакологии в медицинских вузах, обучение в основном сосредоточено на препарате: показания, дозировка и побочные действия [3, 6, 30].

Имеется двенадцать ключевых положений о рациональном использовании лекарств [23, 30]:

1. Наличие межведомственного государственного органа, координирующего принципы назначения лекарств.
2. Использование клинических руководств.
3. Применение перечня необходимых лекарств, составленного на основании лучших стандартов лечения.
4. Организация и эффективная работа лекарственных и терапевтических комитетов в регионах и больницах.
5. Обучение фармакотерапии проблемно-ориентированным методом студентов в вузах.
6. Постдипломное медицинское образование – основное требование для лицензирования/аттестации медицинских работников.
7. Проведение надзора, аудита и обеспечение обратной связи при контроле использования лекарств.
8. Независимая информация о лекарствах.
9. Обучение населения и предоставление достоверной информации о лекарствах.
10. Предотвращение реализации корыстных финансовых интересов.
11. Четкое регулирование использования лекарств.
12. Достаточное государственное финансирование, обеспечивающее доступность лекарств, подготовку и эффективную работу медицинского персонала.

ВОЗ разработала Руководство по надлежащему назначению лекарств, в котором выделяются процесс Рационального назначения и предлагаются каждому врачу разработать свой собственный список П-лекарств (персональных лекарств). Эти лекарства отбираются на основании эффективности, безопасности, приемлемости и стоимости и должны быть хорошо известны врачу. Принцип рационального назначения лекарств заключается в следующем: во-первых, необходимо определить проблему пациентов. Установив рабочий диагноз, необходимо определить терапевтические цели. Для этого необходимо ответить на следующие вопросы: Что пытается достичь врач? Можно ли это достичь без лечения, простыми домашними средствами? Если лекарственное лечение необходимо, то следует

выбрать П-препарат и проверить, подходит ли он, является ли эффективным и безопасным для этого пациента [3, 15, 27, 30].

Следующим шагом будет объяснение лечения пациенту, как принимать лекарство, возможные побочные эффекты и когда следует прекратить приём лекарств. Инструкции для лечения должны быть ясно написаны. Обязательно проверить, понимает ли пациент то, что сказал ему врач [4, 6, 10, 17].

Наконец, необходимо контролировать лечение. Для этого в одних случаях можно попросить, чтобы пациент возвратился, если ему не становится лучше. В других случаях необходимо продолжать наблюдение, и пациенту нужно дать точные инструкции, когда придти вновь [1, 2, 5, 13, 30].

Таким образом, процесс рационального лечения состоит из следующих шагов: определить проблему пациента, определить терапевтическую задачу, проверить приемлемость П-лечения, начать лечение, дать информацию, инструкции и предупреждение, решить вопрос о продолжении или прекращении лечения [30].

Заключение

Вышесказанное определяет актуальность изучения аспектов рационального использования, а также разработки мероприятий и подходов к рационализации использования ЛС на всех этапах обращения и оказания медицинской помощи, учитывая такие факторы, как особенности развития фармацевтического рынка, действия и решения правительственных структур (особенности государственного регулирования сферы обращения лекарственных средств), финансовые возможности и уровень развития системы здравоохранения, уровень образованности и информированности врачей, фармацевтов и потребителей, особенности потребностей населения и других.

Литература

1. Архипова О.А. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога //Терапевтический архив. – 2016. – № 12. – С. 88-93.
2. Всемирная организация здравоохранения. Выбор лекарственных средств. Перспективы политики ВОЗ в области лекарственных препаратов. Женева. 2002. 6 с.
3. Всемирная организация здравоохранения. Содействие рациональному использованию лекарственных средств: ключевые моменты. Перспективы политики ВОЗ в области лекарственных препаратов. Женева. 2002. 6 с. 4.
4. Всемирная организация здравоохранения. Шестьдесят вторая сессия всемирной ассамблеи здравоохранения. Рациональное использование лекарственных средств (резолюция WHA60/16). Женева. 2009. 6 с. /Серия технических докладов ВОЗ; № 950.
5. Белозерцев Ю.А. Основы доказательной фармакологии (курс лекций). – Чита, 2012. – 120 с.
6. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика – практика дозирования лекарств. – Москва, 2010. – 314 с.
7. Васькова, Л.Б., Мусина Н.З. Методы и методики фармакоэкономических исследований (учебное пособие) – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 112 с.
8. Кевра М.К. Клиническая фармакология. Минск, «Высшэйшая школа», 2015. – 574 с.

9. Комаров И.А. Особенности методологии анализа эффективности и анализа полезности при проведении фармакоэкономических исследований //Экономист лечебного учреждения. – 2016. – № 10. – С. 55-60.
10. Краснюка И.И., Михайлова Г.В. Фармацевтическая технология: технология лекарственных форм. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 648 с.
11. Мирошниченко И.И. Рациональное дозирование и мониторинг лекарственных средств. – Москва, МИА. – 2010. – 510 с.
12. Павлова И.И. Новейший справочник. Лекарственные средства, Москва, АСТ. – 2012. – 540 с.
13. Пейдж К.П. Фармакология: клинический подход. – Москва: Логосфера, 2012. – 744 с.
14. Петров В.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 872 с.
15. Ростова Н.Б. Рациональное использование лекарственных средств как основа совершенствования лекарственного обеспечения населения //Медицинский альманах. – 2012. – № 1(20). – С. 206-208.
16. Руководство по надлежащему назначению лекарственных средств. Практическое пособие. ВОЗ, Программа действий по Основным Лекарственным Средствам. Женева, 2000.
17. Фитилёв С.Б., Титарова Ю.Ю., Лепяхин В.К. Основы рациональной фармакотерапии (учебно-методическое пособие). – 2014. – 48 с.
18. Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Рафальский В.В., Спичак Т.В. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. Москва, Издательство «Пре100 Принт», 2016 – 121 с.
19. Яковлев С.В., Рафальский В.В., Сидоренко С.В., Спичак Т.В., и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. Справочник поликлинического врача. – 2017. – № 1. – С. 6–53.
20. Astrand B. Avoiding drug-drug interactions. //Chemotherapy. – 2010. – Vol. 55(4). – P. 215-220.
21. Bushardt R.L., Massey E.B., Simpson T.W., Ariail J.C., Simpson K.N. Polypharmacy: misleading, but manageable. //Clin Interv Aging. – 2018. Vol. 3(2). – P. 383-389.
22. Gnjidic D., Hilmer S., Blyth F., Naganathan V., Waite L., Seibel M., McLachlan A., Cumming R., Handelsman D., Le Couteur D. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. //J Clin Epidemiol. – 2012. – Vol. 65(9). – P. 989-995.
23. Guthrie B., Makubate B., Hernandez-Santiago V., Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. //BMC Med. – 2015. – Vol. 13. – P. 74.
24. Jyrkkä J., Enlund H., Korhonen M., Sulkava R., Hartikainen S. Polypharmacy Status as an Indicator of Mortality in an Elderly Population. //Drugs & Aging. – 2010. Vol. 26(12). – P. 1039-1048.
25. Magro L., Moretti U., Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. //Expert Opin Drug Saf. – 2012. Vol. 11(1). – P. 83-94.
26. Onder G., Petrovic M., Tangiisuran B., Meinardi M., Markito-Notenboom W., Somers A., Rajkumar C., Bernabei R, van der Cammen T. Development and Validation of a Score to Assess Risk of Adverse Drug Reactions Among In-Hospital Patients 65 Years or Older. //Arch Int Med. – 2010. – Vol. 170(13). – P. 1142-1148.
27. Payne R., Avery A., Duerden M., Saunders C., Simpson C., Abel G. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. //Eur J Clin Pharmacol. – 2014. – Vol. 70(5). – P. 575-581.

28. Swine C. Epidemiology of polypharmacy. //EAMAVII 3-rd session, January 2018.
29. Walckiers D., Van der Heyden J., Tafforeau J. Factors associated with excessive polypharmacy in older people. //Arch Public Health. – 2015. – Vol. 73. – P. 50.
30. WHO Model List of Essential Medicines (March 2017). <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

ВЛИЯНИЕ СПОРТИВНОГО ПИТАНИЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА

Хорунжая А.А

Санкт-Петербургский Химико-Фармацевтический Университет, г. Санкт-Петербург, Россия

Наука давно изучает воздействие различных препаратов на организм человека, их влияние на спортивные достижения и физическую подготовленность. Как показывают исследования, у людей, регулярно занимающихся спортом и получающих большие нагрузки, ежедневная потребность в калориях в 2-3 раза выше, чем у тех, кто полеживает на диване. Для того чтобы восполнить этот дефицит, спортсменам пришлось бы съесть увеличенные порции и тратить на поглощение пищи значительно большее время. Вот тут на помощь и приходит спортивное питание.

Цель. Изучить ассортимент и влияние спортивного питания на организм человека

Материалы и методы. Была выбрана группа спортсменов на базе Санкт-Петербургского Химико-Фармацевтического Университета кафедры физической культуры для изучения влияния спортивного питания на физическую активность спортсменов. Для проведения исследования мы выбрали спортсменов с равнозначным телосложением, возрастом, полом, состоянием здоровья. Перед началом исследования все пациенты прошли лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимию крови. Было проведено измерение массы тела, и опрос спортсменов по выявлению типа и характера питания, проведение тестирования. Подобрал спортсменов схожих по вышеперечисленным критериям, мы разделили их на две группы, в каждой из которых было по два человека. Каждой группе были назначено определенное спортивное питание и был составлен рацион питания на день, который должен быть у двух группах одинаковых. Первой группе спортсменов по мимо основного рациона питания включала дополнительно

Результаты и их обсуждения. Спортивное питание — это особая группа пищевых продуктов, выпускающаяся преимущественно для людей, ведущих активный образ жизни, занимающихся спортом и фитнесом.

Какие же основные функции выполняет в нашем организме спортивное питание:

1. Восполняет недостаток питательных веществ, витаминов и микроэлементов

2. Обеспечивает дополнительной энергией, чтобы ваши тренировки проходили более результативно

3. Позволяет поддерживать высокий темп обмена веществ в период соблюдения диеты

4. Обеспечивает более быстрое усвоение питательных веществ, входящих в состав спортивных добавок

5. Позволяет контролировать аппетит

6. Позволяет наращивать мышечную ткань быстрыми темпами и участвует в ее восстановлении

7. Позволяет сжигать жировые отложения во время тренировки

8. Обеспечивает надежную защиту суставов и связок, которые подвергаются большим нагрузкам

Спортивное питание можно разделить на категории, по их составу и принципу воздействия на организм:

1. Высокобелковые продукты (Протеины)

2. Углеводно-белковые смеси (Гейнеры)

3. Аминокислоты (заменимые и незаменимые)

4. Жиросжигатели

5. Специальные продукты (предтренировочные комплексы, креатин)

6. Витаминно-минеральные комплексы, препараты для связок и суставов.

Протеины – это высокобелковые смеси, которые содержат около 70-90% белка. Они необходимы для тех, кто работает над ростом мышц. Как происходит рост мышц?

Протеины бывают разные в зависимости от их назначения:

✓ Сывороточный протеин (быстро усваиваемый протеин)

✓ Казеинат кальция (медленно усваиваемый протеин)

✓ Соевый протеин (растительный протеин)

✓ Яичный протеин (животный протеин)

Все эти виды протеина имеют подвиды и различное предназначение и способы приема. Их объединяет одно – они направлены на мышечный рост.

Гейнеры

Гейнеры представляют собой углеводно-белковые смеси. Эти добавки имеют своей главной целью поддержание энергетического запаса для эффективных тренировок и мышечного роста после нее. Вместе с достаточно высоким содержанием белка (около 50%), гейнеры содержат около 30% углеводов. Углеводы необходимы нам для того, чтобы обеспечить организм глюкозой во время тренировки. Гейнеры используют вместе с протеинами. Однако, для людей с лишним весом гейнеры лучше избегать, так как они имеют высокую калорийность и могут спровоцировать рост не только мышц, но и подкожного жира. А вот эктоморфам гейнеры просто необходимы. В силу того, что им очень трудно набрать массу, а съесть столько просто невозможно, гейнеры оказывают им неоценимую услугу.

Энергетики

А как же получать необходимую энергию перед тренировками тем, кто преследует цель похудеть? Энергетики вам в помощь! Однако, такие напитки имеют ряд противопоказаний и регулярное их применение не приветствуется. Они возбуждающе действуют на нервную систему, что может способствовать таким неприятным последствиям, как:

- бессонница,
- нервное истощение,
- тахикардия,
- повышенное сердцебиение,
- зависимость.

Основные компоненты, входящие в состав энергетических напитков:

1. Кофеин
2. Экстракт зеленого чая
3. Гуарана
4. Таурин

Аминокислоты

Аминокислоты содержатся в пище человека и являются необходимыми не только для спортсменов, но и обычных людей. Аминокислоты входят в состав животной и растительной пищи и многие из них являются незаменимыми для организма человека. Аминокислоты являются строительным материалом всех клеток организма. Именно поэтому применение комплекса аминокислотных спортивных добавок является необходимым элементом тренировочного процесса. Среди самых часто используемых аминокислот в спортивных добавках являются:

- Глютамин
- Креатин
- Аргинин
- Лизин
- Аланин
- Инозин

Вообще в природе существует более 20 аминокислот, которые попадая в наш организм, образуют аминокислотные соединения различного типа и назначения. Аминокислоты принимаются до и после тренировки, а также на ночь, чтобы предотвратить катаболические процессы в организме, то есть процессы разрушения мышц.

Жиросжигатели

Спортивные добавки, которые запускают процессы сжигания жира во время тренировки. Сжигатели жира – это вещества, которые помогают вашему организму во время интенсивной работы мышц, использовать энергию, полученную путем расщепления жировых клеток, а не собственного белка.

Различают несколько видов жиросжигателей:

1. Термогеники
2. Блокаторы углеводов

3. Блокаторы жиров
4. Подавители аппетита
5. Блокаторы кортизола
6. L-карнитин
7. Омега-3 жирные кислоты

Все эти добавки принесут результаты только при соблюдении диетического питания и физических нагрузок. Злоупотреблять ими не стоит – как минимум вы не увидите разницы, увеличив дозу, а как максимум – почувствуете себя хуже и получите проблемы со здоровьем.

Ассортимент спортивного питания, представленный в аптечной сети «Фармленд»

| Наименование | Цена |
|--|-------------|
| Айронмен протеин f-80 500г земляника | 656,50 руб |
| Айронмен протеин f-80 500г шоколад | 657,40 руб. |
| Айронмен турбо протеин 700г шоколад | 513,00 руб. |
| Айронмен креатин капс. №6 | 240,90 руб. |
| Айронмен супер л-карнитин 25мл р-р д/пр.внутр. №10 амп. | 482,60 руб. |
| Фрезубин вп энергия 1000мл смесь жидк.д/энт.пит. №1 пак. | 619,10 руб. |
| Нутридринк компакт нейтральный 125мл смесь д/энт.пит. №4 уп. | 777,10 руб. |
| Коктейль шейпер экстра фит 300г в асс. | 947,00 руб. |

Выводы

Проанализировав действие спортивного питания на двух группах спортсменов, пришли к заключению, что действие спортивного питания и в первой, и во второй группе показало одинаковые результаты, как лабораторно, так и по общему состоянию спортсменов. Поэтому независимо от того, какое спортивное питание употребляется, нужно все же придерживаться комплексному и частому питанию, составляющее не менее трех раз в день, правильному соблюдению режима труда и отдыха.

Необходимо тщательное соблюдение всех правил употребления и способов дозировки, обращение внимания на возможные противопоказания, чтобы последствия после приёма спортивного питания были сугубо положительными.

Литература

1. Рекомендации по питанию спортсменов / Физкультура и спорт. – М., 1975. – 200 с.
2. Спортивная фармакология и диетология. - С.А. Олейник, 2008 г. – 68 -95с.
3. SportWiki энциклопедия . Электронный ресурс - [Режим доступа] - <http://sportwiki.to/> (Дата обращения – 17.01.2020г.)

ИССЛЕДОВАНИЕ ХОЛЕРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НИГЛИЗИНА

Худайбердиев Х.И., Мустанов Т.Б., Мамаджанова М.А., Джанаев Г.Ю.

Ташкентская медицинская академия, г.Ташкент, Узбекистан

В плане создания эффективных лекарственных средств лечения патологии гепатобилиарной системы наше внимание привлек ниглизин, являющейся производным тритерпеноидных растений рода *Glycyrrhiza L.* Данный препарат обладает рядом свойств: противовоспалительным, язва заживляющим, противовирусным и др. [6,7,8].

Цель. Изучение влияния ниглизина на внешнесекреторную функцию печени и химический состав желчи у крыс с острым токсическим гепатитом.

Материалы и методы исследования. Опыты проводили на 42 белых крысах самцах, смешанной популяции с исходной массой тела 140-160 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к корму и воде, естественной смене света и темноты. Опыты проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», (ETS №123), Страсбург, 18.03.1986 г.

Острый центрлобулярно-некротический гепатит воспроизводили путем однократного введения в под кожу животных тиоацетамида в дозе 20мг / 100 г массы тела [3]. Через 24 часа после воспроизведения модели гепатита проводили экспериментальную терапию ниглизином [50 мг/кг]. Препарат вводили внутрь в течение 6 дней. У животных всех групп изучали интенсивность желчевыделения и химический состав желчи [4]. Параллельно проводили исследования у 6 интактных белых крыс самцов, существенно не отличающихся по возрасту и массы тела от животных других групп. Учитывали скорость секреции желчи и её общее количество за каждый час и в сумме за 4 часа наблюдений. В часовых порциях желчи определяли концентрацию билирубина, желчных кислот и холестерина [1,4]. Результаты подвергали обработке методом вариационной статистики. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Как показали результаты у крыс с острым гепатитом отмечается стойкое и значительное угнетение внешнесекреторной функции печени и химизма желчи. Так, через 3 дня от начала воспроизведения острого токсического гепатита экскреция желчи у опытных крыс по сравнению со здоровыми статистически значимо снижается на 37,0%, а через 6 дней – на 23,4%. При этом выявляются отчетливые изменения и химического состава желчи. Из данных видно, что у крыс с гепатитом содержание желчных кислот и холестерина в желчи снижается соответственно на 28,0% и 30,8% - через 3 дня, и на 26,6% и 30,8% через 6 дней от начала опыта. На этом фоне отмечается угнетение экскреции билирубина на 25,0% и 21,1% соответственно в указанные сроки исследования.

Следовательно, при остром токсическом гепатите, отмечается значительные нарушения экскреторной функции печени, проявляющейся в

уменьшении выведения в составе желчи холатов, холестерина и билирубина. Отчетливое и стабильное уменьшение содержания холатов желчи в при данной патологии указывает на снижение интенсивности их синтеза в гепатоцитах, поскольку все желчные кислоты синтезируются только в гепатоцитах из холестерина [1,5].

Уменьшение количества билирубина в желчи при остром гепатите свидетельствует об угнетении конъюгирующей функции печени, ибо в гепатоцитах билирубин крови под воздействием уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы превращается в глюкуронид билирубина, и только в таком виде поступает в желчь [1,4]. Синтез желчных кислот, холестерина и конъюгация билирубина с глюкуроновой кислотой осуществляется при непосредственном участии монооксигеназной ферментной системы (МОС) гепатоцитов [1,3]. Исходя из этого можно утверждать, что отмеченные нарушения экскреторной функции печени и химического состава желчи при остром центрлобулярном некрозе печени есть результат поражения цитоплазматической сети гепатоцитов в которой локализована МОС. Такое заключение находится в соответствии результатами ранее приведенных исследований, в которых было показано угнетение функционального состояния МОС, сопровождающийся резким замедлением процессов окислительного деметилирования гидроксирования ксенобиотиков в результате снижения содержания цитохромов P-450 и v_5 микросомальной фракции в печени у крыс с острым некрозогенным гепатитом [3].

Экспериментальная терапия ниглизином приводило отчетливому устранению вышеуказанных изменений экскреторной функции печени и химического состава желчи. Так, у леченных крыс по сравнению с не леченными количество выделенные желчи за 4 часа опыта возрастает на 24,8% после 3-х дневного лечения и на 62,7% - после 6 дневного лечения. Примечательно, что объем выделенной желчи у опытных крыс после 6 дневного лечения не только достигает уровня здоровых крыс, но и превышает его на 24,3%. Положительные сдвиги после проведенного лечения нами отмечены и в химическом составе желчи. Так, содержание желчных кислот холестерина и билирубина увеличивается на 44,2%, 35,3% и 20,0%, соответственно, после 3-х дневного лечения. Увеличение срока фармакотерапии в 2 раза приводило к нарастанию выявленных изменений. Содержание желчных кислот в желчи у опытных крыс по сравнению с не леченными увеличивается на 60,1%, холестерина – на 27,7% и билирубина на 48,0%.

Следовательно, экспериментальная терапия ниглизином приводит к устранению нарушений внешнесекреторной функции печени и химизма желчи, обусловленные его центрлобулярным некрозом.

Учитывая значительную роль в развитии токсических поражений печени свободных радикалов [2,3], обладающих цитотоксическим действием, приводящее к тканевой гипоксии, некрозу гепатоцитов и синдрому эндогенной интоксикации, можно полагать, что ниглизину присуще и антиоксидантное

свойство. Такое предположение согласуется с данными литературы показавших высокую антифлогогенную активность ниглизина [6,7,8].

Выводы

1. При центрлобулярном остром некрозе печени отмечается значительное угнетение функционального состояния печени, проявляющейся в снижении выведения желчи и уменьшении в ней желчных кислот, холестерина и билирубина.

2. Экспериментальная фармакотерапия острого некротического гепатита ниглизином устраняет нарушения экскреторной функции печени и химического состава желчи.

3. Ниглизин может быть рекомендован в качестве эффективного средства коррекции функционального состояния гепатобилиарной системы при его патологиях.

Литературы

1. Аммосов А.С., Литвиненко В.И. Тритерпеноиды растений родов *Glycyrrhiza L.* И *Meristotropis Fisch. et Mey.* // Химико-фармацевтический журнал. Том 37, №2, 2003. с. 31-42.

2. Мараковский Ю.Х., Мараковский К.Ю. Гастроэнтерологические аспекты обмена холестерина: гепатоцитарные и каналикулярные компартменты обмена холестерина и их клиничко-патофизиологические значение. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2006, №6 с.41-55.

3. Насыров Х.М. Ниглизин – новый противовоспалительное средство // 1. Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство», Москва 12-16 апрель, 1992. Тез. – М – 1992. с. 351.

4. Покровский А.Г., Плясунова О.А., Ильичева Т.Н., Борисова О.А., Федюк Н.В., Петренко Н.И., Петухова В.З., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Синтез производных растительных тритерпенов и исследование их противовирусной и иммуностимулирующей активности // Химия в интересах устойчивого развития. - 2001. - №9. - С.485-491.

5. Симонова Н.В., Доровских В.А., Бондаренко Д.А. Носаль Л.А., Штарберг М.А. Сравнительная эффективность ремаксолола и реамберина при поражении печени четыреххлористым углеродом в эксперименте. //Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018. Том 81, №7. с. 29-33.

6. Хакимов З.З., Рахмонов А.Х. Рахматуллаев Ф.Х. Состояние монооксигеназной ферментной системы гепатоцитов при остром тиацетамидовом поражении печени у крыс и фармакологическая коррекция его нарушений. Доклады АН РУз, 1994 №12 с.43-45.

7. Хакимов З.З., Файзиева З.Т., Махмудов С.С. Влияние целлагрипа индуктора – интерферона на гепатобилиарную систему. Ташкент 2017, с.130

8. Хакимов З.З., Цой И.В. Экспериментальная оценка эффективности конварена в коррекции нарушений желчевыделительной функции печени при его остром поражении // Узбекский биологический журнал, Ташкент, 2005, №6, с. 7-13.

ДОГЛЯД ЗА АТОПІЧНОЮ ШКІРОЮ, ЯК ВАЖЛИВИЙ ЕТАП БАЗОВОЇ ТОПІЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Чеховська Г.С.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Атопічний дерматит (АД) є одним з найбільш поширених неінфекційних захворювань шкіри, яким страждають до 20% дітей і 2-8% дорослих в більшості країн світу. У багатьох випадках АД починається в дитинстві, але важкі випадки можуть зберігатися і до зрілого віку. Близько третини усіх випадків розвиваються у дорослих. АД часто є першим кроком у розвитку інших атопічних захворювань, таких як алергічний ринокон'юнктивіт або астма і харчова алергія [11]. Сучасні особливості перебігу АД - ранній початок, неухильне зростання захворюваності, рецидивний перебіг, збільшення важких резистентних до терапії форм захворювання, часте приєднання вторинної інфекції, а також зниження якості життя пацієнтів, надають питанням вибору раціональної терапії даного дерматозу особливої актуальності [3]. Постійний догляд за шкірою хворих на АД є одним з важливих етапів його лікування та профілактики, якому необхідно приділяти достатньо уваги і часу.

Функції шкіри різноманітні, але одна з головних – це захист від грубих механічних, хімічних впливів. Відомо, що роговий шар епідермісу складається з корнеоцитів, з'єднаних між собою за допомогою цементуючої субстанції, і ліпідів, представлених церамідами, незамінними жирними кислотами, холестеролом, трігліцерідами, скваленом [2, 7]. Функція церамидів полягає в утриманні води в екстрацелюлярному просторі рогового шару шкіри. У хворих на АД в осередках ураження і в неураженій шкірі знижений вміст церамидів, що впливає на порушення експресії сфингомієлін-деацетилазоподібних ферментів. Деякі мікроорганізми, що живуть на шкірі, виділяють фермент церамідазу, що викликає розпад церамидів до сфинголізіна і жирних кислот. Тому внаслідок порушення структури ліпідів рогового шару епідермісу у хворих АД відзначається підвищена її сухість, лущення, нерідке виникнення мікро- і макротріщин, гіперкератозу, поява відчуття стягування шкіри і свербіжу, а також зниження її бар'єрної функції до екзогенних алергенів і підвищення чутливості до ірритантів. Крім цього, у дітей перших років життя надмірне подразнення шкіри може стати причиною занепокоєння дитини, порушення сну і нейротрофічної функції і привести до розвитку загальної дистрофії. Все це ще більше сприяє проникненню алергенів, мікроорганізмів і розвитку запалення у шкірі [4,5].

На теперішній час не викликає сумнівів той факт, що зовнішня терапія є патогенетично обґрунтованою і показана кожному пацієнту, який страждає на АД. Згідно адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Атопічний дерматит» МОЗ України від 2016 року, особлива увага приділяється догляду за шкірою як в період загострення, так і в період ремісії, це пояснюється необхідністю відновлення і підтримки цілісності шкірного бар'єру, порушення

якого - один з основних моментів, що тягнуть за собою посилену трансепідермальних втрату вологи і розвиток підвищеної чутливості шкіри до різних впливів [1, 2, 12].

Метою догляду за шкірою при АД є підтримання оптимальної вологості, збереження або відновлення ліпідного шару, стимуляція зростання нових клітин замість загиблих, запобігання подразнення і пошкодження верхніх шарів шкіри [1, 2]. АД вимагає догляду за шкірою у будь-якій фазі захворювання, навіть при відсутності клінічних симптомів хвороби необхідно продовжувати здійснювати загальний догляд за шкірою, що включає регулярне використання зволожуючих засобів [4,5]. Нерідко тільки правильний догляд дає можливість попередити або різко скоротити кількість загострень захворювання, оскільки дозволяє захистити її від впливу шкідливих зовнішніх факторів, зберегти вологу, уникнути інфікування. Зазначені заходи дозволяють істотно збільшити тривалість ремісії [15].

Одним з перших та важливим етапів догляду за шкірою є очищення. Багато практикуючих лікарів підтримують думку про шкідливий вплив купання хворих з АД. Регулярне купання у ванні, навпаки, має бути невід'ємним правилом догляду за шкірою атопіків, але за умови дотримання деяких правил: додавання до води спеціально підібраної емульсії для купання, що попередить висушування шкіри; вода для купання не повинна бути гарячою (температура 35-36°C); не розтирати шкіру мочалками; застосовувати миючі засоби з нейтральним рН; після купання шкіру злегка промокнути рушником та нанести на ще вологу шкіру, особливо на ділянки підвищеної сухості, спеціальні пом'якшувальні засоби догляду за шкірою атопіка. Купання очищує шкіру від кірок та лусочків, зволожує, запобігає інфікуванню, покращує проникнення лікарських засобів, створює відчуття комфорту і приносить задоволення пацієнту. Занурення у воду з емульсією для купання на 10-20 хвилин як мінімум один раз на день значно покращує стан шкіри. Це доведено у багатьох клінічних дослідженнях. Прийняття душу та очищення шкіри з нанесенням пом'якшуючого гелю-емолієнту є альтернативою для підтримки шкіри хворого в чистоті [1, 16].

Другим етапом догляду за атопічною шкірою є її зволоження та захист. На теперішній час в арсеналі лікаря-дерматолога є достатня кількість лікувально-косметичних засобів, спеціально створених по догляду за шкірою хворих, що страждають на атопічний і алергічний дерматити. Сучасні емолієнти пом'якшують та заспокоюють шкіру, сприяють відновленню порушеної бар'єрної функції епідермісу, зменшують свербіж при сухій шкірі, повертаючи їй комфорт; підвищують ефективність місцевого застосування кортикостероїдів. Емолієнти відновлюють природний шкірний баланс, якого при АД не вистачає, запобігають проникненню через шкіру подразнюючих речовин, інфекційних чинників та алергенів [6, 9, 10].

Група емолієнтів представлена великою кількістю косметичних засобів, складовими яких є жиrowі та водорозчинні сполуки, наприклад, рідкий парафін, білий вазелін, фосфоліпіди, цераміди, вищі жирні кислоти, тригліцериди,

багатоатомні спирти, гліцерол, сечовина, гіалуронова кислота, протисвербіжні, антимікробні речовини, тощо. Краще використовувати пом'якшувальні препарати, до складу яких не входять білкові алергени і гаптени, особливо у дітей до двох років. Існують докази того, що часте застосування у великих кількостях пом'якшувальних засобів зі вмістом арахісу (Lack та ін., 2003) або вівсу (Boussault та ін., 2007), може збільшити ризик сенсibiliзації шкіри та виникнення алергії [5,8,17].

Використання різних форм емолієнтів залежить від віку пацієнтів, стану шкіри, клінічних проявів дерматозу, переносимості того чи іншого засобу, погодних та кліматичних умов, розпорядку дня, звичок пацієнтів, економічних можливостей хворого та інших обставин [13]. Згідно останнім настановам та гайдлайнам зволоження шкіри потрібно здійснювати щонайменше двічі на день шляхом застосування зволожувачів на гідрофільній основі, або захисних мазей, олій для ванни, гелів для душу, емульсій або міцелярних розчинів, які підсилюють ефект бар'єру в кількості 150-200 г на тиждень дитині та 500 г на тиждень дорослому.

Серед засобів лікувально-косметичного догляду за шкірою пацієнтів з АД різного ступеня тяжкості особливої уваги заслуговує лікувально-косметична лінія Ксемоз, що містить унікальний запатентований комплекс Церастерол 2F і є унікальною розробкою французької лабораторії. Церастерол 2F (омега-3, -6 цераміди в комбінації з фітостеролами, ліпідами) відновлює і підсилює шкірний бар'єр, а також заспокоює шкіру. Вся продукція лінії, містить ізотонічну термальну воду, насичену мінеральними солями та олігоелементами. Вона знімає запалення і почервоніння, приводить в норму баланс вологи, має лікувальні і антибактеріальні властивості, запобігає підвищенню випаровування вологи, вирівнює колір, пом'якшує, насичує мікроелементами. Щоб звести до мінімуму можливість виникнення подразнень шкіри і алергічних реакцій, усі засоби не містять кортизону, ароматизаторів, барвників і парабенів. В серію ксемоз входять засоби для очищення шкіри, її пом'якшення та заспокоєння.

Для дбайливого очищення, м'якої щоденної гігієни пацієнтів з atopічною шкірою призначається ксемоз сіндет – це пінний гель-крем без мила для обличчя і тіла. До складу входять дуже м'які поверхнево-активні речовини – сіндети (безлужні синтетичні миючі засоби з високим вмістом вільних жирних кислот), Церастерол 2F, ліпіди, які м'яко очищають, відновлюють, заспокоюють і попереджають пересушування шкіри. Використовується щодня, під час спалахів загострення, так і під час ремісії. Достатньо спінити невелику кількість засобу, нанести на вологу шкіру і ретельно змити водою. При постійному застосуванні крем-гелю не тільки усуваються забруднення з поверхні шкіри, але і забезпечується отримання тривалого зволоження, захист від жорсткої води та інших дратівливих факторів, пацієнту повертається стан комфорту.

При загостренні та вираженому ксерозі при АД рекомендується олія очищаюча заспокійлива ксемоз. До складу, крім Церастеролу 2F, входять гліцерин, масло Ши та інші натуральні компоненти, які дозволяють зняти запалення шкіри, пом'якшити її та полегшити прояви свербіжу. Очищаюча олія

наноситься на вологу шкіру під час щоденного душу або ванни і підходить для дорослих, дітей та немовлят. Для немовлят очищуючу олію рекомендовано використовувати в якості добавки засобу до ванни [5, 9]. Результатом щоденного використання буде чиста, зволожена, гладка шкіра, без подразнень, свербіжів і лущення.

Існуючий крем проти подразнень ксемоз ліпідовідновлюючий може використовуватися самостійно, або як додатковий засіб до топічних ГКС в період загострення. Добре комбінується із топічними інгібіторами кальціневрина (1% пімекролімус) в проактивній терапії атопічного дерматиту. Масло каріте, що входить до складу, проникає в шкіру, переносить вглиб корисні речовини крему, забезпечує тривалий зволожуючий ефект. Хроноксін миттєво заспокоює шкіру, усуває свербіння і дискомфортні відчуття. Завдяки спеціально підібраному складу, виключенням ароматизаторів і парабенів, крем добре реструктурує, заспокоює і живить шкіру, відрізняється гіпоалергенними властивостями і тривалістю дії до 48 годин. Використовується у будь-якому віці та підходить для будь-якої ділянки тіла і обличчя 1-2 рази на день.

Ксемоз заспокійливий бальзам-масло, що пом'якшує свербіж є унікальним препаратом, до складу якого входять 3 запатентовані комплекси: TLR2-Regul комплекс (має протизапальну дію, регулює вроджений імунітет), хроноксін, Церастерол 2F та масло каріте, масло Ілліпа. Використана комбінація масла каріте і Ілліпа допомагає пацієнтам з АД відновити та зміцнити шкірний бар'єр, інтенсивно підживлювати шкіру. Наносити один або двічі рази на добу. При регулярному використанні свербіж і відчуття стягнутості шкіри зменшуються і шкіра стає м'якою і помітно більш гладкою.

Ліпідовідновлюючий насичений крем Церато в порівнянні з кремом проти подразнень ксемоз ліпідовідновлюючим містить в більшій кількості (25%) масло Ши. Завдяки своїй винятковій формулі Ксемоз Церато моментально пом'якшує, відновлює, заспокоює, повертаючи комфорт навіть екстремально сухій подразненій шкірі. Тому його можливо використовувати на всіх етапах лікування АД. Наносити крем потрібно один-два рази на день на уражені зони, що вимагають інтенсивного догляду.

Висновки

Таким чином, ретельне, ніжне та регулярне очищення шкіри, щоденне використання різних форм пом'якшуючих засобів лікувально-косметичної лінії ксемоз дозволяє ефективно усувати наслідки сухості шкіри, насичує жирами епідерміс, обмежує трансепідермальну втрату вологи, відновлює водно-ліпідний шар, пом'якшує і додає еластичність шкірі і знімає свербіж. Використання емолієнтів при АД попереджає розвиток інфекційних ускладнень, дозволяє знизити темпи прогресування хвороби та покращити психо-емоційний стан пацієнтів. Тому проведення тривалої підтримуючої терапії емолієнтами, зволоження, пом'якшення і живлення шкіри пацієнтів, які страждають на АД, стає важливою та необхідною часткою базисної терапії та вторинної профілактики АД.

Література

1. Атопічний дерматит: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах 2016. / Державний експертний центр МОЗ України. — 112 с. [Електронний документ]. http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_670_AtopDerm/2016_670_AKN_AD.pdf.
2. Белоусова Т. А. Современные представления о структуре и функции кожного барьера и терапевтические возможности коррекции его нарушений / Белоусова Т. А., Горячкина М. В. // РМЖ. – 2004. - №12 (18). – С. 1082–1084.
3. Короткий Н.Г. Атопический дерматит у детей: рук-во для врачей. Тверь: ООО изд-во «Триада», 2003. – 238 с.
4. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии: Руководство для врачей, интернов и студентов / И.И. Мавров, Л.А. Болотная, И.М. Сербина. – Х.: Факт, 2007. – 792 с.: ил.
5. Практическая дерматология: уч. пособие для врачей-интернов и врачей слушателей заведений (факультетов) последипломного образования / Под ред. Л.А. Болотной. – Х. : С.А.М., 2015. – 278 с.
6. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities / Mortz C.G., Andersen K.E., Dellgren C. et al. // Allergy. - 2015. - N70. - P. 836–845.
7. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond / Tsakok T., Woolf R., Smith C.H. et al. // British journal of dermatology. – 2019. – N180(3). – P. 464-474.
8. Children with atopic dermatitis may have unacknowledged contact allergies contributing to their skin symptoms / Simonsen A.B., Johansen J.D., Deleuran M. et al. // JEADV. - 2018. - N32. - P. 428–436.
9. Effectiveness and cost-effectiveness of daily all-over-body application of emollient during the first year of life for preventing atopic eczema in high-risk children (The BEEP trial): protocol for a randomised controlled trial / Chalmers J.R., Haines R.H., Mitchell E.J. et al. // Trials. - 2017. - N18. - P. 343.
10. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention / Simpson E.L., Chalmers J.D., Hanifin J.M. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. - 2014. - N134(4). - P. 818–823.
11. Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) Part I and II. European Dermatology Forum. - 2018. <http://turkderm.org.tr/turkdermData/Uploads/files/EDF-guideline-Atopic-Eczema-update%202018.pdf>.
12. Guidelines of Care for the Management of Atopic Dermatitis Part 4: Prevention of Disease Flares and Use of Adjunctive Therapies and Approaches / Sidbuty R., Tom W.L., Bergman J.N. et al. // J. Am. Acad. Dermatol. - 2014. - N71(6). - P. 1218–1233.
13. Patient impact and economic burden of mild to moderate atopic dermatitis / Hebert A.A., Stringl G., Ho L.K. et al. // Current medical research and opinion. - 2018. - N34(10). - P. 1-10.
14. Pharmacology: Prep Manual for Undergraduates, 3rd Edition / Tara Shanbhag, Smita Shenoy. – Elsevier India, 2015. - P. 452.
15. Role of primary and secondary prevention in atopic dermatitis / Oszukowska M., Michalak I., Gutfreund K. et al. // Postep. Derm. Alergol. - 2015. - N32(6). - P. 409–420.
16. What`s new in atopic eczema? Part 2: prevention and treatment / Lloyd-Lavery A., Rogers N.K., Davies E. et al. // Clin. Exp. Dermatol. - 2018. - N43(6). - P. 653–658.
17. Wolter S. Atopic dermatitis / Wolter S., Price N. // Pediatric dermatology. – 2014. – N61(2). – P. 241–260.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТАДОНА И БУПРЕНОРФИНА НА ФОНЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С И ВИЧ

Шилова М.А.¹, Абрамович А.В.², Вальчук И.Н.¹, Доценко М.Л.¹
ГУО «Белорусский государственный медицинский университет»,
УЗ «Городской клинический наркологический диспансер»

Проблема употребления психоактивных веществ (ПАВ) сегодня не вызывает сомнений в медицинском сообществе. За последние годы число наркопотребителей в мире растет и в 2017 г. составило 271 млн. человек, что соответствует 5,5% мировой популяции в возрасте от 15 до 64 лет. 11,3 млн. человек употребляли наркотики инъекционным путем, 43% из них проживают в Китае, России и США [1,6]. Растут и показатели смертности: так, в 2017 г. в результате употребления наркотиков умерли 585 тыс. человек. Основными причинами смерти и инвалидности в результате наркопотребления являются вирусный гепатит С (ВГС), ВИЧ-инфекция и расстройства на почве употребления опиоидов. Общий ущерб от употребления наркотических средств составил 42 млн. потерянных лет «здоровой» жизни [1].

По состоянию на 01.06.2019 г. под диспансерным наблюдением наркологической службы в Республике Беларусь находилось 7,6 тыс. пациентов с синдромом зависимости от наркотических веществ и 5,1 тыс. пациентов под профилактическим наблюдением в связи с употреблением наркотических веществ, которое не сопровождается клиническими проявлениями заболевания. В то же время часть лиц, употребляющих ПАВ, не попадает в поле зрения медицинских работников и сотрудников правоохранительных органов, поэтому, по мнению ряда исследователей, истинное число ПИН в Республике может достигать 75000-88400 человек [14,15,17].

Потребители инъекционных наркотиков (ПИН) страдают, как правило, целым рядом как психических заболеваний, так и инфекций, передаваемых преимущественно парентеральным механизмом заражения (ВГС, ВИЧ, вирусный гепатит В (ВГВ) и др.). Так, носителем ВИЧ является примерно каждый 8-й ПИН, что составляет 1,4 миллиона мировой популяции [1,6]. По данным ЮНЭЙДС, вероятность инфицирования ВИЧ среди ПИН с средним в 22 раза выше, чем среди совокупной популяции. Наиболее высокий уровень распространенности ВИЧ среди ПИН регистрируется в Юго-Западной Азии, Восточной и Юго-Восточной Европе, где этот показатель в 2,3 и 1,8 раза выше среднемирового уровня соответственно. Однако, на территории этих субрегионов доля этой группы лиц также превышает среднемировые показатели [1]. Уровень распространенности ВИЧ среди ПИН в Республике Беларусь растет и в 2017 г. составил 30,8%. Аналогичный показатель среди совокупного населения составляет 0,2% [18].

Таким образом, проблема коморбидной патологии у ПИН стоит остро. Оставаясь без лечения, инфицированные наркопотребители являются мощным резервуаром данных инфекционных заболеваний, а несоблюдение правил

асептики и антисептики при инъекционном употреблении наркотиков, в т.ч. опиоидов, повторное и/или совместное использование одноразовых шприцев, «химический секс», приводят к распространению ВИЧ и ВГС и нарастанию инфицированных лиц в популяции. В связи с этим, вопросы и тактика сочетанного назначения лекарственных средств при одновременной терапии данных заболеваний является актуальным.

Материалы и методы. Проведен информационный поиск по электронным базам данных «The Cochrane Library», «PubMed», «Medline», «Google scholar», «Medline Drug Interaction Checker», «Liverpool HEP Interactions», в том числе для проверки лекарственных взаимодействий. Для анализа наркопотребления в г. Минске и активности использования кабинетов заместительной метадоновой терапии (ЗМТ) ПИН использовались данные официальных форм статистической отчетности УЗ «Городской клинический наркологический диспансер» (УЗ ГКНД) г. Минска (N=5396) и деятельности кабинетов ЗМТ г. Минска (N=161) за период 2015-2019 гг. В работе применялись методы эпидемиологической диагностики и статистического анализа. Полученные данные обработаны с помощью стандартных пакетов статистических программ Microsoft Excel 2010, STATISTICA 10, R.

Результаты и обсуждение. По данным статистической отчетности в г. Минске в 2019 г. 5396 потребителей ПАВ состояли на учете в УЗ ГКНД, причем 93,87% из них больны наркоманией, а 6,13% – токсикоманы и потребители ПАВ. 3056 человек (56,63%) состоит на диспансерном наблюдении: 54,86% – наркопотребители, а 1,78% – больные токсикоманией. На профилактическом наблюдении состоит 43,37% зависимых, причем 39,01% – потребители наркотических веществ. От потребления опиоидов страдают более половины состоящих на учете наркопотребителей (51,98% – опий («бубки», маковая соломка), 1,83% – героин, 2,54% – метадон), что, в свою очередь, свидетельствует о высокой актуальности проблемы наркопотребления на анализируемой территории.

Для потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) на территории Республики Беларусь доступны программы снижения вреда. Так, опиоидная заместительная терапия (ОЗТ) впервые была организована на базе Гомельского областного наркологического диспансера в рамках пилотного проекта ВОЗ в 2007 г., а уже с 2009 г. – в г. Минске на базе УЗ ГКНД. По состоянию на начало 2019 г. в Беларуси 728 пациентов с синдромом зависимости от опиоидов принимали участие в программе ЗТМ. В г. Минске по состоянию на конец 2019 г. 478 ПИН были включены в программу ЗТМ (за время ее реализации с 2009 г.): 198 из них были ВИЧ-инфицированными, 134 участника получали АРТ. С 2009 г. 57 ПИН возобновили участие в программе ЗТМ, 49 из них были ВИЧ-инфицированными (85,96%), а 339 ПИН выбыли из программы.

ОЗТ осуществляется путем назначения лицам с наркотической опиоидной зависимостью лекарственного средства из группы наркотических анальгетиков под контролем медицинских работников. В Беларуси для этих целей используется метадон (метадона гидрохлорид Молтени (в форме сиропа)),

являющийся агонистом опиоидных рецепторов, синтетическим опиатным анальгетиком. При пероральном приеме данного лекарственного средства происходит блокада опиоидных рецепторов, что приводит к отсутствию или снижению симптомов абстиненции. В случае одновременного употребления пациентом других опиоидов, они не вызывают эйфоризирующего эффекта, и ввиду этого наркопотребителю легче отказаться от парентерального пути введения наркотических средств, что ведет к снижению рисков передачи ПВГ, ВИЧ и др. инфекционных заболеваний, преимущественно с парентеральным механизмом заражения. При приеме стабильной, индивидуально подобранной дозы метадона, пациент является работоспособным. Конечной целью ОЗТ является снижение частоты, а в последствии и полный отказ от употребления «уличных» опиоидов и других ПАВ, т.е. достижение устойчивой ремиссии [16]. На территории Беларуси не используется метадон в таблетированной форме, бупренорфин, в т. ч. с налоксоном, отсутствует рецептурная выдача метадона [6,17].

Анализ эффективности проведения программы ЗТМ у ВИЧ-инфицированных ПИН на территории г. Минска показал, что общая численность участников программы росла и колебалась в пределах 149 (2015 г.)-161 (2018 г.). В анализируемом временном интервале отмечается достоверный рост как числа ВИЧ-инфицированных участников программы ($T_{пр.}=26,32\%$ ($p<0,05$)), так и лиц, принимающих антиретровирусную терапию (АРТ) ($T_{пр.}=30,00\%$ ($p<0,05$)), причем их доля возросла с 61,02% (СІ 47,44-73,45, $p<0,05$) в 2015 г. до 100,00% (СІ 95,65-100,00, $p<0,05$) в 2019 г. (рис. 1).

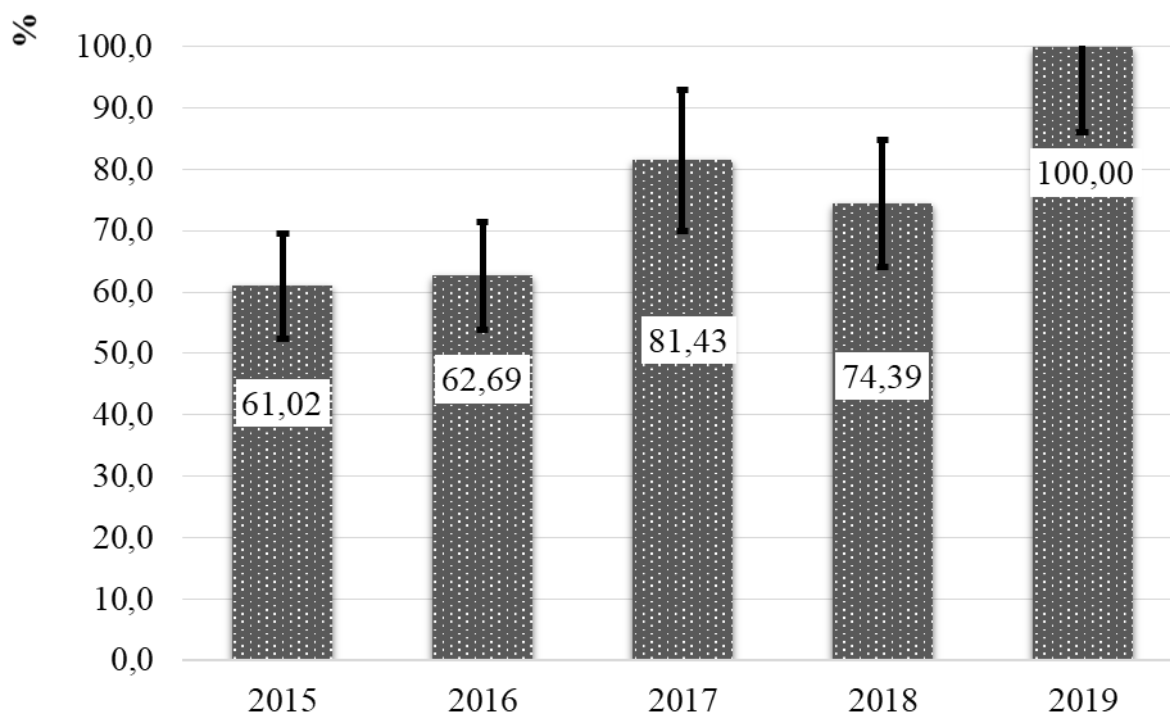


Рисунок 1 – Удельный вес лиц, принимающих АРТ, среди участников МЗТ в г. Минске (2015-2019 гг.)

Наличие состояния отмены опиоидов, сопутствующее употребление «уличных» нелегальных опиоидов, седативных, снотворных средств и/или алкоголя, может свидетельствовать о недостаточной суточной дозе метадона [16]. При назначении ряда лекарственных средств, способных изменять метаболизм метадона гидрохлорида в организме, особенно при терапии сопутствующих заболеваний (ВИЧ-инфекция, ВГС), также может потребоваться изменение дозы метадона. Известно, что нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) и ингибиторы протеазы (ИП) снижают концентрацию метадона в плазме крови. Так, эфавиренц (EFV), невирапин (NVP) и лопинавир/ритонавир (LPV/r) на 50-53% снижают концентрацию метадона в плазме крови, саквинавир/ритонавир (SQV/r), дарунавир/ритонавир (DRV/r) и фосампренавир/ритонавир (FPV/r) – на 15-25%, а этравирин (ETV) атазанавир (ATV) и индинавир (IDV) – на 10%. Однако, стоит отметить, что, несмотря на то что ETV обладает данным эффектом, фактически активный энантиомер метадона в крови повышается на 6% [3]. В связи с этим при подборе/коррекции дозы метадона, пациентам, применяющим или изменившим схему АРТ с применением вышеназванных ЛС, необходимо, если это возможно, производить лабораторный мониторинг концентрации метадона в плазме крови пациента.

Следует учитывать кардиотоксический эффект, а именно – применение метадона может сопровождаться удлинением интервала QT, что может быть выявлено при проведении ЭКГ, поэтому лицам, суточная доза метадона которых выше 50 мг, следует соблюдать особую осторожность при применении SQV/r, салбутамола, амиодарона, amitриптилина, кломипрамина, моксифлоксацина и др. [3].

При применении метадона имеется риск передозировки препарата, у пациентов выражен синдром отмены при прекращении приема данного ЛС, возможно ухудшение состояния пациента при нарушениях функции печени.

Головокружение, сонливость могут являться косвенными указаниями для снижения дозы метадона. В то же время, злоупотребление чаем, кофе, сопутствующее применение психостимуляторов, могут являться следствием слишком высокой суточной дозы метадона [16].

В ряде стран в программах ОЗТ наряду с метадоном используется бупренорфин. Данное ЛС, является частичным агонистом опиоидных рецепторов. Риск передозировки при применении бупренорфина (особенно в комбинации с налоксоном) маловероятен, также мало выражен при его применении и синдром отмены. Бупренорфин более предпочтителен для приема у беременных женщин, однако у лиц с высокой толерантностью к опиоидам бупренорфин может быть неэффективен. Так, максимальная суточная доза бупренорфина составляет 24 мг (ослабление линейной зависимости, развитие эффекта насыщения). Как и при применении метадона, ННИОТ снижают концентрации бупренорфина и его активного метаболита норбупренорфина в плазме крови, однако ИП или ингибиторы интегразы (ИИ)

обладают обратным эффектом и способствуют возрастанию концентрации бупренорфина в плазме крови при совместном приеме с этими ЛС [3]. Так, EFV снижает концентрацию бупренорфина не более, чем на 50%, а норбупренорфина – на 70%, ETV – на 25% (бупренорфин). В то же время ATV/r, IDV, SQV/r повышают концентрации бупренорфина и норбупренорфина в плазме крови на 50-100%, DRV/r – на 50% (норбупренорфин), элвитегравир/кобицистат (EVG/c) – на 35-42% (бупренорфин и норбупренорфин). Долутегравир (DTG), ралтегравир (RAL), рилпивирин (RPV) и LPV/r не влияют на метаболизм бупренорфина и его активных метаболитов. Однако стоит обратить внимание, что бупренорфин снижает концентрацию ATV, поэтому не рекомендуется использовать данную комбинацию без бустирования ритонавиром (RTV) или кобицистатом (COBI) [3].

Все ВИЧ-инфицированные ПИН, являющиеся участниками ОЗТ в г. Минске, коинфицированы ВГС. Поэтому особую важность представляет взаимодействия ЛС, применяемых для лечения данного заболевания и действующих веществ, применяемых в программах ОЗТ. На территории Республики Беларусь используют препараты прямого действия для лечения ВГС, такие как софосбувир, софосбувир/ледипасвир, софосбувир/велпатасвир.

Взаимодействие между софосбувиром и метадоном было оценено в клинических испытаниях. Совместное введение метадона (30-130 мг/сут.) и софосбувира (400 мг один р./сут.) снижало C_{max} и C_{min} R-фракции метадона на 1% и 6%, но, в то же время, увеличивало AUC на 1%; C_{max} , AUC и C_{min} S-фракции метадона снизились на 5%. Таким образом, корректировка дозы при совместном применении метадона с софосбувиром не требуется [12,13].

Также влияние софосбувира (400 мг один р./сут.) на фармакокинетику метадона оценивали у HCV-отрицательных лиц, находящихся на терапии метадоном. Совместное применение данных ЛС не влияло на C_{max} и AUC R-фракции и снизило C_{max} S-фракции метадона и AUC только на 5%. Воздействие софосбувира и GS-331007 было схожим с историческим контролем (лица, инфицированные ВГС). Таким образом, софосбувир не влиял на фармакокинетику или фармакодинамику метадона [10].

Применение метадона с комбинацией софосбувир/ледипасвир до конца не изучено, однако при совместном применении метадона и софосбувира взаимодействий выявлено не было. Метадон является субстратом P-gp *in vitro*, и вероятно, что ледипасвир может повышать концентрацию метадона в плазме крови или ЦНС, однако данных, подтверждающих это, отвечающих критериям доказательности, пока не получено [7,8].

Не изучено также применение комбинации метадона и софосбувир/велпатасвир. Однако, основываясь на исследованиях взаимодействия метадона с софосбувиром, клинически значимых взаимодействий с данной комбинацией ЛС для лечения ВГС не ожидается [4,5].

Совместное применение метадона (40-120 мг один р./сут.) и даклтасвира (60 мг один р./сут.) оценивалось у лиц, страдающих опиоидной зависимостью, находящихся на программе ЗМТ. Клинически значимого влияния на

концентрации R-фракции метадона (AUC, C_{max} и C_{min} увеличились на 8%, 7% и 8% соответственно) не было выявлено, не выявлено также клинически значимого влияния на концентрацию даклатавира, что свидетельствует о том, что коррекции дозы даклатавира или метадона при их совместном применении не требуется.

Одновременное применение бупренорфина и софосбувира не было изучено, но на основе фармакокинетики и фармакодинамики данных ЛС, клинически значимого взаимодействия между ними не ожидается. Бупренорфин метаболизируется CYP3A4 и является субстратом P-gp, однако софосбувир не воздействует на них. Также маловероятно, что образование активных метаболитов софосбувира повлияет на совместное применение данных ЛС [11].

Лечение ВГС комбинацией софосбувир/ледипасвир на фоне применения бупренорфина не изучалось, но клинически значимого взаимодействия также не ожидается. Концентрации бупренорфина могут увеличиваться из-за незначительного ингибирования P-gp ледипасвиром, однако это, вероятно, не имеет клинически значимого значения [11]. Анализ нескольких клинических исследований не выявил влияния на возникновение побочных эффектов у пациентов, получающих бупренорфин при терапии на основе софосбувира, включая комбинацию софосбувир/ледипасвир. Кроме того, анализ эффективности и безопасности назначения софосбувира и включающих его комбинаций (включая софосбувир/велпатасвир, софосбувир/ледипасвир и др.) не выявил различий в устойчивом вирусологическом ответе или возникновении нежелательных побочных реакций среди пациентов, получающих ОЗТ (N=75), и лицами, не являвшимися участниками программы заместительной терапии [11].

В то же время стоит отметить, что в отношении одновременного назначения комбинации софосбувир/велпатасвир с бупренорфином существует и противоположное мнение. Так, софосбувир/велпатасвир повышает уровень бупренорфина, воздействуя на метаболизм печеночных/кишечных ферментов (ингибирование CYP3A4) [9].

Совместное применение бупренорфина в комбинации с налоксоном (8/2 до 24/6 мг один р./сут.) и даклатавира (60 мг один р./сут.) было оценено у лиц с опиоидной зависимостью, находящихся на программе ОЗТ. Клинически значимого влияния на концентрации бупренорфина (AUC, C_{max} и C_{min} увеличился на 31%, 30% и 20% соответственно) или его активного метаболита норбупренорфина (AUC, C_{max} и C_{min} увеличился на 62%, 65% и 46% соответственно) выявлено не было. По сравнению с историческим контролем, не было зафиксировано клинически значимого влияния на концентрации даклатавира, поэтому коррекции дозы даклатавира или бупренорфина при совместном применении не требуется [2].

Выводы

Заместительная терапия метадонем (ЗТМ) является одним из наиболее эффективных методов лечения лиц с опиоидной наркотической зависимостью и способствует снижению вероятности инфицирования ПИН ВГС, ВГВ, ВИЧ.

Ввиду повышения приверженности участников программы ОЗТ к АРТ в г. Минске (доля лиц, принимающих антиретровирусную терапию (АРТ), возросла с 61,02% (СІ 47,44-73,45, $p < 0,05$) (2015 г.) до 100,00% (СІ 95,65-100,00, $p < 0,05$) (2019 г.)) отмечается снижение степени их эпидемической опасности как источников данной инфекции.

Метадон не вступает во взаимодействия с ЛС, применяющимися для лечения ВГС, поэтому его применение предпочтительно на фоне лечения данного заболевания. Подбор дозы метадона при изменении или применении ЛС, снижающих/повышающих его концентрацию в крови, рекомендуется проводить с применением лабораторного мониторинга концентрации метадона в плазме крови пациентов.

Бупренорфин следует с осторожностью применять у лиц, инфицированных ВГС и проходящих лечение ЛС прямого действия, т.к. литературных данных, подтверждающих безопасность его применения, недостаточно (противоречивые данные).

Ввиду вышеуказанного полагаем, что для унификации подходов к фармакотерапии ПИН с коморбидной патологией необходима разработка единого алгоритма взаимодействия между консультативно-диспансерными кабинетами ВИЧ и кабинетами заместительной метадоновой терапии для своевременной коррекции индивидуальных доз метадона с целью предупреждения синдрома абстиненции у пациентов и улучшения их приверженности как к заместительной терапии, так и к препаратам антиретровирусной терапии.

Литература

1. 1 резюме выводы и политические последствия – World drug report 2019 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://wdr.unodc.org/wdr2019/prelaunch/WDR2019_B1_R.pdf. – Дата доступа: 24.12.2019.
2. Daklinza Summary of Product Characteristics, Bristol-Myers Squibb, September 2014.
3. EACS Guidelines – European AIDS Clinical Society. Version 10.0. November 2019 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf. – Дата доступа: 26.02.2020.
4. Epclusa Prescribing Information, Gilead Science Inc., November 2019.
5. Epclusa Summary of Product Characteristics, Gilead Sciences Ltd., November 2019.
6. Global State of Harm Reduction 2018. Harm Reduction International: London [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.hri.global/files/2019/02/05/global-state-harm-reduction-2018.pdf>. – Дата доступа: 28.12.2019.
7. Harvoni Summary of Product Characteristics, Gilead Sciences Ltd, August 2019.
8. Harvoni Prescribing Information, Gilead Sciences Inc, August 2019.
9. Medscape Drug Interaction Checker [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker/>. – Дата доступа: 26.02.2020.
10. Lack of effect of the nucleotide analog polymerase inhibitor PSI-7977 on methadone pharmacokinetics and pharmacodynamics. Denning JM, et al. Hepatology, 2011, 54(4); 544A (Abstract 372).

11. Sofosbuvir-Based Direct-Acting Antiviral Therapies for HCV in People Receiving Opioid Substitution Therapy: An Analysis of Phase 3 Studies. Grebely J, Feld J, Wyles D, et al. *Open Forum Infect Dis.*, 2018, 5(2): ofy001.
12. Sovaldi Summary of Product Characteristics, Gilead Sciences, January 2014.
13. Sovaldi US Prescribing Information, Gilead Sciences, December 2013.
14. Виноцкая А. Г., Разводовский Ю. Е., Лелевич В. В. Вопросы наркологии. – 2011. - №5. – С. 46-50.
15. Наркологическая ситуация в Республике Беларусь (1995-2015 годы): монография / В. В. Лелевич, А. Г. Виноцкая, С. В. Лелевич. – Гродно: ГрГМУ, 2018. – 232 с.
16. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16.11.2010 №1233 «О применении заместительной терапии у лиц с наркотической опиоидной зависимостью» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://bii.by/tx.dll?d=358016>. – Дата доступа: 28.12.2019.
17. Снижение вреда: аргументы в пользу стратегических инвестиций: Национальный отчет Республики Беларусь. Минск, 2015. – 61 с.
18. Фисенко Е.Г. Распространение ВИЧ и парентеральных гепатитов среди ключевых групп населения с высоким риском инфицирования ВИЧ / Республиканский научно-практический семинар с международным участием «Парентеральные вирусные инфекции: современные возможности диагностики и лечения». – Минск, 26.09.2019.

КЛЮЧОВІ ВЗАЄМОДІЇ СУБ'ЄКТІВ ОСВІТНЬОГО ПРОСТОРУ В ПРОЦЕСІ ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ ПРАЦІВНИКІВ ФАРМАЦІЇ

Шульга Л.І.

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна

Специфічною тенденцією професійної підготовки фахівців фармацевтичної галузі в Україні, якій приділяється пильна увага – є безперервність професійної фармацевтичної освіти [4,5,8,12,13].

На післядипломному рівні молоді фахівці (провізори-інтерни) проходять очну частину спеціалізації (інтернатуру), сертифікат якої надає їм право самостійної фахової діяльності, а далі підвищують свою кваліфікацію навчаючись на циклах передатестаційної підготовки та циклах тематичного удосконалення за певними спеціальностями. Слід відмітити циклічність післядипломного навчання, бо працівники фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я відповідно до законодавства України повинні не рідше одного разу на п'ять років упродовж своєї трудової діяльності проходити курси підвищення кваліфікації [1]. За міжкурсний період частка надбаних раніше компетентностей застаріває і виникає потреба їх оновлення, оскільки ефективність людського розвитку виявляється у набутих нових знаннях, навичках, здібностях [2,7]. До того ж перетворення на ринку освітніх послуг, мінливість суспільства, швидкі темпи науково-технічного прогресування, динамічний розвиток світового та вітчизняного фармацевтичного ринку, трансформації з цим пов'язані, ставлять перед викладацьким складом певні завдання, для вирішення яких потрібно налаштувати простір для освіти дорослих, у якому сучасному фахівцю фармації буде створено сприятливі умови професійно-особистісного зростання [1,3,6].

Мета даної роботи полягає у визначенні ключових взаємодій суб'єктів процесу освіти дорослих під час підвищення кваліфікації працівників фармації на підставі розгляду їх характеристик.

Матеріали та методи. Матеріали дослідження – інформаційна продукція що окреслює принципи андрагогіки, надає уявлення щодо аспектів післядипломного навчання фахівців фармації, розкриває питання взаємовідносин суб'єктів освітнього процесу; інструментарій – теоретичні методи: системний аналіз, порівняльний та узагальнення.

Результати та їх обговорення. По-перше, потрібно визначитися з портретом дорослої особи, яка навчається. Складові елементи, притаманні суб'єктам навчання у андрагогіці представлені на рис. 1. Науковцями по-різному трактується сам термін «доросла людина», але будь-яку людину, поведінка якої усвідомлена й відповідальна, яка має більш-менш сформовані фізіологічні, психічні функції та працює можна віднести до дорослої [10]. До складових елементів, які властиві таким суб'єктам слід віднести наступні: професійний досвід, так як у підґрунті теоретична підготовка за фахом та

сформована часом роботи сукупність практичних знань, вмінь та навичок; мотивація навчання, пов'язана з бажанням професійної досконалості в рамках отриманої освіти чи з прагненням кар'єрного зростання; здатність до самоорганізації у процесі набуття знань; специфічні риси особистості.

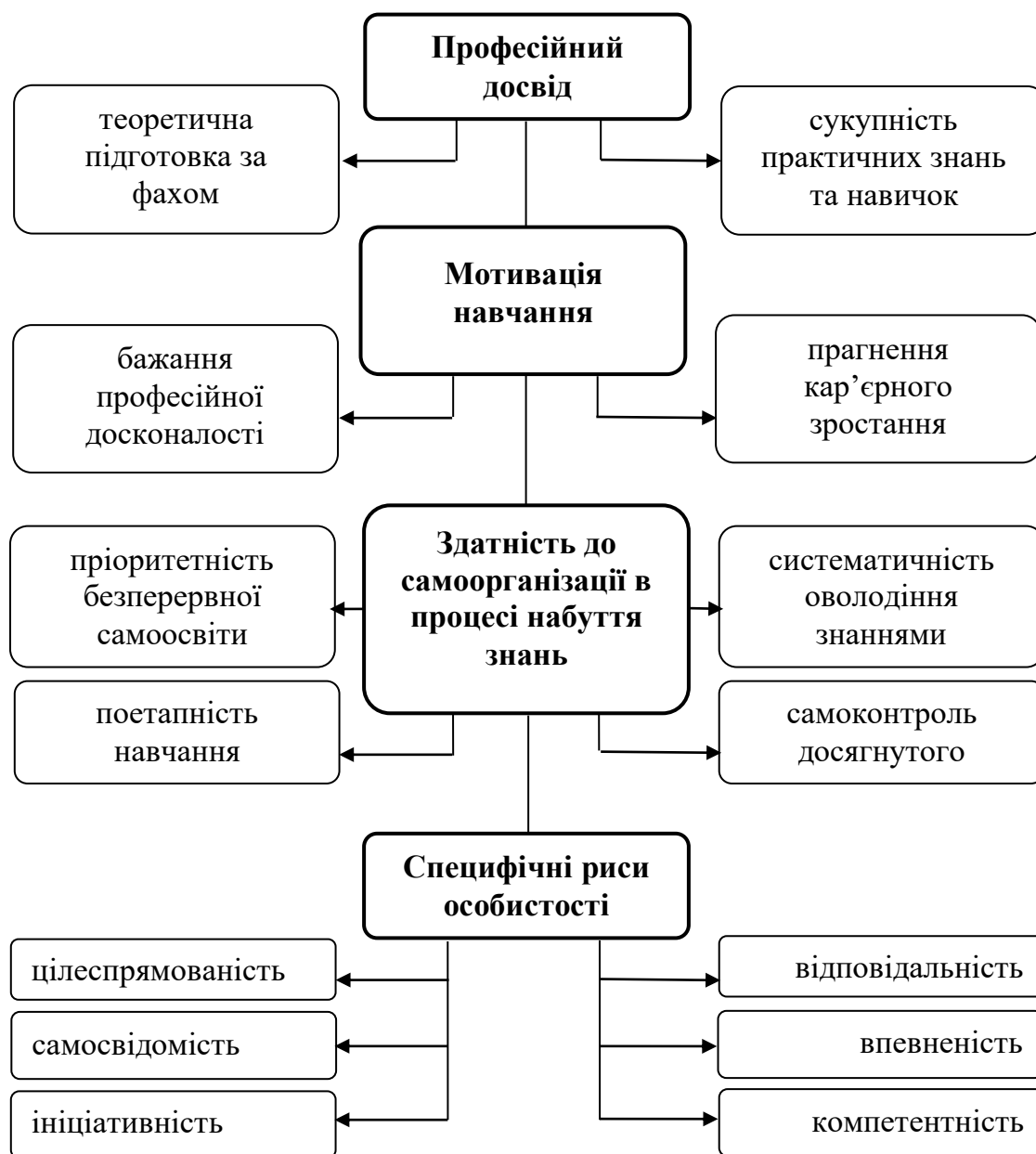


Рис. 1 Складові елементи, притаманні суб'єктам навчання у андрагогії

Розглянемо два останніх елемента детальніше. Програми підготовки фармацевтичних кадрів набувають змін, оновлюється тематика, збільшується обсяг нового матеріалу для опанування, вдосконалюються методи, які застосовуються для передачі, що передбачає певне налаштування фахівця на засвоєння нової інформації. Не менш важливим є рівень самосвідомості, ставлення та потреби дорослої людини до самоосвіти, її вміння й бажання самостійно у вибраному темпі оволодівати знаннями, здійснюючи обов'язковий самоконтроль досягнутого, а також застосовувати опановане в практичному полі.

Щодо специфічних рис особистості, то, як правило, слухачі – це досвідчені фахівці, яких можливо охарактеризувати як відповідальних та цілеспрямованих. Здобуті знання та навички додають їм впевненості, обумовлюють здібність до самостійних дій, підвищують конкурентоздатність, окреслюють фахову компетентність при спілкуванні зі споживачами аптечного закладу та колегами, що є міцним базисом практичної діяльності у професійному середовищі.

По-друге, освіта дорослих потребує не лише наявність суб'єкта, який готов до навчання, а й спеціально підготовленого до роботи з дорослою аудиторією викладача, здатного надати дану освітню послугу та задовольнити потребу в одержанні знань [3,11,14].

Проаналізуємо елементи узагальненого портрета сучасного викладача з навчання дорослих та зупинимось на деяких його характеристиках (рис. 2).

Безперечно, що перші позиції займає рівень професійної підготовки викладача-андрагога, у базисі – міцне теоретичне підґрунтя за фахом і сформовані практичні навички, а оновлена, доповнена, розширена інформація навколо ключових запитів часу та здобуті вміння як результат підвищення кваліфікації протягом всього життя на курсах, науково-практичних заходах, тренінгах та семінарах, представляє його «надбудови».

Ще одним важливим моментом є те, що система підвищення кваліфікації працівників фармації, як і взагалі післядипломне навчання, – це середовище, у якому існує та взаємодіє з професійною сферою на різних рівнях й освітня. І фахівець-андрагог, спираючись на власну педагогічну майстерність, обізнаність і розуміння психологічних та вікових особливостей дорослої людини, володіючи інструментами освіти дорослих організовує освітній процес [9]. Але головним аспектом лишається здатність «побудови» сприятливих умов для навчання дорослих: оволодіти освітніми технологіями і здійснювати виважений підбір методів для передачі знань, їх поєднань, зокрема впроваджувати інноваційні форми, створити соціально-психологічний клімат, у якому надати можливості для рефлексії, партнерської взаємодії. Адже відвідуючи заняття на циклах підвищення кваліфікації, працівники фармації мають за мету отримати якісно новий матеріал щодо сучасного стану та перспектив розвитку фармацевтичної науки та практики.

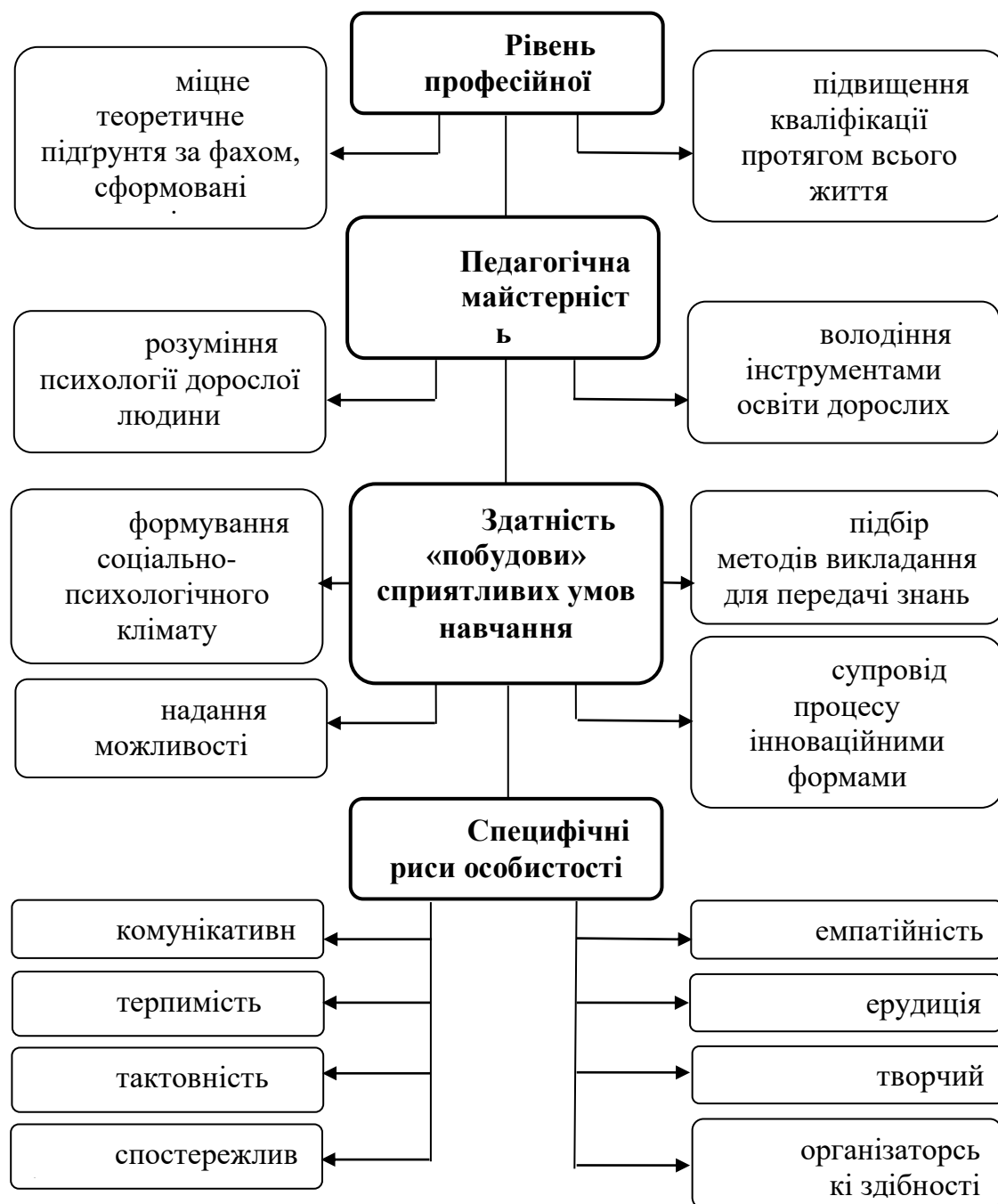


Рис. 2 Елементи портрета сучасного викладача з навчання дорослих

Портрет сучасного викладача з навчання дорослих не буде завершеним без розгляду його особистісних якостей, від яких залежить ефективність навчання дорослого контингенту, якими є комунікативність, емпатійність, ерудиція, виваженість дій, спостережливість, терпимість, тактовність, організаторські здібності, а також вміння творчо підходити до роботи та бажання опанувати передові технології навчання для дорослої аудиторії.

Роль викладача, як суб'єкта навчання дорослих, полягає і у тому, щоб проводити індивідуальне консультування, допомагати особам, які навчаються, поза закладом самостійно задовольняти певні професійні запити та опрацювати алгоритм здійснення безперервної освіти з можливим її супроводом у міжцикловий період.

Висновки

Навчання протягом життя, з одного боку, – сучасний вектор післядипломної освіти, що поряд з підготовкою висококваліфікованих кадрів, впровадженням і застосуванням нових технологій в освітній процес відноситься до пріоритетів фармацевтичної освіти, а з іншого – система комунікацій суб'єктів освітнього процесу, площина ключових взаємовідносин на основі спільної діяльності викладачів та працівників фармації у процесі післядипломної підготовки в Інституті підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету.

Література

1. Андрагогічні підходи у післядипломній освіті / Ю. П. Вдовиченко, Р. С. Коритнюк, Л. Л. Давтян та ін. *Фармацевтичний журнал*. 2014. № 2. С. 34–38.
2. Дубасенюк О. А. Передумови розвитку андрагогіки як чинника особистісного та професійного зростання дорослого. *Андрагогічний вісник*. 2013. Вип. 4. С. 26–33.
3. Значимість викладача в післядипломній освітній діяльності / Л. І. Шульга, Т. С. Безценна, О. В. Лукієнко, О. Ф. Пімінов. *Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (Life Long Learning)» : наука, освіта, практика / Training Specialists of Pharmacy in Concept «Life Long Learning» : Science, Education, Practice* : матеріали І наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю, м. Харків, 16-17 трав. 2017 р. Харків : НФаУ, 2017. С. 79.
4. Принципи безперервної професійної освіти у фармацевтичному менеджменті / М. О. Говоруха, О. П. Гульчій, М. С. Пономаренко, Г. В. Загорій. *Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. – Київ : НМАПО, 2016. Вип. 25. С. 557–563.
5. Рижов О. А. Методологія впровадження системи післядипломної підготовки провізорів на основі технологій дистанційного навчання. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2017. 291 с.
6. Роль педагога-андрагога у професійній підготовці фахівців фармацевтичного менеджменту / М. О. Говоруха, О. П. Гульчій, М. С. Пономаренко, Г. В. Загорій. *Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. – Київ : НМАПО, 2016. Вип. 26. С. 155–161.
7. Сиченко В. В., Рибкіна С. О. Якість неперервної освіти: сутність і чинники впливу. *Неперервна освіта для сталого розвитку : філософсько-теоретичні контексти та педагогічна практика* : матеріали ІІ Всеукр. наук.-практ. конф. м. Дніпро, 12 грудня 2019 р. Дніпро : СПД «Охотнік», 2020. С. 3–5.
8. Сліпчук В. Л. Професійна підготовка майбутніх фахівців фармацевтичної галузі в умовах неперервної професійної освіти. *Наукові записки Вінницького державного педагогічного університету ім. Михайла Коцюбинського. Серія : Педагогіка і психологія*. 2014. Вип. 42. Ч. 1. С. 272–280.
9. Трубавіна І. М. Стан розробленості проблеми організації навчання слухачів післядипломної педагогічної освіти. *Вісник Черкаського університету. Серія «Педагогічні науки»*. 2017. № 5. С. 133–138.
10. Чхайло Л. М. Андрагогіка: особливості і проблеми навчання дорослих. *Андрагогічні засади післядипломної освіти* : зб. матер. Всеукр. наук.-метод. інтернет-конфер., м. Кіровоград, 20-28 квітня 2015 р. Кіровоград : КЗ «КОІППО імені Василя Сухомлинського», 2015. С. 183–189.
11. Шестопалюк О. В. Професійна компетентність – важливий компонент професіоналізму педагога. *Сучасні інформаційні технології та інноваційні методики навчання у підготовці фахівців: методологія, теорія, досвід, проблеми* : зб. наук. праць. Київ-Вінниця : ТОВ фірма «Планер», 2014. Вип. 40. 491 с.

12. Introduction of distance learning in the post-graduate pharmaceutical education: possibilities, problems, advantages / O. F. Piminov, L. I. Shulga, S. I. Trutaiev, K. O. Burian. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції*. 2016. № 1. С. 32–37.
13. Slipchuk V. The concept of research of pharmacists professional training in Ukraine. *The advanced science journal*. 2015. Vol. 01. P. 41–44.
14. The Role of the Educator in Adult Education / G. Giannoukos, G. Besas, Ch. Galiropoulos, V. Hioctour. *Journal of Education and Learning*. 2015. Vol. 9 (3). P. 237–240.

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| Частина I..... | 1 |
| СТАТТІ..... | 4 |
| Berezutsky V.I. MEDICATION NON-ADHERENCE IN ELDERLY PATIENTS ... | 4 |
| Cojocaru-Toma M., Ancuceanu R., Dinu Mm, Ciobanu N., Ciobanu C., Benea A., Cotelea T. PHYTOCHEMICAL STUDY AND ANTIOXIDANT ACTIVITY FOR EXTRACTS OF SOME SPECIES CULTIVATED IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA | 10 |
| Khudiakova M., Ryabokon E. CORRECTION OF CYTOKINE MISBALANCE BETWEEN PRO-INFLAMMATORY IL-1 β AND ANTI-INFLAMMATORY IL-4 IN PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS | 16 |
| Sakellion D.N., Sultanov Sh.Ch., Musachanova G.M. MODULATION OF CATECHOLAMINE AND OTHER NEUTOMEDIATORS LEVELS IN ASCS | 21 |
| Uncu A. EVALUATION OF THE LATEST ACHIEVEMENTS IN THE DISCOVERY OF NEW MOLECULES AND DRUGS REGIMENS FOR THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS | 27 |
| Żyro D., Stręk M., Śliwińska A., Chęcińska L., Kusz J., Ochocki J. YNTHESIS, SPECTROSCOPY AND BIOLOGICAL EVALUATION OF SILVER(I) COMPLEXES WITH METRONIDAZOLE. X-RAY CRYSTAL STRUCTURE OF [Ag ₂ (MTZ) ₄]SO ₄ | 35 |
| Азизов О.Т., Дусматов А.Ф. ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ КООРДИНАЦИОННОГО СОЕДИНЕНИЯ НИКОТИНАТА КАЛЬЦИЯ С НИКОТИНАМИДОМ «Ca(НК-Н) ₂ ·2АНК»..... | 44 |
| Андреєва Я.О., Мирний Д.П., Різник О.І. ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ТА ОЖИРІННІ..... | 47 |
| Андреєва І.Д., Осолодченко Т.П., Завада Н.П. ПРОТИМІКРОБНА ДІЯ КОМПОЗИЦІЙНОЇ СУМІШІ НА ОСНОВІ РОСЛИННОГО ЕКСТРАКТУ ТА МОДИФІКОВАНОЇ АМІНОКИСЛОТИ В УМОВАХ <i>IN VIVO</i> | 52 |
| Антонів А.А. ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ ЗА КОМОРБІДНОСТІ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК..... | 57 |

| | |
|---|-----|
| Ашуров З. Ш., Шин З.В. ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СОЦИАЛЬНО- КОГНИТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПРИ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ | 60 |
| Бабиенко В.В., Шаныгин А.В., Бабич М.С., Левковская В.Ю ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛИМЕНТАРНОЙ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА И НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ..... | 67 |
| Бабийчук Л.В., Коваль С.Н., Бабийчук Г.А., Мамонтов В.В ВЛИЯНИЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЯДРОСОДЕРЖАЩИХ КЛЕТОК КОРДОВОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ | 76 |
| Бизунок Н.А., Дубовик Б.В., Медведский И.Н ЦИТОЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА СЕРУСОДЕРЖАЩЕГО СОЕДИНЕНИЯ ГРУППЫ ЭКРАНИРОВАННЫХ ПИРОКАТЕХИНОВ | 81 |
| Бурлака І.С., Кисличенко В.С., Омельченко З.І., Чегринець А.А ДОСЛІДЖЕННЯ НАСТОЙКИ З КУНИЧНИКА ЗВИЧАЙНОГО ТА ЩУЧНИКА ДЕРНИСТОГО ТРАВИ | 87 |
| Бутов Д.О., Бутова Т.С. АСПЕКТИ ВИКЛАДАННЯ ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ НА КЛІНІЧНИХ КАФЕДРАХ ВИЩОГО МЕДИЧНОГО ЗАКЛАДУ ОСВІТИ | 93 |
| Волынец Б.А., Чечулин А.А. ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА НА ГЕМОСТАТИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНЕКСАМОВОЙ И АМИНОКАПРОНОВОЙ КИСЛОТ И ОЦЕНКА СТОИМОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ЧРЕСПУЗЫРНОЙ АДЕНОМЭКТОМИИ | 98 |
| Волчек А.В., Дубовик Б.В. ВЛИЯНИЕ N-АЦЕТИЛ-L-ПРОЛИНА НА КАРРАГЕНИНОВОЕ ВОСПАЛЕНИЕ У МЫШЕЙ | 106 |
| Гавриленко Л.Н., Соловей Н.В., Горбич Ю.Л., Сеткина С.Б., Кожанова И.Н., Романова И.С., Садовская О.Г., Тишкевич А.А., Кучко А.М. РЕАЛЬНАЯ ПРАКТИКА НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ..... | 112 |
| Гудим-Левкович О.М., Поводзинська Н.В., Лисенко Т.І ФАРМАКО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ РИНКУ УКРАЇНИ ЩОДО ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ ПРОБІОТИКИ..... | 120 |

| | |
|--|-----|
| Гузорова С.А., Зайнидинов А.О., Убайдуллаев К.А. ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ЭКСТРАКТА ПОРТУЛАКА ОГОРОДНОГО | 146 |
| Гулямова Ш.С., Гадаев А.Г., Закирходжаев Р.А. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ И МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В УСЛОВИЯХ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА | 149 |
| Данилюк О.М., Бура М.В. БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВПЛИВУ ПОЛІЕТИЛЕНГЛІКОЛЮ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ НА КЛІТИННОМУ РІВНІ..... | 158 |
| Деримедвідь Л. В., Коранг Л. А. ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ АКТИВНОСТІ ДЕАЛКОГОЛІЗОВАНОГО СПИРТОВО-ВОДНОГО ЕКСТРАКТУ ЛЕПЕХИ ЗВИЧАЙНОЇ (<i>Acorus calamus</i> L.) | 169 |
| Довганик В.В., Синиця В.В., Гриновець В.С. ПАТОГЕНЕЗ НАБУТИХ ДИСКОЛОРАЦІЙ ЕМАЛІ ВІТАЛЬНИХ ЗУБІВ ТА ЇХ МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ | 173 |
| Ежнед М.А., Горошко О.М., Захарчук О.І., Матушак М.Р., Михайлюк Н.В. ФІТОТЕРАПІЯ ЯК ОДНА ІЗ СКЛАДОВИХ ФАРМАКОТЕРАПІЇ | 181 |
| Жерносекова І.В. БРОНХІТИ У ДІТЕЙ ТА ДЕЯКІ ПРИНЦИПИ ТЕРАПІЇ | 186 |
| Зокирова Н.Т., Хазраткулова С.М. ВЛИЯНИЕ СОПОЛИМЕРА ДИМЕТИЛАМИНОЭТИЛМЕТАКРИЛАТА С АКРИЛАМИДОМ НА ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ НАТРИЙКАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ..... | 192 |
| Зупарова З.А., Олимов Н.К., Исмоилова Г.М., Матазимов М.Т. ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАСЛИЧНОСТИ, ЖИРНОКИСЛОТНОГО И БЕЛКОВОГО СОСТАВА ТРАВЫ ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ ВЫРАЩИВАЕМОЙ В УЗБЕКИСТАНЕ | 197 |
| Инагамов С.Я., Каримов А.К., Мухамедов Г.И. КИНЕТИКА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИЗ ПОЛИКОМПЛЕКСНОГО КОМПОЗИТА ПОЛУЧЕННОГО НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ НАТРИЙКАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ | 202 |
| Ихтиярова Г.А., Сулейманова Г.С. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ФЛЕБОДИА 600 В ЛЕЧЕНИИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С ВАРИКОЗНОЙ БОДЕЗНЬЮ | 208 |

| | |
|--|-----|
| Казеко Л.А. ФАРМАКОТЕРАПИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРИОДОНТА | 211 |
| Карнаух Е.В. ЗАСТОСУВАННЯ ОСОБИСТІСНО ОРІЄНТОВАНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У НАВЧАЛЬНОМУ ПРОЦЕСІ ВИЩОГО МЕДИЧНОГО НАВЧАЛЬНОГО ЗАКЛАДУ | 219 |
| Касимова Д.Б., Тиллаева У.М., Рахманова З.А., Тиллаева Г.У., Гаибназарова Д.Т., Рахманова З.А., Олимов Х.Қ., Саттарова К.Т., Мирзаолимова М.А. КОНТЕНТ-АНАЛИЗ АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ | 224 |
| Кац П.С., Касымов А.Ш. К ВОПРОСУ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ФАРМАКОТЕРАПИИ И ЕЕ ОПТИМИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА В ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ. | 231 |
| Киреев В.В. РИТУКСИМАБ - ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД В ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТИТА..... | 243 |
| Кіреєв І.В., Грицик Р.А., Струк О.А., Грицик А.Р. АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ТА ФІТОПРЕПАРАТІВ В ЛІКУВАННІ ПАТОЛОГІЙ БІЛІАРНОГО ТРАКТУ | 248 |
| Крючок В.Г., Бизунок Н.А., Агейчик О.Г. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И РЕЖИМАХ ДОЗИРОВАНИЯ ВИТАМИНА D | 256 |
| Куновский В.В., Лаба О.В., Куновская Л.М., Тутка М.М. L КАРНИТИН В КОМПЛЕКСЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ..... | 269 |
| Курбаниязова Ш.Э., Султанов Ш.Х., Гофурова Г.Ф., Нарходжаев А.А. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ ВАРИАНТОВ ДЕПРЕССИИ | 275 |
| Левашова В.М. МЕТОДОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВИКЛАДАННЯ НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ «ФІЗІОЛОГІЯ» | 282 |
| Леонтьева Т.Л., Котляр В.О., Нікітіна Н.С. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ НЕШКІДЛИВОСТІ ФЕРМЕНТНОГО ПРЕПАРАТУ МІКРОБНОГО ПОХОДЖЕННЯ..... | 287 |

| | |
|---|-----|
| Лисенко О.С. СУЧАСНА ДІАГНОСТИКА Й ПРОБЛЕМА ФАРМАКОТЕРАПІЇ ВІРТУАЛЬНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ: ПЕДІАТРИЧНА КАТЕГОРІЯ НАСЕЛЕННЯ ТА ПІДЛІТКИ В ФОКУСІ РИЗИКУ | 297 |
| Малоштан Л.М., Бурлака І.С. ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СУПОЗИТОРІЇВ З МАСЛОМ НАСІННЯ АМАРАНТУ | 302 |
| Маматисакова Г.А., Тухтаева А.М., Зайнутдинов Х.С. АССОРТИМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН | 308 |
| Мансурова М.Х., Сулейманов С.Ф. ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ НАА НА ФОНЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ | 314 |
| Мельниківська Н.В., Кудря М.Я., Палагіна І.А., Устенко Н.В., Морозюк А.Ю., Ганненко С.Г. КОМОРБІДНА ПАТОЛОГІЯ: РОЗЛАДИ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ТА ЕНДОКРИННІ ПОРУШЕННЯ_(огляд літератури) | 317 |
| Месникова И.Л., Хурса Р.В. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ РАСТОРОПШИ В ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ..... | 324 |
| Миррахимова Т.А., Олимов Н.К., Исмоилова Г.М. ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ ВЫРАЩИВАЕМОЙ В УЗБЕКИСТАНЕ | 335 |
| Мусаева Д.М., Самадов Б.Ш., Очилова Г.С. ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ ВЛИЯНИЕ ФЕНОБАРБИТАЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ | 341 |
| Мусаева Л.Ж. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННОГО КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ПУЛЬМОСТИН В ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ..... | 344 |
| Нарзиев Ш.С., Хазратов У.Х. ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ИНСПИРОНА В ВОССТАНОВЛЕНИИ ДРЕНАЖНОЙ ФУНКЦИИ БРОНХОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ | 347 |
| Никитина Н.С., Деева Т.В., Котляр В.А., Леонтьева Т.Л. ИЗУЧЕНИЕ МЕСТНОРАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА ЛАНОТАН, КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ | 354 |

| | |
|---|-----|
| Никитина Н.С., Сомова Я.В., Деева Т.В., Котляр В.А., Леонтьева Т.Л. ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА КВЕРТИН, ТАБЛЕТКИ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ | 361 |
| Никитина Н.С., Сомова Я.В., Деева Т.В., Леонтьева Т.Л., Котляр В.А. ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА ТАУКРАТ [®] , ТАБЛЕТКИ С ИЗМЕНЕННЫМ СОСТАВОМ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ | 371 |
| Нурматова Н.Ф., Иноятова Ф.И. АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ G. LAMBLIA У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В | 382 |
| Осолодченко Т. П., Андреева І. Д., Рябова І. С. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ШВИДКОСТІ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ ПРИ КОМБІНУВАННІ КОМПОНЕНТІВ ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ | 390 |
| Оспанова Т.С., Семідоцька Ж.Д., Чернякова І.О., Авдєєва О.В., Піонова О.М., Трифонова Н.С. ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ПРОГРЕСУВАННЯ ХОЗЛ В УМОВАХ КОМОРИДНОСТІ..... | 395 |
| Палагіна І.А., Кудря М.Я., Мельниківська Н.В., Кустова С.П., Устенко Н.В., Бойко М.О., Морозюк А.Ю., Матвєєва Т.В., Ганненко С.Г. АНТИОКСИДАНТНА ТА АНТИЦИТОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ ПОХІДНОГО КАМФОРНОЇ КИСЛОТИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ | 402 |
| Пінський О.О. БІОЕТИКА І ПРОЦЕСИ УДОСКОНАЛЕННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ ВЧЕНИХ-ПРИРОДОЗНАВЦІВ..... | 410 |
| Полищук И.Н., Комиссаренко А.Н., Ильина Т.В., Комиссаренко Н.А. ИЗУЧЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ ЭКСТРАКТА ЖМЫХА МАЛИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ МЕТОДОМ ГХ-МС..... | 415 |
| Савохина М.В., Книженко И.Б., Качанова О.А. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ | 420 |
| Самадов Б.Ш., Жалилова Ф.С., Жалилов Ф.С., Муродова Н.А. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ СВОЙСТВА И ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ “MOMORDICA CHARANTIA L” | 426 |
| Самадов Б.Ш., Мусаева Д.М. ТЕНДЕНЦИЯ РАЗВИТИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ГЕПАТИТА С В УЗБЕКИСТАНЕ..... | 431 |

| | |
|---|-----|
| Самура І.Б., Романенко М.І., Тихоновський О.В. ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ 1.8-ДИЗАМЩЕНИХ 7-ЕТИЛ-3-МЕТИКСАНТИНУ..... | 438 |
| Самура І.Б. МЕТОДИЧНИЙ ІНСТРУМЕНТАРІЙ ІННОВАЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ В ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ОСВІТІ НА ПРИКЛАДІ КЕЙС-МЕТОДУ | 443 |
| Семидоцкая Ж.Д., Чернякова И.А., Неффа М.Ю., Чернякова А.Е. ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА И МЕДИКАЛИЗАЦИЯ ОБЩЕСТВА..... | 448 |
| Сидаметова З.Э., Олимов Н.К. РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ СЕДАТИВНОГО СРЕДСТВА МЕСТНОЙ ФЛОРЫ..... | 458 |
| Скрипникова Я.С., Пацера М.В., Селіна Ю.В. ВИКОРИСТАННЯ ПРОБІОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ_У ДІТЕЙ З ОПІКОВОЮ ТРАВМОЮ | 463 |
| Смоленко Н.П. , Чистякова Е.С. , Коренева Є.М., Белкіна І.О., Величко Н.Ф., Карпенко Н.О., Клочков В.К., Бондаренко В.О. СТАН КОПУЛЯТИВНОЇ ФУНКЦІЇ У ЩУРІВ З ХРОНІЧНИМ ПРОСТАТИТОМ ПРИ КОРЕКЦІЇ КОМБІНАЦІЄЮ НАНОЧАСТИНОК РІДКОЗЕМЕЛЬНИХ ЕЛЕМЕНТІВ ЗІ СРІБЛОМ..... | 468 |
| Старченко Г.Ю., Грицик А.Р. ДОСЛІДЖЕННЯ ЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ РОСЛИН РОДУ ЕВКАЛІПТ ФЛОРИ НАМІБІЇ..... | 474 |
| Сулейманов С.Ф. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТИМОПТИНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ | 479 |
| Суяров А.А., Хатамов Х.М., Киреев В.В., Мухтаров Ш.М. ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. | 484 |
| Торохтин А.М. ФАРМАКОТЕРАПИЯ И АНАЛИТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА | 488 |
| Хазратов У.Х., Нарзиев Ш.С., Солибоева С.О. ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРНЯ СОЛОДКИ ПРИ ЛЕГОЧНОЙ ФОРМЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ | 495 |
| Хакимова Л.Р., Лапасов С.Х. ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО НАЗНАЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПЕРВИЧНОМ ЗВЕНЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) | 501 |

| | |
|---|-----|
| Хорунжая А.А. ВЛИЯНИЕ СПОРТИВНОГО ПИТАНИЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА | 510 |
| Худайбердиев Х.И., Мустанов Т.Б., Мамаджанова М.А., Джанаев Г.Ю. ИССЛЕДОВАНИЕ ХОЛЕРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НИГЛИЗИНА | 514 |
| Чеховська Г.С. ДОГЛЯД ЗА АТОПІЧНОЮ ШКІРОЮ, ЯК ВАЖЛИВИЙ ЕТАП БАЗОВОЇ ТОПІЧНОЇ ТЕРАПІЇ..... | 517 |
| Шилова М.А., Абрамович А.В., Вальчук И.Н., Доценко М.Л. ПРИМЕНЕНИЕ МЕТАДОНА И БУПРЕНОРФИНА НА ФОНЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С И ВИЧ | 522 |
| Шульга Л.І. КЛЮЧОВІ ВЗАЄМОДІЇ СУБ'ЄКТІВ ОСВІТНЬОГО ПРОСТОРУ В ПРОЦЕСІ ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ ПРАЦІВНИКІВ ФАРМАЦІЇ | 530 |

Наукове видання

Серія «Наука»

**ЛІКИ – ЛЮДИНІ.
СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ
І ПРИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Матеріали IV Міжнародної
науково-практичної конференції

У двох томах

Том 1

12-13 березня 2020 року
м. Харків

Формат 60 x 84/16. Ум. друк. арк. 15,75.

Національний фармацевтичний університет
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи серії ДК № 3420 від 11.03.2009.

