



SOUTH KAZAKHSTAN
**MEDICAL
ACADEMY**



«ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН МЕДИЦИНА АКАДЕМИЯСЫ»

ХАБАРШЫСЫ

«ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ»

ВЕСТНИК

OF THE SOUTH-KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY

VESTNIK

№ 3 (87), 2019

РЕСПУБЛИКАЛЫҚ
ҒЫЛЫМИ ЖУРНАЛ

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ
НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

REPUBLICAN
SCIENTIFIC JOURNAL

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН МЕДИЦИНА АКАДЕМИЯСЫНЫҢ ХАБАРШЫСЫ

№ 3 (87), 2019

РЕСПУБЛИКАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ ЖУРНАЛ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
“VESTNIK”

of the South-Kazakhstan medicina academy
REPUBLICAN SCIENTIFIC JOURNAL

Основан с мая 1998 г.

Учредитель:

АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»

Журнал перерегистрирован
Министерством информации и
коммуникаций Республики Казахстан
Регистрационное свидетельство
№17199-ж от 04.07.2018 года.
ISSN 1562-2967

«Вестник ЮКМА» зарегистрирован в
Международном центре по регистрации
серийных изданий ISSN(ЮНЕСКО,
г.Париж,Франция), присвоен
международный номер ISSN 2306-6822

Журнал индексируется в КазБЦ; в
международной базе данных Information
Service, for Physics, Electronics and
Computing (InspecDirect)

Адрес редакции:
160019 Республика Казахстан,
г. Шымкент, пл. Аль-Фараби, 1
Тел.: 8(725-2) 40-22-08, 40-82-22(5113)
Факс: 40-82-19
www.ukgfa.kz, ukgma.kz
E-Mail: medacadem@rambler.ru,
raihaan_ukgfa@mail.ru

Тираж 40 экз. Журнал отпечатан в
типографии ОФ «Серпилис»,
г. Шымкент.

Главный редактор

Рысбеков М.М., доктор мед. наук., профессор

Заместитель главного редактора

Нурмашев Б.К., кандидат медицинских наук,
асс.профессор

Редактор научного журнала

Шаймерденова Р.А.,член Союза журналистов
СССР и Казахстана

Редакционная коллегия:

Абдурахманов Б.А., кандидат мед.н., доцент
Абуова Г.Н., кандидат мед.н., доцент
Анартаева М.У., доктор мед.наук, доцент
Дуцанова Г.А., доктор мед.наук, профессор
Кауызбай Ж.А., кандидат мед.н., доцент
Ордабаева С.К., доктор фарм.наук, профессор
Орманов Н.Ж., доктор мед.наук, профессор
Сагиндыкова Б.А., доктор фарм.наук,
профессор

Сисабеков. К.Е., доктор мед. наук, профессор
Шертаева К.Д., доктор фарм.наук, профессор

Редакционный совет:

Бачек Т., асс.профессор(г.Гданьск, Республика
Польша)
Gasparyan Armen Y., MD, PhD, FESC, Associated
Professor (Dudley, UK)
Георгиянц В.А., д.фарм.н., профессор (г.Харьков,
Украина)
Дроздова И.Л., д.фарм.н., профессор (г.Курск,
Россия)
Корчевский А. Phd, Doctor of Science (г.Колумбия,
США)
Раменская Г.В., д.фарм.н., профессор (г.Москва,
Россия)
Чолпонбаев К.С., д.фарм.н., проф. (г. Бишкек,
Кыргызстан)
Халиуллин Ф.А., д.фарм.н., профессор (г.Уфа,
Россия)
Иоханна Хейкиля, (Университет JAMK, Финляндия)
Хеннеле Титтанен, (Университет LAMK,
Финляндия)
Шнитовска М.,Prof.,Phd., M.Pharm (г.Гданьск,
Республика Польша)



Международная научно-практическая конференция «Современные аспекты медицины и фармации: образование, наука и практика», посвященная 40-летию со дня образования Южно-Казахстанской медицинской академии
11-12 октября 2019 года, город Шымкент, Республика Казахстан

Оңтүстік Қазақстан медицина академиясының 40 жылдық мерейтойына арналған "Медицина мен фармацияның заманауи аспектілері: білім, ғылым және тәжірибе" атты халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы
11-12 қазан 2019 жыл, Шымкент қаласы, Қазақстан Республикасы

International scientific and technical conference "Modern aspects of medicine and pharmacy: education, science and practice" dedicated to the 40th anniversary of the formation of South Kazakhstan medical academy
11-12 October 2019, Shymkent city, Republic of Kazakhstan

*Поздравление министра здравоохранения Республики Казахстан
Е.А.Биртанова по случаю торжественных мероприятий, посвященных
40-летию Южно-Казахстанской медицинской академии*



Уважаемые друзья, коллеги!

Современные реалии XXI века определяют ведущую роль системы образования в подготовке кадров медицинского и фармацевтического профиля. Отмечая высокую миссию ученых, преподавателей высшей школы и всего многонационального коллектива Южно-Казахстанской медицинской академии в модернизации системы здравоохранения Казахстана, разрешите подчеркнуть важность образования для общества, которое определяет, в конечном счете, конкурентоспособность страны.

Вы с этой задачей справляетесь на протяжении четырех десятков лет. Поскольку у студенческой молодежи Вы воспитывали и воспитываете уважение к национальным ценностям, чувство казахстанского патриотизма, расширяете мировоззрение и мотивируете на деятельность на благо Родины и человека.

2019 год объявлен Годом молодежи в Казахстане. Это значимое событие в истории и культуре государства. Сегодня Вы формируете новый тип личности, способствуете появлению интересов к науке, направляете их развитие, чтобы из стен вуза выходили специалисты с целостным представлением о мировых интеграционных процессах не только в медицине и фармации.

Начиная с момента создания Южно-Казахстанской медицинской академии, из ее стен вышли 18 417 специалистов. Сегодня в вузе «грызут гранит науки» 3 706 студентов. Обучение проходит по семи образовательным программам бакалавриата, по четырем программам магистратуры, по тринадцати программам резидентуры, по

пяти программам медицинского колледжа. Преподавательский состав насчитывает в своих рядах 354 человека. Среди студенческой молодежи представители Узбекистана, Киргизии, Туркменистана, России, Украины. Выбор в пользу казахстанского образования сознательно сделала молодежь из Индии.

Среди выпускников Южно-Казахстанской медицинской академии есть имена известных людей, внесших вклад в отечественную медицину страны. Это, к примеру, выпускник 2001 года Алексей Владимирович Цой, экс-вице министр здравоохранения, сегодня являющийся руководителем Медицинского Центра Управления делами Президента РК.

Академия также дорожит выпускником 1996 года. Его имя Сыздык Асылбекович Баймуканов, работавший генеральным директором ТОО «СК-Фармация». Чуть ранее обучался в Шымкенте и окончил вуз в 1990 году заместитель председателя Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения РК Нурлыбек Абибуллаевич Асылбеков.

С гордостью можно перечислить еще много имен выпускников, ежедневно стоящих у операционного стола, находящихся на приеме пациентов в организациях первичного звена здравоохранения или спешащих на вызов в каретах скорой медицинской помощи. Почти все они являются первоклассными специалистами, знающими и любящими свое дело!

Уважаемые друзья, коллеги! В течение 40 лет Вы прошли долгий путь, имеете значительный опыт, что позволяет с уверенностью говорить об успехах на всех этапах становления вуза, начиная от Шымкентского филиала Алмаатинского государственного медицинского института до акционерного общества «Южно-Казахстанская медицинская академия».

Сегодня перед Вами стоят не менее трудные задачи. Вы позиционируете на рынке образовательных услуг, как многообещающее высшее учебное заведение, за которым будущее в третьем мегаполисе страны. Перед Вами открываются перспективы и приоритеты. Многопрофильная больница, фундамент которой заложен в преддверие 40-летнего юбилея, еще раз подчеркивает грандиозные планы, на осуществление которого уйдут предстоящие три года.

Желаю творческой элите академии в лице профессорско-преподавательского состава, сотрудникам всех подразделений, в том числе акционеру, депутату областного маслихата Серикжану Сейтжановичу Сейтжанову выдержать и этот серьезный экзамен на профессиональную зрелость.

На юге Казахстана создается Госпиталь будущего, своеобразный медицинский кластер, способный показать всему миру достижения в области медицины на примере одного бурно развивающегося региона.

Не скрываю восхищения перспективами развития отрасли в Центральной Азии, которая закладывается здесь в Южном регионе Казахстана. Есть опыт, есть ресурсы, есть неутолимое желание преобразовать этот край, наполненный историческими достопримечательностями, занесенными в мировое культурное наследие ЮНЕСКО.

От всей души желаю Вам, уважаемые коллеги, прежде всего крепкого здоровья, а также благополучия каждой семье, успехов и процветания!

Е. А. БИРТАНОВ,
министр здравоохранения Республики Казахстан

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

Подсекция: «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ»

МРНТИ 76.29.51

Духовский А.Э.¹, Сон А.А.², Биднюк Е.А.², Латыпов К.А.²

¹коммунальное некоммерческое предприятие «Городская клиническая больница скорой и неотложной помощи им. проф. О.И. Мещанинова», г.Харьков, Украина, ²Одесский национальный медицинский университет, г.Одесса, Украина

ОСОБЕННОСТИ ПОСТИКТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ В УСЛОВИЯХ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ (ЭС) БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА

Резюме

У крыс с хроническим epileptическим синдромом, вызванным повторными введениями пентилентетразоля (ПТЗ) (30,0 мг/кг, в/бр) в постиктальном периоде в структуре позно-тонических нарушений отмечалось преобладание реакций, обусловленных высоким тоном эндогенной опиатной системы – экзофтальм (36,7 %), приведение задних конечностей (63,3%), повышенный тонус хвоста (70,0%). Выраженность болевой реакции в ответ на механическое зажимание хвоста была снижена в сравнении с контролем на 47,1% ($P<0,05$). На фоне ЭС блуждающего нерва экзофтальм отмечался у 52,0% крыс, а тонус хвоста повышен у 88,0% животных. Выраженность реакций на болевой раздражитель снижалась в сравнении с киндлинговыми животными вдвое ($P<0,05$) и четверо в сравнении с контролем ($P<0,05$). Применение налоксона (1,0 мг/кг, в/бр) у крыс после ЭС блуждающего нерва сопровождалось снижением выраженности симптомов, обусловленных активацией опиатергической системы. Так, приведение передних конечностей регистрировалось у 12,0%, эксплозивность – у 8,0%, а экзофтальм – у 28,0% животных. Болевая чувствительность оставалась достоверно меньшей в сравнении с таковой в контроле – на 60,0% ($P<0,05$) и при этом не отличалась от показателей в других экспериментальных группах ($P>0,05$). В структуре постиктального позно-тонического синдрома у животных с острыми ПТЗ-индуцированными судорогами (60,0 мг/кг, в/бр) представленность опиатергических проявлений была на уровне 5,0-15,0% животных, а выраженность реакции на болевой раздражитель не отличалась от контроля. ЭС блуждающего нерва уменьшала болевую реакцию на 25,0% ($P<0,05$) и этот эффект отсутствовал при введении налоксона ($P<0,05$).

Ключевые слова: фармакологический киндлинг, судорожный синдром, электрическая стимуляция блуждающего нерва, пентилентетразол, налоксон.

Введение. В структуре постиктального позно-тонических реакций, в том числе изменения болевой чувствительности, важное значение имеет активация эндогенной опиатной системы, что наиболее выражено у животных с фармакологическим киндлингом [1, 7].

Болевая чувствительность, как одна из основных характеристик постиктального периода, в значительной мере детерминирована функциональным состоянием мозга [3, 8]. При этом epileptиформные проявления редко вызывают болевой синдром центрального происхождения [6]. Однако, характерными являются нарушения болевой чувствительности в постиктальном периоде, которые сопровождаются ее снижением, что подтверждено в различных условиях моделирования epileptического синдрома [5, 6].

Одним из методов подавления epileptиформных проявлений является электрическая стимуляция (ЭС) блуждающего нерва, эффекты которой также связаны с контролем болевой чувствительности [2, 4, 6], активацией мю- опиатных рецепторов [8]. Однако до последнего времени не исследовались особенности ЭС блуждающего нерва на модели фармакологического киндлинга.

Поэтому целью настоящего исследования было изучение особенностей позно-тонических реакций и болевой чувствительности у крыс с ПТЗ-индуцированным киндлингом в условиях ЭС блуждающего нерва и применения блокатора опиатных рецепторов налоксона.

Материал и методы исследований. Исследования проведены на 50 крысах – самцах линии Вистар массой тела 250-320 г, которых удерживали в стандартных условиях вивария при 12- часовой смене света и темноты, постоянной температуре 23°C. Все исследования были проведены в соответствии

с требованиями GLP и требованиями комиссии по биоэтике Одесского национального медицинского университета (протокол от 10.10.2008 г., №84).

Хроническую судорожную активность (фармакологический киндлинг) у крыс вызывали с помощью повторного применения пентилентетразола (ПТЗ) (30,0 мг/кг, в/бр “Sigma-Aldrich”, США), который вводили ежедневно однократно в течение трех недель [1]. В наблюдении использовали животных, у которых три последние введения эпилептогена вызывали генерализованные судорожные приступы. Острые судороги вызывали у крыс введением ПТЗ в дозе 60,0 мг/кг, в/бр. Животным группы контроля вводили 0,9% физиологический раствор NaCl.

Исследования позно-тонических реакций проводили сразу по окончании судорожного приступа по методу [7]. При этом болевой рефлекс оценивали по характеру поведения животных в ответ на дозированное механическое воздействие – защипывание корцангом кончика хвоста в течение 30 с. Степень болевой реакции животного выражали в баллах, приняв следующую оценку признаков: 0 баллов - крыса остается неподвижной, не реагирует на болевое воздействие. 1 балл - подпрыгивает вперед, грызет и кусает расположенные перед ней предметы, не локализуя источник раздражения. 2 балла - поворачивается в сторону болевого раздражения, грызет поверхность стола, пищит, но точно не локализует раздражитель. 3 балла - крыса четко локализует место болевого раздражения, бросается на корцанг, грызет, пищит, пытается освободиться. В отдельных исследованиях определяли также латентный период возникновения болевой реакции.

ЭС блуждающего нерва осуществляли прямоугольными импульсами электрического тока через предварительно имплантированные электроды на ствол левого блуждающего нерва. Применяли частоту ЭС 50 Гц, интенсивность 0,5 - 0,8 мА, длительность импульса – 0,5 мс, длительность ЭС – 5,0 с. Источником электрических импульсов был стимулятор ЭСУ-1. Через 24 с с момента формирования киндлинговой генерализованной судорожной активности и за 30 мин до введения тестирующей дозы ПТЗ осуществляли 5 последовательных сеансов ЭС с перерывом между ними 3,0 мин. Подобные стимуляции проводили животным с последующим введением ПТЗ в дозе 60,0 мг/кг. Налоксон (1,0 мг/кг, в/бр, Sigma-Aldrich”, США) вводили за 30 мин до ЭС. Животным контрольной группы проводили ложные ЭС и вводили в/бр 0,9% физиологический раствор NaCl.

Оценку достоверности различий исследуемых показателей между группами проводили с применением спаренного t-теста (программа «Primer Biostatistics», США), а также с применением метода ANOVA и Newman-Keuls теста.

Результаты исследования и их обсуждение. Большинство симптомов позно-тонического поведенческого синдрома, развившегося в постиктальном периоде у киндлинговых животных носили характер "опиатной ригидности" (Табл. 1). Так, у животных регистрировались такие проявления как экзофтальм (36,7 % всех крыс), приведение передних лап (20%), эксплозивность (13,3 %). Кроме того, имело место приведение задних конечностей (63,3%), а также повышенный тонус хвоста (70,0%). Выраженность болевой реакции в ответ на механическое защипывание хвоста была снижена в сравнении с контролем на 47,1% ($P < 0,05$). Кроме того, уменьшалась способность удерживать позу «мостик», которая сохранялась у 6,7% крыс, способность удерживаться на вертикальном стержне (23,3%), а также способность захвата предметов передними лапами (40,0%). На фоне ЭС блуждающего нерва возрастало число животных, демонстрировавших отдельные опиат-зависимые проявления позно-тонических нарушений. Так, приведение передних лап отмечалось у 40,0% животных, эксплозивность – у 20,0%, экзофтальм – у 52,0%, задние лапы были приведены у 68,0% крыс, а тонус хвоста повышен у 88,0% животных. Выраженность реакций на болевой раздражитель снижалась в сравнении с киндлинговыми животными вдвое ($P < 0,05$) и практически вчетверо в сравнении с контролем ($P < 0,05$). Введение налоксона (1,0 мг/кг, в/бр) киндлинговым животным сопровождалось уменьшением опиатергических проявлений позно-тонических нарушений. Так, приведение передних лап и экзофтальм регистрировались у 16,0% крыс, приведение задних конечностей имело место у 40,0%, а повышенный тонус хвоста – у 24,0% животных. Болевая чувствительность достоверно превышала аналогичный показатель у киндлинговых крыс – на 54,3% ($P < 0,05$), хотя оставалась достоверно более низкой в сравнении с контролем (на 18,3%, $P < 0,05$). Число крыс, удерживавших позу «мостик» увеличивалось до 32,0%, способных захватывать предметы передними лапами – до 68,0%. Применение налоксона (1,0 мг/кг, в/бр) у крыс после ЭС блуждающего нерва сопровождалось снижением выраженности симптомов, обусловленных активацией опиатергической системы. Так, приведение передних конечностей регистрировалось у 12,0%, эксплозивность – у 8,0%, а экзофтальм – у 28,0% животных. Приведение задних конечностей и повышенный тонус хвоста имел место у 32,0% и 36,0% крыс соответственно. Болевая чувствительность оставалась достоверно меньшей в сравнении с таковой в контроле – на 60,0% ($P < 0,05$) и при этом не отличалась от показателей в других экспериментальных группах ($P > 0,05$) (Табл. 1).

Таблица 1 - Характеристика позно-тонического состояния и двигательных реакций у крыс с пентилентетразол (ПТЗ) - индуцированным киндлингом (30,0 мг/кг, в/бр) в условиях электростимуляции (ЭС) блуждающего нерва и введения налоксона.

Группы Животных	Число крыс	Исследуемые показатели										
		Положение передних лап	Рефлекс переворачивания	Эксплоративность	Глазные симптомы	Роговичный рефлекс (утеря)	Положение задних лап при поднятии за хвост	Тонус хвоста	Болевой рефлекс (баллы)	Поза "мостик"	Удерживание на стережне	Захват передними лапами
1. Контроль введение 0,9% р-ра NaCl	20	Расставлены, N=4	0	0	0	0	Отведены, N=11	Не изменен N=20	2,40 ± 0,17	18	20	19
2. Крысы после повторных введений ПТЗ	30	Подтулов ищем, N=6	2	4	Экзофтальм N=11	3	Приведены, N=19	Повышен, N=21	1,27 ± 0,19*	2	7	12
3.ЭС блуждающего нерва	25	Подтулов ищем, N=10	2	5	Экзофтальм N=13	4	Приведены, N=17	Повышен, N=22	0,64 ± 0,13*#	3	9	11
4.Введение налоксона (1,0 мг/кг, в/бр)	25	Расставлены / приведены (3/4)	0	1	Экзофтальм N=4	2	Отведены / приведены, (5/10)	Повышен, N=6	1,96 ± 0,19*#	8	12	17
5. ЭС блуждающего нерва+ налоксон (1,0 мг/кг, в/бр)	25	Расставлены / приведены (1/3)	2	2	Экзофтальм N=7	3	Отведены / приведены, (3/8)	Повышен, N=9	1,44 ± 0,16*	6	10	15

Примечание: *-P<0,05 в сравнении с контролем (группа №1) и #-P<0,05 в сравнении с группой №2 киндлинговых крыс (метод ANOVA+ тест Newman – Keuls).

У крыс с острыми ПТЗ-индуцированными судорогами в структуре постиктального позно-тонического синдрома выраженность опиатергических компонентов нарушений была незначительной (Табл.2).

Таблица 2 - Характеристика позно-тонического состояния и двигательных реакций в постиктальном периоде после введения ПТЗ в дозе 60,0 мг/кг интаткным крысам в условиях электростимуляции (ЭС) блуждающего нерва и введения налоксона.

Группы животных	Число крыс	Исучаемые показатели										
		Положен-ие передних лап	Рефлексы передних лап	Экспози-ция	Глазные симптомы	Рогович-ный рефлекс (утеря)	Положение задних лап при поднятии за хвост	Тонус хвоста	Болевой рефлекс (баллы)	Поза «мостик»	Удержание на стержне	Захват передними лапами
1. Контроль (введение 0,9% р-ра NaCl)	20	Расставлены, N=4	0	0	0	0	Отведены, N=11	Не изменен N=20	2,40 ± 0,17	18	20	19
2. ПТЗ (60,0 мг/кг, в/бр)	20	Расставлены / приведены (2/1)	1	0	Экзофтальм N=1	2	Отведены / приведены, (9/2)	Повышен, N=2	2,20 ± 0,16	15	12	14
3.ЭС блуждающего нерва	20	Расставлены / приведены (2/2)	1	2	Экзофтальм N=5	1	Отведены / приведены, (6/4)	Повышен, N=9	1,80 ± 0,17*	10	8	13
4.Введение налоксона (1,0 мг/кг, в/бр)	20	Расставлены / приведены (8/1)	0	0	0	1	Отведены / приведены, (7/0)	Повышен, N=1	2,60 ± 0,11#	9	11	14
5. ЭС блуждающего нерва + налоксона (1,0 мг/кг, в/бр)	20	Расставлены / приведены (1/2)	1	1	Экзофтальм N=2	0	Отведены / приведены, (4/1)	Повышен, N=3	2,10 ± 0,18	11	10	15

Примечание: *-P<0,05 в сравнении с контролем (группа №1) #-P<0,05 в сравнение с группой крыс №3 с ЭС блуждающего нерва (метод ANOVA+ тест Newman – Keuls).

Так, приведение передних лап и экзофтальм регистрировалось у 5,0% животных, приведение задних лап и повышенный тонус хвоста – у 10,0%, в то время как позу «мостик» удерживало 75,0% крыс, на вертикальном стержне удерживалось 60,0%, а захват передними лапами сохранялся у 70,0% животных. Болевая чувствительность была снижена в сравнении с контролем на 8,3% (P>0,05). Под влиянием ЭС блуждающего нерва возрастало число животных с экзофтальмом – до 25,0%, вдове увеличивалось число крыс с приведением передних и задних конечностей, а повышенный тонус хвоста

отмечался у 45,0% крыс. Способность удерживать позу «мостик» демонстрировала половина экспериментальных животных, на верхушке стержня удерживалось 40,0% крыс. Болевая чувствительность была снижена в сравнении с контролем на 25,0% ($P < 0,05$) (Табл. 2). Применение налоксона (1,0 мг/кг, в/бр) блокировало большинство опиат- зависимых позно-тонических нарушений и вызывало повышение болевой чувствительности, выраженность которой достоверно (на 44,4%) превышала таковую у крыс с ЭС блуждающего нерва ($P < 0,05$). Применение налоксона (1,0 мг/кг, в/бр) у животных с ЭС блуждающего нерва уменьшало выраженность опиатергических позно-тонических реакций (Табл. 2). Так, число животных с экзофтальмом составило 10,0%, приведением задних лап – 5,0%, а повышенный тонус хвоста отмечался у 15,0% крыс. Число крыс, способных удерживать позу «мостик» составило 55,0%, в то время как способность захвата предметов передними лапами регистрировалась у 75,0 % животных. Болевая чувствительность была выше, чем в группе с ЭС блуждающего нерва на 16,7% ($P > 0,05$) не отличалась от таковой в других группах наблюдения ($P > 0,05$) (Табл. 2).

Таким образом, развитие киндлинга сопровождается активацией эндогенной опиатной системы, что проявляется развитием таких характерных симптомов как приведение передних и задних лап, эксплозивность животных, повышение мышечного тонуса, экзофтальм, снижение способности удерживать позу «мостик», уменьшение способности захвата предметов передними лапами и способности удерживаться на вертикальном стержне, а также уменьшением болевой чувствительности животных. Реже (до 10,0%) в постиктальном периоде отмечалась утеря роговичного рефлекса, а также способности принимать вертикальное положение из положения животного на боку.

На этом фоне применение ЭС блуждающего нерва сопровождалось развитием выраженного антиноцицептивного эффекта в тесте механической болевой чувствительности – двукратного снижения выраженности болевых реакций в сравнении с их выраженностью у киндлинговых крыс. В то же время у интактных животных в постсудорожном периоде не обнаруживалось выраженных проявлений указанных симптомов, свидетельствующее о значительно менее выраженной активации эндогенной опиатной системы. При этом снижение болевой чувствительности, индуцированное ЭС блуждающего нерва у животных с острыми судорогами составляло всего лишь 25,0% в сравнении с показателем у крыс после однократных ПТЗ- индуцированных судорог.

Применение налоксона как у киндлинговых крыс, так и у интактных животных сопровождалось блокированием вызванной судорогами низкой болевой чувствительности. При этом у киндлинговых животных сохранялась более низкая болевая чувствительность в сравнении с контролем (киндлинг без ЭС и введения налоксона) – на 19,3% ($P < 0,05$), в то время как у интактных животных выраженность болевых реакций превышала соответствующее значение в контроле на 8,3% ($P > 0,05$). Подобные различия могут свидетельствовать о том, что контроль болевой чувствительности при фармакологическом киндлинге регулируется не только мью- типом опиатных рецепторов, которые преимущественно блокируются под влиянием налоксона в дозе 1,0 мг/кг, в/бр [1, 7], но и за счет других типов центральных рецепторов (каппа и дельта), в то время как у интактных животных контроль болевой чувствительности в постиктальном периоде обеспечивают преимущественно мью- опиатные рецепторы.

Важно также отметить, что введение налоксона на фоне ЭС блуждающего нерва у киндлинговых животных сопровождалось повышением болевой чувствительности в сравнении с таковой после ЭС – в 2,25 раз ($P < 0,05$) и при этом показатель болевых реакций не отличался от такого у киндлинговых животных в отсутствие ЭС и применения налоксона ($P > 0,05$) при сохранении меньшего значения в сравнении с контролем (на 40,0%, $P < 0,05$). В то же время, у интактных животных после однократных судорог выраженность болевых реакций после применения ЭС и налоксона не носила достоверных отличий в сравнении с другими группами наблюдения ($P > 0,05$).

Таким образом, представленные результаты показали, что в механизмах центральных эффектов стимуляции блуждающего нерва важными являются механизмы активации опиатной системы, которые, в частности, связаны с активацией мью опиатных рецепторов [2, 8]. Однако, в отличие от снижения болевой чувствительности в постиктальном периоде у интактных животных, у киндлинговых крыс сохраняется ЭС- индуцированная низкая болевая чувствительность на фоне применения налоксона, что свидетельствует об участии других патофизиологических механизмов в реализации эффектов раздражения блуждающего нерва.

Выводы: 1. На моделях острой и хронической эпилептической активности, вызванной применением пентилентетразола, электрические стимуляции блуждающего нерва модифицируют структуру постиктальных позно-тонических реакций животных в направлении увеличения представленности симптомов, обусловленных активацией эндогенной опиатной системы.

2. Электрическая стимуляция блуждающего нерва вызывает снижение болевой чувствительности животных в постиктальном периоде, которое устраняются применением налоксона в незначительной дозе (1,0 мг/кг, в/бр), блокирующей мью опиатные рецепторы.

3. Указанные эффекты более выражены на модели фармакологического киндинга в сравнении с острыми генерализованными судорогами.

Литература

1. Годлевский Л.С. Моделирование и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома / Л.С. Годлевский, Е.В. Коболев, А.Ф. Мустяца [и др.]//Одесса.- 2010.- 320 с.
2. Acute seizure-suppressing effect of vagus nerve stimulation in the amygdala kindled rat /K.Rijkers, M.Aalbers, L.van Winden et al.// Brain Res.- 2010.- Vol.1319.- P. 155-163.
3. Effect of non-invasive vagus nerve stimulation on resting-state electroencephalography and laser-evoked potentials in migraine patients: mechanistic insights. / E.Vecchio, I. Bassez, K.Ricci et al. //Front. Hum. Neurosci. - 2018. – Vol. 12:366.doi: 10.3389/fnhum.2018.00366
4. Effect of vagus nerve stimulation on electrical kindling in different stages of seizure severity in freely moving cats / V.M.Magdaleno-Madrigal, A.Valdes-Cruz, D.Martinez-Alvarado et al. // Epilepsy Res.- 2014.- Vol. 108, N1.- P. 81-89.
5. Homayoun H., Dehpour A.R. Differential contribution of cholecystokinin receptors to stress-induced modulation of seizure and nociception thresholds in mice / H. Homayoun, A.R.Dehpour // Pharmacol. Biochem. Behav.- 2004.- Vol. 78.- P. 209-215.
6. Intrinsic neural circuits between dorsal midbrain neurons that control fear- induced responses and seizure activity and nuclei of the pain inhibitory system elaborating postictal antinociceptive processes: a functional neuroanatomical and neuropharmacological study / R.L.Freitas, C.M.Ferreira, S.J.Ribeiro et al. // Exp. Neurol.- 2005.- Vol. 191.-P. 225-242.
7. Myslobodsky M. Convulsant specific architecture of the postictal behaviour syndrome in the rats/ M.Myslobodsky, O.Kofman, M.Mintz // Epilepsia.- 1981.-V.22, N5.-P. 559-568.
8. Suppressive effect of vagal afferents on the activity of the trigeminal spinal neurons related to the jaw-opening reflex in rats: involvement of the endogenous opioid system / M.Takeda, T.Tanimoto, K.Ojima, and S.Matsumoto// Brain Res. Bull. – 1998.- Volo.47.-P. 49–56. doi: 10.1016/S0361-9230(98) 00059-8

Түйін

Духовский А.Э.¹, Сон А.А.², Биднюк Е.А.², Латыпов К.А.²

¹коммунальное некоммерческое предприятие «Городская клиническая больница скорой и неотложной помощи им. проф. О.И. Мещанинова», г.Харьков, Украина, ²Одесский национальный медицинский университет, г.Одесса, Украина

ОСОБЕННОСТИ ПОСТИКТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ В УСЛОВИЯХ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ (ЭС) БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА

У крыс с хроническим эпилептическим синдромом, вызванным повторными введениями пентилентетразоля (ПТЗ) (30,0 мг/кг, в/бр) в постиктальном периоде в структуре позно-тонических нарушений отмечалось преобладание реакций, обусловленных высоким тоном эндогенной опиатной системы – экзофтальм (36,7 %), приведение задних конечностей (63,3%), повышенный тонус хвоста (70,0%). Выраженность болевой реакции в ответ на механическое зажимание хвоста была снижена в сравнении с контролем на 47,1% (P<0,05). На фоне ЭС блуждающего нерва экзофтальм отмечался у 52,0% крыс, а тонус хвоста повышен у 88,0% животных. Выраженность реакций на болевой раздражитель снижалась в сравнении с киндинговыми животными вдвое (P<0,05) и четверо в сравнении с контролем (P<0,05). Применение налоксона (1,0 мг/кг, в/бр) у крыс после ЭС блуждающего нерва сопровождалось снижением выраженности симптомов, обусловленных активацией опиатергической системы. Так, приведение передних конечностей регистрировалось у 12,0%, эксплозивность – у 8,0%, а экзофтальм – у 28,0% животных. Болевая чувствительность оставалась достоверно меньшей в сравнении с таковой в контроле - на 60,0% (P<0,05) и при этом не отличалась от показателей в других экспериментальных группах (P>0,05). В структуре постиктального позно-тонического синдрома у животных с острыми ПТЗ-индуцированными судорогами (60,0 мг/кг, в/бр) представленность опиатергических проявлений была на уровне 5,0-15,0% животных, а выраженность реакции на болевой раздражитель не отличалась от контроля. ЭС блуждающего нерва уменьшала болевую реакцию на 25,0% (P<0,05) и этот эффект отсутствовал при введении налоксона (P<0,05).

Ключевые слова: фармакологический киндинг, судорожный синдром электрической стимуляции блуждающего нерва, пентилентетразол, налоксон.

Summary

Dukhovskyy A.E.¹, Son A.A.², Bidnyuk E.A.², Latypov K.A.²

¹ non-profit enterprise «Municipal Clinical Emergency Hospital after prof. O.I.Meshchaninov», Harkhiv,

²Odessa National Medical University, Odessa

CHARACTERISTICS OF POSTICTAL PERIOD IN THE EXPERIMENTAL EPILEPTIC SYNDROME UNDER CONDITIONS OF NERVUS VAGUS ELECTRICAL STIMULATION (ES)

In rats with chronic experimental epileptic syndrome, induced with repeated pentylenetetrazol (PTZ) (30,0 mg/kg, i.p.) the net prevalence of the symptoms determined by high functional level of endogenous opiate system were registered during postictal period. Thus exophthalmos was observed in 36,7 % of rats, as well as the adduction of hind limbs (63,3%), heightened tail tonus (70,0%) also were registered. The pronouncement of reactions as a response to mechanical painful stimuli was reduced pertained to the control rats by 47,1% ($P<0,05$). After vagal ES exophthalmos was registered in 52,0% rats, while tail tonus was heightened in 88,0% rats. The pronouncement of pain reactions have been reduced by two times when compared with kindled rats ($P<0,05$), and by four time when compared with the control group ($P<0,05$). Naloxone (1,0 mg/kg, i.p.) reduced opiate symptoms in rats with the vagal ES. Thus, adduction of forepaws was registered in 12,0%, explosiveness – in 8,0%, and exophthalmos in 28,0% of rats. The pain reactions remained to be significantly lower when compared with such one in the control group - by 60,0% ($P<0,05$) and was not differ from it's level in other experimental groups ($P>0,05$). In rats with acute PTZ- induced seizures (60,0 mg/kg, i.p.) the pronouncement of opiate symptoms was kept at 5,0-15,0% level and pain reactions were not differ from the control group. The vagal ES reduced the pain reactions by 25,0% ($P<0,05$) and such a reduction was abolished by naloxone administration ($P<0,05$).

Key words: pharmacological kindling, seizure syndrome, nervus vagus electrical stimulation, pentylenetetrazol, naloxone.

МРНТИ: 76.29.42

Д.Д.Тургумбаев

Кыргызский Государственный медицинский институт переподготовки и повышение квалификации,
г.Бишкек, Кыргызская Республика.

СОСТОЯНИЕ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ УМЕРШИХ ОТ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Резюме

Проведено патоморфологические обследование 228 умершим больным в острейшем периоде (до 21 дня) от прогрессирующего ишемического инсульта. Стенозирующими процессами были атеросклеротические бляшки, причем выраженность сосудов были весьма разнообразными. К стенозу повергались сосуды как на своей стороне (инфарктное полушарие), так и на противоположной стороны, наряду с крупными и мелкие артерии. Бляшки были локализованы более чем в половине случаев в системе виллизиев круга и в стволе глубоких ветвей внутримозговых артерий. У умерших больных выявлялись различные аномалии сосудов. в характере ветвления, отсутствии соединительных артерий и в гипоплазии сосудов практически у всех обследованных.

Ключевые слова: прогрессирующий ишемический инсульт, стеноз, внутримозговые артерии, виллизиев круг, аномалия сосудов.

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в последние годы в изучении острых нарушений мозгового кровообращения, генез в 40% случаев все же остается не ясной [1,3]. Неизвестно также вопрос о влиянии частичной окклюзии или так называемые стенозирующие и окклюзирующие процессы внутримозговых артерий различной природы в формировании сосудисто-мозговой недостаточности и инфаркта мозга (ИМ), оказывают влияние изолированно или в сочетании с другими стенозирующими факторами. Неизвестно также, в какой зависимости находится выраженность структурных изменений стенки сосудов от длительности стеноза, существование которого доказано с

помощью прижизненной ангиографии. До сих пор нет описания влияния морфофункциональных изменений, наступающих на стенки сосуда при стенозе на противоположной стороне очага поражения. Поэтому особенности патогенеза ИМ дополняются и пересматриваются новыми полученными теоретическими и практическими данными [2,4,5,6].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния стенозирующего и окклюзирующего процесса на прогноз ишемического инсульта (ИИ)

Методы исследования и общая характеристика материала.

К обследованию подвергались 228 умершие больные в острейшем периоде (от двух до двадцати одного дня) от прогрессирующего ишемического инсульта в специализированном ангионеврологическом отделении Национального госпиталя. Больные были в возрасте 45 лет и старше (средний возраст 76 лет). Из них мужчин - 103 (45,2%), женщин - 125 (54,8%). Больные поступали по скорой помощи в первые часы от начала заболевания. Из группы были исключены: больные с инфарктом мозга, у которых выявлялись признаки геморрагической трансформации ишемического очага; больные с сахарным диабетом в стадии декомпенсации; больные с активной фазой ревматизма; больные острой и хронической тяжелой сопутствующей патологией.

Результаты исследования и их обсуждение.

Причинами острых сосудистых заболеваний головного мозга у 187 (82,0%) больных были атеросклероз мозговых сосудов с артериальной гипертензией, у 21 (9,2%) больных атеросклероз без артериальной гипертензией и у 20 (8,8%) больных были “этиология не ясна”. Таким образом, у 187 больных при первичном измерении были повышенное артериальное давление. Причем у большинства больных (106 или 56,7%) повышение артериального давления зарегистрировано впервые.

Патоморфологически на стороне ИМ стенозирующим процессом являлся ангиоспазм, причем протяженность спазмированных сосудов были весьма разнообразными. Спазму подвергались сосуды как своей стороны, так и противоположной стороны, наряду с крупными и мелкие артерии. Следует особо подчеркнуть, что у 119 (52,2%) из 228 умерших макроскопически на здоровой стороне были выявлены стенозирующие процессы вызывая хроническую ишемию и ИМ по сосудистым бассейнам мозга виде: атеросклеротической бляшки, ангиоспазма, аномалии сосудов мозга и патологической извитости. При этом ангиоспазм чаще локализовался преимущественно в крупных глубинных ветвях ствола (передней, средней и задней) внутримозговых артерий. Стенозирующие процессы, виде атеросклеротической бляшки были локализованы более чем в половине случаев (151 или 66,2%) в системе виллизиев круга и в стволе глубинных ветвей (82 или 35,9%) внутримозговых артерий. Сравнительные данные анатомического строения интракраниальных артерий у больных с ИМ в “здоровом” полушарии чем пораженном, значительно чаще имеют место аномалии развития и некоторые особенности или варианты строения, которые, несомненно (по законам гемодинамики) отрицательно влияют на кровообращение. Аномалии сосудов проявлялись в характере ветвления, отсутствии соединительных артерий и в гипоплазии сосудов практически у всех обследованных. Указанные патологии или аномалии сосудов в “здоровом” полушарии выявлены в 198 (86,8%) случаях, т.е. по отношению пораженному полушарию в 5 раз чаще.

Выводы.

Результаты исследования показывают, что ИМ при стенозирующих и окклюзирующих процессах сосудов головного мозга имеет своеобразную патоморфологические особенности течения. Нарастания стенозирующих процессов в сочетании с различными аномалиями и вариантами мозговых сосудов четко коррелируются патоморфологическими изменениями в просвете сосудов и с клиническими течениями. На наш взгляд, повышение артериального давления является вторичным, компенсаторным, в ответ на не только острую ишемию, но и хроническую, целью обеспечения адекватного кровоснабжения мозговой ткани. Это имеет практическое значение для разработки лечебной тактики при прогрессирующем течении ИМ.

Литература

1. Верещагин Н. В., Гулевская Т. С., Миловидов Ю. К. Приоритетные направления научных исследований по проблеме нарушений мозгового кровообращения //Ж. невропат. и психиат. - 1990. - Т. 90, в.1. - С. 3-8.
2. Савич В.И. //Патологические изменения экстра-интракраниальных артерий и инфаркт мозга. Минск, “Беларусь”, 1987, 144 с.
3. Шмонин А. А. Осложнения церебрального инсульта. Тактика ведения. Пятигорск. 2017.
4. Arnao V, Acciarresi M, Cittadini E, Caso V. Stroke incidence, prevalence and mortality in women worldwide. *Int J Stroke*. 2016; 11(3):287-301.
5. Del Bene A, Palumbo V, Lamassa M, Saia V, Piccardi B, Inzitari D. Progressive lacunar stroke: review of mechanisms, prognostic features, and putative treatments. *In J Stroke* 7(4), 2012:321–329.

6. Jangehuling G.J., Endres M. Komplikationen und Folgeerkrankungen nach Schlaganfall. New York. 2017.
7. Lesser T, Venth S, Lesser K. Progressive stroke in cases of common carotid occlusion—indication for revascularization // Zentralblatt fur Chirurgie. -2008. Vol. 133, № 4. — P. 374-375.

Түйін

Д.Д.Тургумбаев

Қырғыз мемлекеттік қайта даярлау және біліктілікті арттыру институты, Бішкек, Қырғыз Республикасы.

ПРОГРЕССИВТІ ИШЕМИЯЛЫҚ ИНСУЛЬТТЕН ҚАЙТЫС БОЛҒАН НАУҚАСТАРДАҒЫ ЦЕРЕБРАЛЬДЫ ТАМЫРЛАРДЫҢ ЖАҒДАЙЫ

Жедел кезеңде (21 күнге дейін) прогрессивті ишемиялық инсульттен қайтыс болған 228 науқасты патологиялық тексеру жүргізілді. Стеноздық процестер атеросклеротикалық бляшкалар болды, тамырлардың ауырлығы әртүрлі болды. Тамырлар стенозға олардың екі жағында да (инфарктты жарты шарда) және қарама-қарсы жағында үлкен және кіші артериялармен қатар жүргізілді. Ілмектер Уиллис шеңберінің жүйесінде және интрацеребральды артериялардың терең тармақтарында локализацияланған. Қайтыс болған науқастарда әртүрлі тамырлы ауытқулар анықталды. тармақталу сипаты бойынша, дәнекер артериялардың болмауы және қан тамырларының гипоплазиясында барлық дерлік зерттелгендер.

Кілт сөздер: прогрессивті ишемиялық инсульт, стеноз, ішек аралық артериялар, Уиллис шеңбері, тамырлы аномалия.

Summary

D. D. Turgumbaev

Kyrgyz State Medical Institute for Retraining and Advanced Training, Bishkek, Kyrgyz Republic.

THE STATE OF CEREBRAL VESSELS IN PATIENTS WHO DIED FROM PROGRESSIVE ISCHEMIC STROKE

Pathological examination of 228 deceased patients in the acute period (up to 21 days) from progressive ischemic stroke was performed. Stenosing processes were atherosclerotic plaques, and the severity of the vessels were very diverse. The vessels were tilted to the stenosis both on their side (infarction hemisphere) and on the opposite side, along with large and small arteries. The plaques were localized in more than half of the cases in the system of the circle of Willis and in the trunk of the deep branches of the intracerebral arteries. In deceased patients, various vascular anomalies were detected. in the nature of branching, the absence of the connective arteries and in the hypoplasia of the blood vessels in almost all the examined.

Key words: progressive ischemic stroke, stenosis, intracerebral arteries, Willis circle, vascular anomaly.

Сведения об авторе:

Тургумбаев Джамалбек Джумадилович, к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и психиатрии Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации им. С.Б.Даниярова. Кыргызская Республика, г.Бишкек. ул.Тоглок Молдо,1, t.jamal@mail.ru. т: +996 772 151596

МРНТИ 76.29.51

Маджидова Ё.Н., Насирова Д.Ш.

Ташкентский Педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ДЕТЕЙ

Резюме

В статье приведен анализ литературных источников по последствиям перенесенных черепно-мозговых травм у детей, с формированием признаков посттравматической энцефалопатии с когнитивными нарушениями.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, посттравматическая энцефалопатия, дети, когнитивные нарушения.

Травматические повреждения головного мозга представляют одну из наиболее актуальных форм неврологической патологии. При этом инвалидность вследствие травм головного мозга в современном мире выходит на первое место, опережая сердечно-сосудистые заболевания, онкологию и другие [1, 2]. В Российской Федерации ежегодно ЧМТ получают около 600 тысяч человек, из которых 50 тысяч остаются инвалидами [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения наблюдается неуклонный рост нейротравматизма, достигающий 2% в год [2]. При этом после периода стабилизации, в дальнейшем у половины больных, наблюдается прогрессирующее нарастание патологической симптоматики. В значительной степени это определяется отсутствием единого подхода, несвоевременностью и недостаточностью проводимой терапии с учетом индивидуальных особенностей течения болезни, а также недооценкой значимости повреждения при нетяжелой ЧМТ. Неврологические нарушения, формирующиеся в отдаленном периоде травмы мозга, весьма многогранны и включают в себя ряд синдромов [3]. В качестве одного из основных клинических проявлений ЧМТ, приводящих к инвалидизации и снижению уровня жизни пострадавших, выступают когнитивные расстройства (Blyth T. et al., 2012).

По данным литературных источников, своеобразие клинического течения и исходов черепно-мозговых травм у детей обусловлено тем, что механическая энергия воздействует на мозг, развитие и рост которого еще не закончены. Существует точка зрения, согласно которой ЧМТ у детей клинически протекает легче, чем у взрослых, за счет малой кальцинации и эластичности костей черепа, открытых швов между ними, наличия родничков, незаконченной дифференциации структуры нервных центров и систем кровообращения мозга [4, 13]. Зарубежными исследователями при анализе историй болезни детей и взрослых с тяжелой ЧМТ отмечено, что смертность у детей после тяжелой ЧМТ составила 24%, у взрослых - 45%. После травмы благоприятный исход отмечен у 55% детей и только у 21% взрослых. Отечественные исследователи также указывают, что у детей чаще, чем у взрослых, возможен лучший исход, даже после тяжелых клинических вариантов ЧМТ, благодаря высокой пластичности развивающегося мозга [4, 17, 18]. Вместе с тем известно, что перенесенная в детском возрасте легкая ЧМТ далеко не всегда проходит бесследно, ее последствия могут проявляться спустя годы [6, 9, 14].

Основу отдаленных последствий ЧМТ составляют такие патологические процессы, как непосредственное повреждение вещества головного мозга в момент травмы, нарушение мозгового кровообращения и ликвородинамики, формирование рубцово-спаечных процессов, аутонейросенсбилизация [5, 14, 15]. Классификация последствий ЧМТ находится в стадии разработки и не представлена в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и зарубежных руководствах по ЧМТ. Согласно МКБ-10, последствия ЧМТ классифицируются в рубрике T90: Последствия травм головы. В нашей стране предложен расширенный и усовершенствованный вариант классификации последствий ЧМТ [5, 14], учитывающий: патогенетические особенности возникновения; клинические формы в зависимости от преобладающих морфологических изменений; основной ведущий клинический синдром (вегетативно-дистонический, сосудистый, ликвородинамический, церебрально-очаговый, посттравматической эпилепсии, вестибулярный, нейроэндокринный, астенический, психоорганический); особенности течения (непрогрессирующие, прогрессирующие).

Анализ распространенности клинических проявлений последствий ЧМТ в соответствии с рабочей классификацией клинко-функциональных синдромов [7] свидетельствует, что астенический синдром отмечается у 64% пациентов, вегетативно-дистонический - у 58%, ликвородинамический - у 39%, церебрально-очаговый - у 36%, психопатологический - у 27%, синдром посттравматической эпилепсии - у 12% [7]. Исходы ЧМТ - это констатируемое через 3, 6, 12 месяцев после травмы клиническое состояние больных и сопряженные с ним социальная активность и трудоспособность [7, 16].

В настоящее время практикующие врачи, сталкиваются со значительными сложностями при ведении пациентов с посттравматическими когнитивными нарушениями. Это определяется отсутствием единой классификации и не разработанностью общепринятого методологического подхода к трактовке нарушений высших корковых функций, наблюдающихся после ЧМТ.

Резидуально-органические расстройства после легкой ЧМТ часто рассматриваются в рамках минимальной мозговой дисфункции, обусловленной нарушением функционального состояния активирующей системы ретикулярной формации передних отделов ствола мозга и функционально связанных с ними ядер подкорковых ганглиев [5, 6, 9,]. В отдаленном периоде легкой ЧМТ у 30% детей, по данным отечественных авторов, и у 60-80%, по результатам зарубежных исследований, отмечается посткоммоционный синдром, который характеризуется снижением работоспособности, памяти, головными болями, головокружениями, нарушениями сна [5, 6, 9, 18]. Некоторые авторы отмечают, что у 1/3 больных, перенесших легкую ЧМТ, умственные показатели ниже среднего уровня, а более половины не могут возобновить работу в течение года и более, при этом в структуре когнитивных расстройств преобладают преимущественно легкие когнитивные расстройства, которые сопровождаются трудностями школьного обучения: нарушение памяти и внимания, способность быстро переключаться с одного вида деятельности на другой [4, 9, 13].

Согласно проведенным исследованиям, цереброастенические расстройства наблюдаются у 64% детей, негрубо выраженные нарушения когнитивных функций (снижение показателей вербального интеллекта на 20,5%, невербального - на 11,6%, сопровождаясь остаточными неврологическими нарушениями мышечного тонуса, координации, черепно-мозговой иннервации) - у 33-64% [14]. ЧМТ средней и тяжелой степени приводят к более серьезным последствиям, которые могут проявиться не сразу, а оказаться отсроченными. ЧМТ влияет на нормальный ход процессов развития мозга, в результате это отражается на формировании личности ребенка, его когнитивном и эмоциональном развитии, школьном обучении, формировании социальных навыков. После ЧМТ средней тяжести регресс патологической неврологической симптоматики составляет 60% наблюдений, стабилизация - 30%, ухудшение - 10% [13]. Обязательной чертой травматической болезни после ЧМТ средней тяжести является дисфункция неспецифических систем мозга, приводящая к психовегетативному синдрому, оказывающего значимое влияние на клиническую картину, течение посттравматического периода и социальную адаптацию пострадавших [7, 10, 13].

Известно, что при тяжелой ЧМТ стабилизация состояния не превышает 41,7%; кроме того, отмечается большее число неблагоприятных исходов [5, 13]. Необходимо отметить, что после перенесения среднетяжелой и тяжелой ЧМТ, церебрастенический синдром встречается у 94% детей, трудности школьного обучения - у 93%, нарушения сна - у 84%, снижение концентрации внимания - у 96%, ухудшение памяти - у 78%, моторная неловкость - у 63%, речевые нарушения - у 40%. Нарушения координации отмечаются у подростков с ЧМТ средней тяжести в 2,6 раза, а при тяжелой - в 4 раза по сравнению со здоровыми сверстниками [3, 6, 8, 10-12].

В Институте нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко разработана дифференцированная шкала исходов ЧМТ с выделением следующих сочетаний состояния больного и его трудоспособности [16]: •выздоровление; • легкая астения (утомляемость повышена, но нет снижения памяти и затруднений концентрации внимания; работает с полной нагрузкой на прежнем месте; дети обнаруживают дотравматическую степень обучаемости, успеваемости); • умеренная астения со снижением памяти (трудится на прежней работе, но менее продуктивно, чем до перенесенной ЧМТ; у детей может быть небольшое снижение успеваемости); • грубая астения (быстро устает физически и психически, снижена память, истощаемо внимание; часто возникают головные боли и другие проявления дискомфорта; трудится на менее квалифицированной работе; III группа инвалидности; у детей заметное снижение успеваемости); • выраженные нарушения психики и/или двигательных функций (способен обслуживать себя; II группа инвалидности; у детей выраженное снижение способности к обучению, доступна лишь программа спецшкол); • грубые нарушения психики, двигательных функций или зрения (требует за собой ухода; I группа инвалидности у взрослых; дети способны лишь к усвоению элементарных знаний); •вегетативное состояние; смерть.

Исходы тяжелых ЧМТ довольно широко варьируют. Для детей, перенесших тяжелую ЧМТ в возрасте до 5 лет, в первую очередь характерны нарушения двигательных и когнитивных функций. Ранее считалось, что восстановление нарушенных функций после перенесенной ЧМТ у детей и подростков происходит в более полном объеме, нежели у взрослых (при этом чем младше возраст, в котором произошла ЧМТ, тем значительнее вероятность полного регресса неврологических расстройств), но результаты целенаправленных исследований оказались не столь оптимистичными [6, 19-21].

Хотя выживаемость после тяжелых ЧМТ среди пациентов детского возраста действительно выше, чем среди взрослых, но в отдаленном периоде среднетяжелых и тяжелых ЧМТ у многих детей сохраняются резидуальные неврологические расстройства. Многие исследователи отмечают, что ЧМТ,

перенесенная в детском возрасте, отрицательно сказывается на дальнейшей дифференциации функций центральной нервной системы (ЦНС), при этом последствия ЧМТ усугубляются с возрастом ребенка [6, 9, 11, 20, 21].

Повреждения головного мозга в младшем школьном и пубертатном возрасте, когда структурирование мозга и созревание большинства его функциональных систем (за исключением ядер гипоталамуса) закончено, чаще всего имеют следствием нарушения функциональных взаимодействий передних отделов мозгового ствола с большими полушариями, а также расстройства регуляции вегетативных процессов, что находит отражение в цере-брастенических состояниях [4, 6-9]. Другие исследователи большое значение придают корковой локализации органического повреждения мозга [4, 6, 22]. Показано, что по сравнению со взрослыми пациентами подростки не имеют преимуществ в восстановлении неврологических функций после тяжелых ЧМТ. Другие исследователи считают, что у подростков, как и у детей, после перенесенной ЧМТ, в том числе тяжелой, возможно довольно быстрое восстановление двигательных и чувствительных функций [23]. Среди прочих неврологических расстройств обычно встречаются речевые, зрительные нарушения, расстройства сна [9, 11, 13]. Когнитивные последствия ЧМТ выделяют в последние годы в отдельную группу. При этом подчеркивается, что хорошее восстановление нарушенных в остром периоде ЧМТ двигательных и чувствительных функций еще не служит критерием благоприятного прогноза, который обязательно должен учитывать состояние высших психических функций в отдаленном периоде ЧМТ [6, 8, 9, 11, 24, 25].

Согласно МКБ-10, когнитивные нарушения после ЧМТ классифицируются в рамках постконтузионного синдрома (F07.2). Выделяют 3 уровня посттравматических когнитивных расстройств [6, 8, 23]: 1) травматическая церебрастения (функционально динамические нарушения);

2) травматическая энцефалопатия (нарушения памяти, интеллекта, аффективные расстройства);

3) травматическая деменция.

Выраженность когнитивных нарушений в отдаленном периоде ЧМТ во многом определяется исходной степенью ее тяжести. Ряд нарушений высших психических функций обуславливается специфической локализацией поражений, в частности преимущественным поражением при ушибах мозга лобных и височных долей. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ЧМТ, часто затрагивают такие сферы психической деятельности, как память, внимание, скорость переработки поступающей информации, а также обеспечиваемые префронтальными отделами больших полушарий мозга управляющие функции — планирование, организация, принятие решений. Тем не менее во многих случаях резидуальные расстройства формируются вследствие диффузного вовлечения коры и повреждения аксиальных структур головного мозга, которые модулируют функциональную активность коры. Именно сочетанное поражение локальных зон мозговой коры, аксиальных и подкорковых образований приводит к развитию нарушений памяти, внимания, регуляции уровня психической активности, эмоций и мотиваций [5, 9, 10].

Замедленная скорость интеллектуальных процессов и трудности в организации и управлении сложной информацией - два постоянных проявления последствий ЧМТ [9-12, 16, 17]. Из-за них пациенту трудно справляться с заданиями в динамичной и сложной обстановке учебного класса средней или высшей школы, поэтому возвращение к обучению и общественной жизни после ЧМТ сопряжено с высокой утомляемостью, перевозбуждением и эмоциональными переживаниями. Деятельность, которая раньше была обычной, теперь требует более длительного осмысления, планирования и посторонней помощи. Ребенка сковывает темп подачи учебного материала во время занятий, он ощущает себя изолированным и отстающим из-за невозможности справляться с предъявляемыми требованиями и обрабатывать информацию из нескольких источников одновременно; он сильно опасается за то, что учеба для него уже не будет сферой успеха. Особенно серьезное значение приобретает часто встречающийся после среднетяжелой и тяжелой ЧМТ психоорганический синдром, проявляющийся в снижении интеллектуально-мнестических функций, нарушении критики, обеднении эмоциональной сферы [6, 16, 17]. Некоторые исследователи отмечают тотальный когнитивный дефицит после тяжелой ЧМТ [5, 8, 16], при этом отмечается важность сохранности лобных долей для восстановления интеллектуальных функций [22]. В структуре когнитивных нарушений у детей с последствиями ЧМТ наиболее стойкими являются нарушения памяти, внимания и планирования (управляющих функций). Нарушения памяти считаются характерными для пациентов, перенесших ЧМТ, независимо от их возраста [9, 10, 18, 19].

Таким образом, черепно-мозговые травмы имеют широкое распространение среди детского населения и характеризуются вариабельностью последствий в виде органических нарушений, когнитивных и астено-невротических проявлений. Это снижает качество жизни и гармоничное развитие поколения, что требует дальнейших исследований в этой сфере.

Литература

1. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. и др. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. М., 1998. — Т. 1. — 549 с.
2. Петрухин А.С. Неврология детского возраста. М., Медицина, 2004. — 783 с.
3. Бицадзе С.М., 1991; Субботин А.В. и соавт., 2008; Макаров А.Ю., Помников В.Г., 2010
4. Артарян А. А., Иова А. С., Гармашов Ю. А., Банин А. В. Черепно-мозговая травма у детей: Клиническое руководство. М.: Антидор. 2001.
5. Коновалов А. Н., Лихтерман Л. Б., Потапов А. А. и др. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. М., 1998.
6. Немкова С. А. Реабилитация с использованием космических технологий детей с последствиями черепно-мозговой травмы. М.: Медпрактика-М. 2003. 220 с.
7. Одинак М. М., Емельянов А. Ю. Классификация и клинические проявления последствий черепно-мозговых травм. Воен.-мед. журн. 1998; 1: 46-51.
8. Гузилова Л. С. Последствия тяжелой закрытой черепно-мозговой травмы и оценка эффективности ее лечения ноотропными препаратами у подростков. Автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.00.13. М., 2008. 30 с.
9. Заваденко Н. Н., Петрухин А. С., Соколова Т. В. Особенности течения отдаленного периода легкой черепно-мозговой травмы у детей: вопросы диагностики и лечения. Вестник практической неврологии. 1997; 3: 80-85.
10. Заваденко Н. Н., Кемалов А. И. Пептидергически-ноотроп-ные препараты в лечении последствий закрытой черепно-мозговой травмы у детей. Вестник практической неврологии. 2003; 7: 44-50.
11. Заваденко Н. Н., Кемалов А. И., Гузилова Л. С. и др. Психоневрологические нарушения в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы у детей и подростков. Лечащий врач. 2005; 6: 1014.
12. Заваденко Н. Н., Кемалов А. И. Последствия тяжелой черепно-мозговой травмы у детей и их лечение. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5 (4): 14-21.
13. Шогам И. И. Отдаленные последствия закрытых черепно-мозговых травм. Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1989; 89 (5): 141-145.
14. Макаров А. Ю. Последствия черепно-мозговой травмы и их классификация. Неврологический журнал. - 2001; 6 (2): 38-42.
15. Платонова Т. Н. Терапевтическая коррекция отдаленных последствий приобретенных энцефалопатий у детей. Автореф. дис. ... канд. мед.наук. СПб. 1998. 24 с.
16. Доброхотова Т. А. Нейропсихиатрия. М., 2013. 304 с.
17. Зайцев О. С. Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы. МедПрессИнформ. 2011. 336 с.
18. Max J. E. Attention — deficit hyperactivity symptomatology after traumatic brain injury: a prospective study. J. E. Max, S. Arndt, C. S. Castillo, H. Bokyr et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1998; 37 (8): 841-847.
19. Dennis M., Guger S., Roncadin C., Barnes M., Schachar R. Attentional inhibitory control and social-behavioral regulation after childhood closed head injury: do biological, developmental, and recovery variables predict outcome? J Int Neuropsychol Soc. 2001; 7: 683-692.
20. Bara B. G. Cognitive Pragmatics. The mental processes of communication. MIT Press, Cambridge MA. 2010.
21. Middleton J. A. Practitioner review: Psychological sequelae of head injury in children and adolescents. J Child Psychol Psychiat. 2001; 42: 165-180.
22. Levin H., Chapman S. Contribution of frontal lobe lesions to cognitive deficit after closed head injury in children. In: Localisation of brain lesions and developmental functions. Eds. D. Riva, A. Benton. Pediat Neurol Ser (Milan). 2000; 9: 97-108.
23. Teasdale T. W., Endberg A. W. Cognitive dysfunction in young men following head injury in childhood and adolescence: a population study. J Neurol Neurosurg Psychiat. 2003; 74: 933-936.
24. Заваденко Н. Н., Гузилова Л. С. Последствия закрытой черепно-мозговой травмы у подростков: роль дефицита магния и возможности его терапевтической коррекции. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2012; 91 (1): 81-88.
25. Меликян З. А., Микадзе Ю. В., Потапов А. А. и др. Оценка нарушений когнитивных функций в разные периоды после черепно-мозговой травмы. Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2011; 111 (7): 88.

Түйін

Маджидова Ё.Н., Насирова Д.Ш

Ташкент Педиатриялық Медициналық Институты, Ташкент, Өзбекстан

**БАЛАЛАРДАҒЫ ЖАРАҚАТТАН КЕЙІНГІ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ КЕЗІНДЕГІ КЛИНИКАЛЫҚ,
НЕВРОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ТАНЫМДЫҚ БҰЗЫЛУЛАР**

Әдебиеттерде балалардағы ми жаракаттарының салдары туралы, танымдық бұзылыстары бар посттравматикалық энцефалопатия белгілерінің қалыптасуы туралы әдебиеттерге талдау жасалған.

Кілт сөздер: мидың жаракаттануы, посттравматикалық энцефалопатия, балалар, танымдық бұзылулар.

Summary

Y.N.Madzhidova, D.Sh.Nasirova

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

CLINICAL-NEUROLOGICAL AND COGNITIVE DISORDERS IN POST-TRAUMATIC ENCEPHALOPATHY IN CHILDREN

The article provides an analysis of literary sources on the consequences of traumatic brain injuries in children, with the formation of signs of post-traumatic encephalopathy with cognitive impairment.

Key words: traumatic brain injury, post-traumatic encephalopathy, children, cognitive impairment.

Сведения об авторах:

1. Маджидова Ёкутхон Набиевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, детской неврологии и мед.генетики Ташкентского педиатрического медицинского института. 100140, Узбекистан, Ташкент, Юнус-Абадский район, ул. Богишамол – 223, madjidova1@yandex.ru
2. Носирова Дильфуза Шавкатовна, ассистент кафедры неврологии, детской неврологии и мед.генетики Ташкентского педиатрического медицинского института. 100140, Узбекистан, Ташкент, Юнус-Абадский район, ул. Богишамол – 223

МРНТИ 76.29.51

¹Ё.Н.Маджидова, ¹Ш.Б.Мухаммадсолих, ²З.Ш.Ахмедова, ¹Н.М.Азимова

¹Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт, Ташкент, Республика Узбекистан

²Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский центр Акушерства и Гинекологии, Ташкент, Республика Узбекистан

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА ГЕСТАЦИИ

Резюме

В данной статье приводятся результаты проведенного исследования по данным Специализированного Научно-Практического Медицинского центра Акушерства и Гинекологии г. Ташкента. Нами были обследованы 52 недоношенных детей со сроком гестации от 26 до 35 недель, мы разделили их на 2 группы: 1 группа (основная группа) – 42 новорожденных (маловесные к сроку гестации недоношенные дети), 2 группа (группа сравнения) – маловесные недоношенные дети, соответствующие к сроку гестации – 10 новорожденных. Средний срок гестации детей 1 группы составил $29,3 \pm 3,5$ недель, масса тела при рождении – $1385,7 \pm 476,4$ г, мальчики составили 62%, а девочки – 38%. Для детей 2 группы гестационный срок на момент рождения составил $34,7 \pm 1,1$ нед., а масса – $2403,6 \pm 381,3$ г, из них мальчиков 70%, а девочек – 30%.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, перинатальная смертность, срок гестации, клиничко-анамнестические данные

Актуальность. На сегодняшний день одной из наиболее актуальных проблем акушерства и неонатологии является не вынашивание беременности и рождение детей с низкой массой тела (менее 2500г) в результате преждевременных родов или внутриутробной задержки развития плода. По данным ВОЗ, доля таких детей среди новорожденных составляет от 5 до 16 % [1]. Более 10% детей по всему миру рождаются преждевременно, что является серьезной медико-социальной проблемой и влияет на качество жизни семьи. Каждый год от осложнений, связанных с преждевременными родами, умирает более 1 млн в мире [6]. Перинатальная смертность маловесных детей в 6-10 раз выше, чем новорожденных с нормальной массой тела, а перинатальная заболеваемость составляет от 70 до 80% и является важной

социальной и экономической проблемой для государства в связи с высокими затратами на выхаживание, реабилитацию и социальную адаптацию таких детей [2,3].

Дети, родившиеся с малой массой тела, умирают в 25–30 раз чаще, чем дети с нормальной массой тела, и составляют от 55 до 65% от числа умерших на первом году жизни [4]. В структуре заболеваемости и смертности первое место продолжают занимать недоношенные дети, перинатальная смертность которых составляет около 90%. Прежде всего, это относится к детям с очень низкой и экстремально низкой массой тела [5]. Среди этой категории детей большую тревогу врачей вызывают недоношенные дети, не соответствующие к сроку гестации. Жизнеспособность плода определяется гестационным возрастом, при котором шансы на выживание составляют 50%.

Недоношенность является основной причиной смертности среди новорожденных и в настоящее время составляет вторую по распространенности, после пневмонии, причину смертности среди детей в возрасте до пяти лет, а также является главной причиной смертности младенцев в течение критически важного первого месяца жизни [7].

По данным ВОЗ, ежегодно рождается более 2,5 миллионов глубоко недоношенных детей. Среди причин этого явления называют слишком юный возраст беременных, социальные факторы (семейная неустойчивость, вредные условия труда и вредные привычки, физические и психические травмы), и медицинские показатели. Любая недоношенность негативно сказывается на дальнейшем развитии ребёнка, но зависит напрямую от того, на сколько ребёнок родился недоношенным: ребёнок, родившийся на 25 неделе, имеет многократно большие шансы стать инвалидом, чем 35-недельный. Но у всех детей, появившихся раньше срока, многократно повышен риск младенческой смертности в течение первого года жизни, а риск перинатальной смертности повышен многократно. В результате каждый год по всему миру умирает 500 000 младенцев [8], что составляет 10 % от всех перинатальных смертей. В странах с развитой медициной недоношенные дети становятся причиной 25 % от всех смертей [9]. 57% смертей среди детей в возрасте до 5 лет в Узбекистане происходит в неонатальном периоде — первые 28 дней жизни. Три основных причины — ранние роды, асфиксия и инфекции. Коэффициент младенческой смертности в Узбекистане составляет 20,0 (на 1000 рожденных живыми).

Цель исследования: изучить клинико-анамнестические особенности недоношенных новорожденных в зависимости от срока гестации.

Материалы и методы исследования: Под нашим наблюдением находились 52 недоношенных детей со сроком гестации от 26 до 35 нед. Детей наблюдали начиная с антенатального этапа и в раннем неонатальном периоде на 1–3-и и 5–8-е сутки жизни. Дизайн работы был основан на проведении одномоментного поперечного исследования в двух группах обследуемых: 1 группа (основная группа) – 42 новорожденных (маловесные к сроку гестации недоношенные дети), 2 группа (группа сравнения) – маловесные недоношенные дети, соответствующие к сроку гестации – 10 новорожденных.

Результаты нашего исследования подвергнуты статистической обработке с помощью программы (Microsoft Excel). Для описания нормально распределенных параметров, мы использовали среднюю арифметическую и стандартное отклонение среднего арифметического. Использовались общепринятые методы вариационной статистики с вычислением средних величин (M), ошибки средней для абсолютных и относительных величин (m), показателя достоверности различий при сравнении между группами (p). Для выявления взаимосвязей применяли метод корреляционного анализа, включающий как оценку коэффициента корреляции Спирмена (r), так и уровень его значимости (p). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования: При углубленном анализе медико-социальных и демографических характеристик пациенток выявлены определенные различия в зависимости от клинической группы. Так, средний возраст женщин, включенных в исследуемую выборку, составил $31,5 \pm 5,2$ года в первой группе и $30,5 \pm 7,2$ года во второй группе. При изучении внутригрупповой возрастной структуры было установлено, что в первой группе, где срок гестации составляло 26–33 недель, выявлен следующий характер распределения: от 22 до 30 лет (18 человек), от 31 до 36 лет (17 человек) и старше 36 лет (7 человек) (рисунок 1). Во второй группе где гестационный срок был от 33–35 недель выявлен следующий характер распределения: от 20 до 23 лет (3 человека), от 28 до 32 лет (4 человека) и старше 35 лет (3 человека). У пациенток старше 35 лет беременность, как правило, протекает на фоне возрастных изменений соматического статуса, приводящих к преждевременному завершению беременности. Полученные данные позволили предположить роль в развитии недоношенности беременности другой совокупности социально-биологических факторов, что в дальнейшем было подтверждено результатами углубленного анализа анамнестических данных.

Результаты клинико-анамнестических данных двух групп показали что, 1 беременность была у 23,8 % и 10 % соответственно, 2 беременность у 19 % и 20 % соответственно, 3 беременность у 23,8 % и 30 % соответственно, 4 беременность у 21,4 % и 20 % соответственно, 5 беременность 10 % во второй группе, 6 беременность у 11,9 % и 10 % соответственно.



Рисунок 1 - Гистограмма распределения пациенток по возрасту в 1 группе.

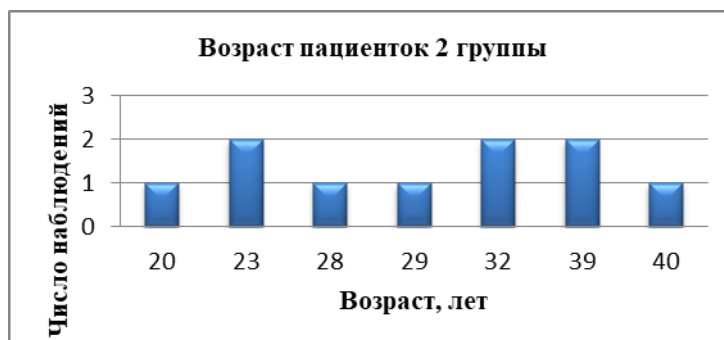


Рисунок 2 - Гистограмма распределения пациенток по возрасту во 2 группе.

Первые роды были у 33,3 % и 10 % соответственно, вторые роды у 23,8 % и 20 % соответственно, третьи роды у 19 % и 50 % соответственно, четвертые роды у 19 % и 10 % соответственно, пятые роды у 2,4 % и 10 % соответственно, шестые роды 2,4 % у 1 группы. В первой группе рожденных новорожденных 62 % мальчики и 38 % девочки, а во второй группе 70 % мальчики и 30 % девочки. Угроза выкидыша в основной группе составляла 7,1 %. Срочные роды были у 4,8 % и 20 % соответственно, оперативные у 40,5 % и 40 % соответственно, кесарево сечение у 47,6 % и 10 % соответственно, преждевременные у 50 % и 30 % соответственно. Наследственная отягощенность в первой группе составляла 4,8 % и во второй 10 %. В основной группе тяжелое состояние наблюдалось у 73,8 %, крайне тяжелое состояние у 14,3 %, а в группе сравнения у 40 % было тяжелое состояние. В первой группе 35,7 % недоношенных новорожденных родились мертвыми, а во второй 10 % (табл.1).

В таблице 2 приведены результаты обследования недоношенных детей. Гестационный возраст составлял $29,3 \pm 3,5\%$ и $34,7 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$) соответственно, масса при рождении $1385,7 \pm 476,4\%$ и $2403,6 \pm 381,3\%$ соответственно, рост $38,2 \pm 5,3\%$ и $47,1 \pm 2,3\%$ соответственно, окружность головы $27,5 \pm 3,5\%$ и $31,6 \pm 2,2\%$ соответственно, обхват груди $24,5 \pm 3,6\%$ и $29,3 \pm 2,6\%$ соответственно. Оценка по шкале Апгар является общепризнанным методом начальной оценки состояния ребенка и используется для планирования терапевтической тактики неонатологами, включая необходимость реанимационных мероприятий. Детей, рожденных в сроках гестации 26-32 недель, относят к группам глубоко и экстремально недоношенных, что делает полученные нами данные особенно интересными. Как видно из представленных данных таблицы 2, для данной когорты детей характерны низкие значения оценки по шкале Апгар, особенно в 1 группе. При этом в данной группе недоношенных новорожденных при рождении оценка оставалась низкой и на 5 минуте (менее 7 баллов), что говорит о тяжелом состоянии ребенка. Среднее значение шкалы Апгар на 1 мин составляло $3,8 \pm 1,8\%$ и $6,6 \pm 0,9\%$ соответственно, и на 5 мин $5,6 \pm 1,7\%$ и $7,7 \pm 0,7\%$ соответственно.

Таблица 1 - Сравнительный анализ клинико-анамнестических данных.

	1 группа (n=42)		2 группа (n=10)	
Беременность	Абс	%	Абс	%
1	10	23,8	1	10
2	8	19	2	20
3	10	23,8	3	30
4	9	21,4	2	20
5	-	-	1	10
6	5	11,9	1	10
Число родов				
1	14	33,3	1	10
2	10	23,8	2	20
3	8	19	5	50
4	8	19	1	10
5	1	2,4	1	10
6	1	2,4	-	-
Пол				
М	26	62	7	70
Д	16	38	3	30
Угроза выкидыша	3	7,1	-	
Способы родоразрешения				
Срочные	2	4,8	2	20
Оперативные	17	40,5	4	40
Кесарево сечение	20	47,6	1	10
Преждевременные	21	50	3	30
Наследственность				
Отягощённая	2	4,8	1	10
Не отягощённая	26	61,9	5	50
Состояние				
Тяжелое	31	73,8	4	40
Крайне тяжелое	6	14,3	-	
Смертность недоношенных детей	15	35,7	1	10

Таблица 2 - Результаты обследования недоношенных детей.

	1 группа (n=42)	2 группа (n=10)	Достоверность различий (p)
	M±m %	M±m %	
Гестационный возраст	29,3±3,5	34,7±1,1	<0,05
Масса при рождении, гр	1385,7±476,4	2403,6±381,3	<0,05
Рост, см	38,2±5,3	47,1±2,3	<0,05
Окруж.головы, см	27,5±3,5	31,6±2,2	<0,05
Обхват груди, см	24,5±3,6	29,3±2,6	<0,05
Среднее значение шкалы Апгар на 1 мин	3,8±1,8	6,6±0,9	<0,05
Среднее значение шкалы Апгар на 5 мин	5,6±1,7	7,7±0,7	<0,05

Данные клинического анализа крови недоношенных новорожденных представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Результаты клинического анализа крови недоношенных новорожденных.

Показатели	1 группа (n=42)		2 группа (n=10)		Достоверность различий (p)
	абс	M±m%	абс	M±m%	
ПТИ	31	17,8±4,1	7	23,4±13,7	<0,05
МНО	31	1,2±0,6	7	1,8±1,3	<0,05
АПТВ	31	44,5±17,8	7	52,4±19,3	<0,05
Фибриноген	30	2,6±1,3	7	2,3±1,0	<0,05
РФМК	33	7,9±2,6	7	8,6±4,1	<0,05
Гемоглобин	22	164,6±33,3	4	178,8±6,9	<0,05
Тромбоциты	19	208,8±51,1	4	241,7±35,5	<0,05
Эритроциты	21	4,7±0,74	4	4,9±0,1	<0,05
Цв.показ	20	1,0±0,04	4	1,0±0,05	<0,05
Лейкоциты	17	10,2±0,8	2	10,8±0,5	<0,05
П/я	13	2,8±1,5	2	2±1,4	<0,05
С/я	18	64,6±17,9	4	64,5±17,9	<0,05
Лимфоциты	19	26,3±17,7	4	27,5±16,8	<0,05
Моноциты	15	5,5±3,1	4	6±5,7	<0,05

При анализе гестационного возраста умерших детей, нами были получены данные, свидетельствующие о преобладании среди умерших детей 1 группы, рожденных в сроках гестации 26-33 недель – 35,7 %. Во второй группе летальный исход был 10%. Данные результаты свидетельствуют не только о большой роли малого гестационного возраста в вероятности наступления летального исхода в неонатальном периоде, но и о том, что пролонгирование беременности хотя бы до 28 недель беременности способствует уменьшению риска неонатальной смерти почти в два раза. Статистическая обработка данных настоящего исследования показала, что наибольшая доля летальных случаев при ранних преждевременных родах пришлась на неонатальный период (до 28 суток жизни). На основании этих данных мы сделали вывод, что неонатальный период является критическим в развитии глубоко недоношенного новорожденного.

Выводы. 1. Ранние преждевременные роды продолжают оставаться основной причиной высокой неонатальной заболеваемости, смертности рожденного недоношенным. Для улучшения детских исходов необходима эффективная профилактика недонашивания, но современные подходы малоэффективны, что подтверждает отсутствие снижения частоты преждевременных родов во всем мире.

2. В нашем исследовании доля оперативного родоразрешения в сроках гестации 26-33 недель 40,5 %. Причем в выделенных по гестационному сроку группах (26-33 недель, 34-35 недель) частота кесарева сечения значительно различалась, составляя 47,6 % и 10 % соответственно. Таким образом, оптимизация подходов к показаниям, а также техника оперативного родоразрешения при преждевременных родах в сроках гестации 26-33 недель, когда вероятность неблагоприятного ближайшего и отдаленного исходов развития недоношенного ребенка достаточно высока, и становится особенно актуальной.

3. Итогом нашего исследования явились данные, свидетельствующие о том, что наибольшая доля летальных исходов приходится на недоношенных детей, рожденных в сроках гестации 26-33 недель. Пролонгирование беременности до 28 недель увеличивает выживаемость среди недоношенных детей. Критическим по выживаемости для недоношенных детей является неонатальный период (до 28 дней жизни). Течение периода ранней адаптации недоношенных новорожденных определяет показатели неонатальной смертности.

Литература

1. Brownfoot F. C., Crowther C. A., Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth -Cochrane Database Syst. Rev.-2008.-Т.8.-No4. -P.88-94.
2. Melamed N. et al. Fetal gender and pregnancy outcome//J. Matern. Fetal Neonatal Med.-2010.-Т.23.-No4.-С.338-344.
3. Fonseca E.B., Celik E., Parra M., et al. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix//N. Engl. J. Med.-2007. -Т.357. -No5. -P. 462-469.
4. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е. Преждевременные роды. –М.: Медицина, 2002. -176 с.

5. Серов В.Н., Сидельникова В.М., Жаров Е.В.М.: 2010. «Преждевременные роды» // Пособие для врачей. - Алматы: ФГУ, 2010. - С. 25-26.
6. Рожжденные слишком рано. Доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов. Всемирная организация здравоохранения, 2012. 112 с.
7. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn J, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*, 2012, 379: 2151-61.
8. [theis Reducing Perinatal and Neonatal Mortality](#). *Child Health Research Project Special Report* (1999).
9. Mathew T.J., MacDorman M.F. Infant Mortality Statistics from the 2003 Period Linked Birth/Infant Death Data Set (англ.) // [National Vital Statistics Reports](#) : journal. — 2006. — Vol. 54, no. 16.

Түйін

¹Е.Н.Маджидова, ¹Ш.Б. Мухаммадсолих, ²З.Ш.Ахмедова, ¹Н.М.Азимова

¹Ташкент Педиатриялық Медициналық институты, Ташкент, Ўзбекистон

²Республикалық Мамандандырылган Акушерлік және Гинекология Ғылыми практикалық орталығы, Ташкент, Ўзбекистон

ГЕСТАЦИЯ МЕРЗІМІНЕ БАЙЛАНЫСТЫ ШАЛА ТУЫЛҒАН НӨРЕСТЕЛЕРДІҢ КЛИНИКАЛЫҚ АНАМНЕСТИКАЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Аталған бапта Ташкент қ. Республикалық Мамандандырылған Акушерлік және Гинекология Ғылыми Практикалық Медициналық орталығының деректері бойынша жүргізілген зерттеу нәтижелері келтіріледі. Бізбен гестациялық мерзімі 26 аптадан 35 аптаға дейінгі 52 шала туылған балалар тексерілді, біз оларды екі топқа бөлдік: 1-топ (негізгі топ) – 42 жаңа туған нәресте (салмағы аз шала туылған балалар), гестация мерзіміне сәйкес келетін жаңа туылған нәресте. 2-топ (салыстыру тобы) – гестация мерзіміне сәйкес келетін салмағы аз шала туылған балалар – 10 жаңа туған нәресте. 1-топтағы балалардың орташа гестация мерзімі $29,3 \pm 3,5$ аптаны, туған кездегі дене массасы $1385,7 \pm 476,4$ г құрады, ұл балалар 62%-ды, қыз балалар 38 %- ды құрады. 2-топтың балалары үшін гестациялық мерзім туған кезде $34,7 \pm 1,1$ аптаны, массасы $2403,6 \pm 381,3$ г, олардың ішінде ұл балалар 70%- ды, ал қыз балалар 30%-ды құрады.

Кілт сөздер: шала туған нәрестелер, перинаталдық өлім-жітім, гестация мерзімі, клиникалық анамнестикалық деректер

Summary

¹Y.N.Madzhidova, ¹Sh.B. Mukhammadsolikh ²Z.Sh.Ahmedova, ¹N.M.Azimova

¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

²Specialized Scientific and Practical Medical Center of Obstetrics and Gynecology, Tashkent, Uzbekistan

CLINICAL AND ANAMNESTIC FEATURES OF PREMATURE NEWBORNS DEPENDING ON GESTATIONAL AGE

This article presents the results of the study according to the data of the Specialized Scientific and Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology in Tashkent. We examined 52 premature babies with gestational age from 26 to 35 weeks, we divided them into 2 groups: 1 group (main group) – 42 newborns (low birth weight premature babies to gestation period), 2 group (comparison group) - small premature babies corresponding to the gestational age of – 10 newborns. The average gestational age of children in group 1 was 29.3 ± 3.5 weeks, body weight at birth - 1385.7 ± 476.4 g, boys were 62%, and girls - 38%. For children of group 2, the gestational age at birth was 34.7 ± 1.1 weeks, and the weight was 2403.6 ± 381.3 g, of which 70% were boys, and 30% were girls.

Keywords: premature newborns, perinatal mortality, gestational age, clinical and anamnestic data.

Сведения об авторах:

1. Маджидова Ёкутхон Набиевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, детской неврологии и мед.генетики Ташкентского педиатрического медицинского института. [100140](#), Узбекистан, Ташкент, Юнус-Абадский район, ул. Богишамол – 223, madjidova1@yandex.ru
2. Мухаммадсолих Шахло Бахтиёркизи, студентка 3 курса факультета высшего медсестринского дела Ташкентского педиатрического медицинского института. [100140](#), Узбекистан, Ташкент, Юнус-Абадский район, ул. Богишамол – 223, shahlo.musaeva@mail.ru
3. Ахмедова Зиеда Шахобиддиновна, детский невропатолог, Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский центр Акушерства и Гинекологии, [100124](#), Узбекистан, Ташкент, Мирзо-Улугбекский пр-т Мирзо-Улугбека, 132А, ziyodaA87@gmail.com
4. Азимова Нодира Мирвоситовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, детской неврологии и мед.генетики Ташкентского педиатрического медицинского института. [100140](#), Узбекистан, Ташкент, Юнус-Абадский район, ул. Богишамол – 223

МРНТИ 76.29.51

¹Ё.Н.Маджидова, ²С.О.Иноятова, ¹Ш.Б. Мухаммадсолих

¹Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт, Ташкент, Узбекистан

²Консультативная поликлиника при 3-й Клинике Ташкентской Медицинской Академии, Ташкент, Узбекистан

ЛИЦЕВЫЕ БОЛИ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Резюме

В обзоре представлены современные взгляды на проблему диагностики и лечения лицевых болей. Представлена классификация по механизму развития. Лицевые боли различного генеза отличаются своими клиническими особенностями, касающимися характера, длительности, пароксизмальности, вегетативного окрашивания болевого синдрома. Эти отличительные черты, а также сопутствующие симптомы (при их наличии) дают возможность определить вид прозопалгии, что имеет основополагающее значение в диагностике и последующей терапии лицевой боли.

Ключевые слова: лицевые боли, клинические особенности, диагностика, лечение лицевых болей.

Актуальность. Лицевая боль представляет собой феномен, нозологическая идентификация которого нередко весьма затруднительна. Трудность диагностики во многом обусловлена полиморфизмом клинических проявлений как отражение сложности многоуровневой системы рецепции области лица, а также высокой персональной значимостью патологических процессов в данной области, обычно приводящих к развитию различных психо-эмоциональных расстройств, способных усугублять симптомы основного заболевания[2]. Лицевая боль (прозопалгия) может быть обусловлена невралгией тройничного нерва и другими краниальными невралгиями, заболеваниями зубов и придаточных пазух носа, дегенеративными изменениями или травмой шейного отдела позвоночника, мигренью, кластерной головной болью, височным артериитом, синдромом височно-челюстного сустава, каротидинией, опухолями основания черепа, орбиты и носоглотки. Лицевая боль может иметь неврогенный, сосудистый, симптоматический, миогенный, психогенный и атипичный характер [1-5]. Распространённость в популяции оценивается в 1 случай на 15 тысяч человек (может быть занижена из-за неверной диагностики). Чаще всего возникает у людей старше 50 лет, но может встречаться и у молодых. Чаще встречается у женщин [7,8,16]. Сложная анатомо-функциональная организация лицевых структур и нервной системы данной области определяет разнообразие патогенетических механизмов появления боли. В патогенезе заболевания играет роль и дисфункция центральной анти-ноцицептивной системы с формированием ирритативного очага патологической активности [6,12,20]. В настоящее время считают, что заболевание чаще всего возникает в результате сдавливания тройничного нерва (в месте его выхода из [моста](#)) извилистыми, патологически изменёнными сосудами или, реже, опухолью [9,25]. В результате сдавления корешок нерва, прилегающий к мосту головного мозга, подвергается демиелинизации. Этой причиной объясняется до 80-90 % случаев заболевания [10].

Лицевые боли классифицируются преимущественно по механизму развития. Выделяют сосудистые, неврогенные, миогенные, психогенные, симптоматические, атипичные прозопалгии и болевую [офтальмоплегия](#)[2]. К сосудистой лицевой боли относят пучковую цефалгию, пароксизмальную гемикранию, болезнь Хортона, идиопатическую внезапную цефалгию (ISH), SUNCT-синдром. Неврогенная прозопалгия включает невралгию тройничного и языкоглоточного нервов, ганглиониты и [ганглионевриты](#) нервных узлов лицевой области. В зависимости от этиологии симптоматическая прозопалгия подразделяется на офтальмогенную, одонтогенную, оториногенную, висцерогенную. К атипичным относят боли, не укладывающиеся в клинику ни одного из указанных в классификации видов прозопалгии. Зачастую они обусловлены сочетанием нескольких патогенетических механизмов и имеют психогенный компонент [11,14]. В клинической практике наиболее часто встречаются лицевые боли, обусловленные мышечно-соматической дисфункцией лица. На их долю приходится около 65–70% всех прозопалгий, тогда как неврогенные боли встречаются в 25–30% случаев. Основными этиологическими факторами, вызывающими обострение болевого синдрома, являются: наличие вредных привычек, эмоциональное перенапряжение, перегрузка жевательной мускулатуры, переохлаждение [13].

Различают острую и хроническую боль. Острая боль оптимизирует поведение, способствуя заживлению повреждений. Лечение острой боли обычно не представляет трудностей. Хроническая боль в отличие от острой, лишена сигнальной и защитной функций и не способствует оптимизации поведения пациента, направленного на заживления повреждения. Хроническая боль становится самостоятельным

болезненным состоянием. Под хронической понимают боль, которая длится более 6 месяцев. Хроническая боль приводит к физическому и психическому истощению, а также социальной дезадаптации пациента. Она может вызвать альгогенный психосиндром с характерными для него депрессией, раздражительностью, слабостью, сужением интересов и снижением социальной активности [15,19,25]. Помимо хронической боли существует понятие хронизации боли. Если для хронической боли важна исключительно ее длительность, то под хронизацией боли подразумевают ее многомерность, в том числе ее влияние на образ жизни пациента. Так, в некоторых случаях о хронизации боли говорят в более ранние сроки, например при сильной боли у пациентов с невралгией тройничного нерва. С другой стороны, наблюдаются случаи, когда боль, обычно неинтенсивная, длящаяся годы и почти не влияющая на качество жизни пациента, например при ревматизме, не рассматривается как хроническая. Самым частым психическим нарушением, сочетающимся с хронической болью, считается депрессия. Показатели распространенности тревоги и депрессии у больных сильно варьируют, отчасти в связи с тем, что исследователи используют различные диагностические критерии этих расстройств.

Лицевые боли различного генеза отличаются своими клиническими особенностями, касающимися характера, длительности, пароксизмальности, вегетативного окрашивания болевого синдрома. Эти отличительные черты, а также сопутствующие симптомы (при их наличии) дают возможность определить вид прозопалгии, что имеет основополагающее значение в диагностике и последующей терапии лицевой боли. Перманентный (постоянный) тип болевого синдрома больше характерен для миогенных, психогенных и симптоматических прозопалгий. Он может протекать с эпизодами усиления и уменьшения боли. Пароксизмальный болевой феномен с интенсивными болевыми приступами переменной продолжительности на фоне полного или практически полного отсутствия боли в межприступном периоде типичен для неврогенной и сосудистой прозопалгии. Отличительной особенностью последней является наличие выраженного вегетативного компонента — во время пароксизма наблюдается отечность, слезотечение, гиперемия участка кожи, ринорея, заложенность носа, покраснение конъюнктивы и т. п. Двусторонний характер, как правило, имеет симптоматическая, миогенная и психогенная прозопалгия. Причем последняя может отличаться асимметричностью болевого феномена в половинах лица [21,22]. Сосудистые, неврогенные и атипичные лицевые боли обычно односторонние. Иррадиация боли более типичная при неврогенной и сосудистой прозопалгии, но может наблюдаться и при лицевой боли симптоматического генеза.

В большинстве случаев лицевая боль (прозопалгия) сама по себе не является диагнозом, а представляет собой лишь синдром. В связи с этим важное значение имеет выявление/исключение основного заболевания, явившегося причиной прозопалгии. В ходе диагностики на основании особенностей болевого феномена устанавливается вид прозопалгии; для выявления ее причины проводится офтальмологическое, отоларингологическое, неврологическое, стоматологическое, психологическое обследование [2,24]. В зависимости от типа и этиологии прозопалгии в лечении применяются противовоспалительные, антигистаминные, кортикостероидные, седативные и психотропные фарм. препараты. При необходимости выполняют компьютерную (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, магнитно-резонансную ангиографию, тепловизионное исследование, УЗИ сосудов головного мозга и крупных магистральных сосудов шеи, сенсометрию, электроэнцефалографию, рентгенографию зуба, ортопантограмму, рентгенографию околоносовых пазух и височно-нижнечелюстного сустава, отоскопию и фарингоскопию, измерение внутриглазного давления, осмотр структур глаза [23]. С целью выявления воспалительных изменений назначается клинический анализ крови. Психогенная и атипичная прозопалгия являются показанием для консультации психиатра или психотерапевта с психологическим тестированием и патопсихологическим обследованием. Определение степени интенсивности болевого синдрома, а также оценку боли как невропатической осуществляют при помощи шкал: визуальной аналоговой (ВАШ), шкалы депрессии Бека, опросника Мак-Гилла, а также скринингового опросника для выявления невропатической боли Paindetect [17].

Действительно, прозопалгии представляют собой клинический феномен, нозологическая идентификация которого нередко весьма затруднена. Во многом трудности дифференциальной диагностики прозопалгий объясняются крайне сложной, с наличием многочисленных иннервационных взаимосвязей, многоуровневой системой рецепции области лица, часто приводящей к трансформации болевых ощущений и ирритации боли. При этом, вследствие высокой персональной значимости, патологические процессы области лица, как правило, усугубляются различными невротическими проявлениями, что также значительно усложняет постановку диагноза. Однако, несмотря на это, в последние десятилетия нозологическая самостоятельность большинства, ранее мало изученных форм прозопалгий, успешно определена: проведена их научная систематизация, представлено подробное описание клинической картины, четко очерчены дифференциально-диагностические критерии и разработаны соответствующие методы терапии.

Терапия лицевой боли всецело зависит от ее этиологии. Симптоматическая прозопалгия в первую очередь требует лечения основного заболевания — отита, синусита, пульпита и т. д. При воспалительном генезе невrogenная, сосудистая и миогенная прозопалгии лечатся путем назначения противовоспалительных фармпрепаратов (диклофенака, индометацина, ибупрофена, нимесулида и др.). Для купирования боли в триггерных точках могут проводиться [лечебные блокады](#) с введением кортикостероидов и местных анестетиков. Терапия лицевой боли компрессионного генеза помимо противовоспалительного лечения включает сосудистые (никотиновая к-та, эуфиллин) и противоотечные (антигистаминные, мочегонные) средства, витамины гр. В. При тройничной невралгии эффективно применение карбамазепина, при ганглионитах — ганглиоблокаторов (бензогексония, пентамина), при болезни Хортона - кортикостероидов (преднизолон) [18]. С противовоспалительной целью дополнительно используются физиотерапевтические методы: [ультрафонофорез](#) гидрокортизона, [ДДТ](#), магнитотерапия, [электрофорез](#). Неэффективность консервативной терапии является показанием к хирургическому лечению (например, микрохирургической [декомпрессии тройничного нерва](#)). Стойкая прозопалгия при ганглионевритах выступает показанием к удалению пораженного ганглия, при тригеминальной невралгии в таких случаях мерой временного купирования боли является [радиочастотная деструкция](#) корешка тройничного нерва [22].

Во многих случаях обязательной составляющей лечения лицевой боли выступает седативная терапия: успокаивающие травяные сборы, мягкие транквилизаторы (мебикар), антидепрессанты (экстракт травы зверобоя, флувоксамин, сертралин). При необходимости назначаются вегетотропные средства (алкалоиды красавки+фенобарбитал, экстракт белладонны). Терапия психогенной прозопалгии проводится методами [психотерапии](#) и подобранными в соответствии с клиническими особенностями психотропными препаратами: транквилизаторами, нейролептиками, антидепрессантами. Показаны [электросон](#) и [дарсонвализация](#).

Выводы. Проведенный анализ отечественной и иностранной литературы показывает, что прозопалгии обусловлены различными по характеру причинами и механизмами возникновения и поддержания болевого синдрома. На данном этапе развития неврологии, как с научной стороны, так и в практическом плане, проблема является актуальной ввиду не уменьшающегося удельного веса заболевания, сложности патогенеза, малоэффективности проводимой терапии и отсутствия четких рекомендаций в тактике ведения больных с данной патологией. На начальном этапе заболевания, после стандартного неврологического и общего обследования, рекомендуется медикаментозная терапия, физиотерапия, блокады периферических ветвей тройничного нерва и только через несколько месяцев малоэффективного лечения показан один из нейрохирургических методов лечения. Показания к каждому из них зависят от длительности заболевания, возраста больного, наличия сопутствующих заболеваний. Прозопалгии нередко развиваются у лиц пожилого и старческого возраста на фоне тяжелой соматической и неврологической патологии, что значительно затрудняет применение радикальных и реконструктивных оперативных вмешательств. В таких случаях целесообразно применение малоинвазивных пункционных оперативных вмешательств на образованиях периферической нервной системы лица. Успех хирургического лечения зависит от четкой диагностики, тщательного отбора больных и строгого соблюдения хирургических технологий.

Литература

1. Ерохина Л.Г. Лицевые боли: невралгия тройничного нерва и другие формы прозопалгий. М.: Медицина, - 1973. – 176 с.
2. Маджидова Ё.Н., Максудова Х.Н., Кенджаева Г.С., Цой Е.И. Лицевые боли (прозопалгии). //Журнал Неврологии. - 2005. – №2. – С.25.
3. Карлов В.А. Неврология лица. М.: Медицина, 1991. 284 с.
4. [Тройничный нерв](#) — статья из [Большой советской энциклопедии](#) [International Association for the Study of Pain | Welcome to IASP](#)
5. Anatomical, physiological and pharmacological aspects of trigeminal pain / Eds. B. Mattheros, R. Hill. Elsevier Science Ltd., 1982. 326 p.
6. Headache Classification Committee of International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 2004; 24 (1): 1-160.
7. Манвелов Л. С., Тюриков В. М., Кадыков А. В. Тригеминальная невралгия: эпидемиология, этиология, патоморфология, патогенез, клиника, диагностика// Русский медицинский журнал. — 2013. — Т. 21, № 10. - С. 542—544.- [ISSN 2225-2282](#).
8. Неврология. Национальное руководство.- ГЭОТАР-Медиа,2010. - 2116 с.- 2000 экз.- [ISBN 978-5-9704-0665-6](#).
9. Джон Брильман, Скотт Коэн. Неврология. -МЕД пресс-информ, 2007.- С. 226.- (In a Page).- 2000 экз.- [ISBN 5-98322-264-3](#). Яхно Н.Н. и др. Головная боль. -Ремедиум, 2000. - 194 с.- (Нозологии). - 10 000 экз.

10. Love S. [Trigeminal neuralgia: Pathology and pathogenesis](#) (англ.) // [Brain](#) (англ.)русск. — Oxford University Press, 2001. - Vol. 124. - P. 2347-2360. — ISSN 14602156. - DOI:10.1093/brain/124.12.2347.
11. Вейн А.М. Болевые синдромы в неврологической практике. М.: Медпресс, 1999. 364 с.
12. [Disease Ontology release 2019-05-13](#) — 2019-05-13 — 2019.
13. Калашников Ю.Д. Неврологические механизмы прозопалгий. В кн.: Болевые и вегетативно-трофические нарушения в области лица и полости рта. — М.: Медицина, 1982. — С. 14–18.
14. Грицай Н.Н., Кобзистая Н.А. // Новости медицины и фармации. — 2009. — № 299. — С. 23–25.
15. Диагностическая оценка и лечение невралгии тройничного нерва // НейроNEWS. — 2009—№ 3. С. 21–26.
16. Bloom S. Trigeminal neuralgia: its treatment with new anticonvulsant drug/ancet. — 62. — Vol. 1. — P. 839–840.
17. Watson C.P. // J. Rofac. Pain. — 2004. — Vol. 18 (4). — P. 366–37.
18. Афанасьева Е.В. О патогенезе невралгии тройничного нерва / Е.В. Афанасьева // Головная боль: Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием: сб. тезисов. М., 2007. — С. 48–51.
19. Гандылян К.С., Карпов С.М., Пузин М.Н. Патогенетические механизмы формирования хронических непароксизмальных прозопалгий на примере височно-нижнечелюстного сустава (обзор литературы) // Международный журнал экспериментального образования. — 2014. — No 3-2. — С. 39–45.
20. Гандылян К.С. Хронические непароксизмальные прозопалгии: клиника, диагностика, лечение. Автореф. дис. докт. мед. наук / ГОУ «Институт повышения квалификации федерального медико-биологического агентства». — М., 20
21. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. М.: МЕД прессинформ, 2004. 488 с.
22. [Monarch Disease Ontology release 2018-06-29](#) — 2018-06-29 - 2018.
23. Melzack R., Wall P.D. Pain mechanisms: a new theory // Science. 1965. 150. 9719.

Түйін

¹Ё.Н. Маджидова, ²С.О. Иноятова, ¹Ш.Б. Мухаммадсолих

¹Ташкент педиатриялық медициналық институты, Ташкент, Ўзбекистон

²Ташкент медициналық академиясының 3-ші клиникасы жанындағы консультациялық емхана, Ташкент, Ўзбекистон

БЕТ АУРУЛАРЫ: ДИАГНОСТИКА ЖӘНЕ ТЕРАПИЯ МӘСЕЛЕЛЕРІНЕ ЗАМАНАУИ КӨЗҚАРАС (ӘДЕБИ ШОЛУ)

Шолуда бет ауруларын диагностикалау мен емдеу мәселесіне заманауи көзқарастар берілген. Даму механизмі бойынша жіктеу ұсынылған. Өртүрлі генездегі бет аурулары ауырсыну синдромының сипатына, ұзақтығына, пароксизміне, вегетативті бояуына қатысты өзінің клиникалық ерекшеліктерімен ерекшеленеді. Бұл ерекшелік белгілері, сондай-ақ ілеспелі симптомдар (олар болған жағдайда) прозопалгияның (бет ауруының) түрін анықтауға мүмкіндік береді, бұл бет ауырсынуын диагностикалау мен кейінгі емдеуде негізгі мәнге ие.

Кілт сөздер: бет ауруы, клиникалық ерекшеліктері, диагностика, бет ауруларын емдеу

Summary

¹Y.N. Madzhidova, ²S.O. Inoyatova, ¹Sh.B. Mukhammadsolikh,

¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

²Consultative polyclinic at the 3rd Clinic of the Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

FACIAL PAIN: A MODERN VIEW OF THE PROBLEM OF DIAGNOSTIC AND THERAPY (A LITERATURE REVIEW)

The review presents modern views on the problem of diagnosis and treatment of facial pain. The classification of facial pain by development of mechanism is presented. Facial pain of various genesis is differentiated by its clinical features concerning the nature, duration, paroxysmal, vegetative staining of pain syndrome. These distinctive features, as well as associated symptoms (if any), make it possible to determine the type of facial pain, which is of fundamental importance in the diagnosis and subsequent treatment of facial pain.

Key words: facial pain, diagnostics of facial pain, treatment of facial pain.

Сведения об авторах:

1. Маджидова Ёкутхон Набиевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, детской неврологии и мед.генетики Ташкентского педиатрического медицинского института. [100140](#), Узбекистан, Ташкент, Юнус-Абадский район, ул. Богишамол – 223, madjidova1@yandex.ru
2. Иноятова Ситора Ойбековна, невропатолог. Консультативная поликлиника при 3-й Клинике Ташкентской Медицинской Академии. [100047](#), Узбекистан, Ташкент, Яшнабадский район, ул. Таракиёт, 103
3. Мухаммадсолих Шахло Бахтиёркизи, студентка 3 курса факультета высшего медсестринского дела Ташкентского педиатрического медицинского института. [100140](#), Узбекистан, Ташкент, Юнус-Абадский район, ул. Богишамол – 223, shahlo.musaeva@mail.ru

МРНТИ 76.29.51

¹Ё.Н.Маджидова, ¹Ш.Б.Мухаммадсолих, ²С.У.Бердибаева

¹Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт, Ташкент, Узбекистан

²Республиканская детская психоневрологическая больница им. У.К. Курбанова, Ташкент, Узбекистан

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МОТОРНО-СЕНСОРНЫЕ НЕЙРОПАТИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗЗРЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Резюме

Наследственные моторно-сенсорные нейропатии (НМСН) - обширная группа клинически и генетически гетерогенных заболеваний периферической нервной системы, распространенность которых составляет 1:3000 чел. В настоящее время известно более 50 локусов и открыто более 30 генов, ответственных за развитие НМСН. Представлена современная классификация НМСН. В статье рассмотрены современные методы диагностики наследственных моторно-сенсорных нейропатий (НМСН). Таким образом, на сегодняшний день особенно актуальны вопросы последовательности молекулярно-генетического обследования больных НМСН.

Ключевые слова: наследственные моторно-сенсорные нейропатии, клинические признаки, алгоритм диагностики, клиничко-молекулярно-генетический анализ

Наследственные моторно-сенсорные нейропатии (НМСН) - большая группа генетически гетерогенных заболеваний, характеризующихся прогрессирующим поражением периферических нервов. Распространенность НМСН составляет 1 на 3000–3500 человек. Считается, что 70% всех хронических нейропатий являются наследственными [1]. Частота наследственной моторно-сенсорной нейропатии (НМСН) I типа диагностируется в 12,9 случая на 100 000 населения. Существуют также варианты болезней IB и IC, частота которых не установлена [10; 16–18]. НМСН являются самыми распространенными в рассматриваемой группе заболеваний и имеют наибольшее значение в клинической практике [17,20]. Учитывая тот факт, что на сегодняшний день не разработаны методы патогенетической терапии данной патологии, большое практическое значение приобретает раннее выявление заболевания, позволяющее своевременно проводить комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий и профилактику заболеваемости в отягощенных семьях, основанную на медико-генетическом консультировании и пренатальной диагностике [26,27].

Первое описание заболевания было сделано французскими исследователями Charcot-Marie-Tooth в 1886 году, которые обозначили их как невральные амиотрофии [10,19]. В 1968 году Р. Dyck и Е. Lambert предложили выделять два основных типа НМСН в зависимости от показателя скорости проведения импульса по срединному нерву и морфологических особенностей поражения миелиновой оболочки. 1 тип НМСН, названный демиелинизирующим или псевдо гипертрофическим, характеризуется снижением скорости проведения импульса и формированием луковичеобразных утолщений в миелиновой оболочке, чередующихся с участками де- и ремиелинизации. 2 тип, названный аксональным, характеризуется нормальными или несколько сниженными скоростями проведения импульса по срединному нерву и отсутствием выраженных изменений миелиновой оболочки. В качестве пороговой величины для разделения НМСН 1 и 2 типов принят показатель скорости проведения импульса по срединному нерву в 38 м/сек. В последние годы на основании проведения клиничко-молекулярно-генетических корреляций предложено выделение промежуточного типа НМСН, при котором значение скоростей проведения импульса по срединному нерву колеблется от 25 до 45 м/сек у больных из одной и той же семьи. Известны семь генетических вариантов НМСН промежуточного типа (MIM 613641, 606482, 608323, 607791, 615376, 616039, 608340). В настоящее время идентифицировано 30 генов и 50 локусов, ответственных за развитие НМСН [2,21,22]. Достигнутый в последние десятилетия прогресс в определении генетических основ НМСН позволил по-новому рассмотреть их классификацию и патогенез и предложена классификационная структура НМСН, основанная на этиологических различиях [16]. Генетические характеристики различных вариантов НМСН представлены в таблице. В группе НМСН описаны нозологические варианты с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным, X-сцепленным рецессивным и X-сцепленным доминантным типами наследования.

В зависимости от клиничко-генетической характеристики принято выделять семь типов НМСН. К НМСН I типа относятся пять основных генетических вариантов демиелинизирующих полинейропатий с аутосомно-доминантным и X-сцепленным доминантным типом наследования, и СПИ по срединному нерву ниже 38м/сек. По аутосомно-доминантному типу наследуются IA (MIM 118220), IB (MIM 118200), IC (MIM 601098) и ID (MIM 607678) типы, а IX тип (MIM 302800) имеет редко встречающийся X-сцепленный доминантный тип наследования [3-8, 23–25].

Таблица 1 - Современная классификация НМСН.

Демиелинизирующие НМСН				
Вариант	Тип наследования	№ ОМІМ	Локализация гена	Белок
НМСН 1А	АД	118220	17p11.3	PMP22
НМСН 1В	АД	118200	1q22	Po
НМСН 1С	АД	601098	16p13	?
НМСН 1Д	АД	129010	10q21	EGR2
Нейропатия со склонностью к параличам от сдавления	АД	162500	17p11	PMP22
НМСН 2	АД, АР	145900 , 159440	17p, 1q22, 8q23-q24	PMP22, Po, EGR,Периаксин
НМСН 4А	АР	214400	8q21.1	GDAP1
НМСН 4В1	АР	256855	11q23	MTMR2
НМСН 4В2	АР	604563	11p15	-
НМСН 4С	АР	601596	5q23-33	-
НМСН 4Д	АР	601455	8q24	NDRG1
НМСН 4Е	АР	-	17p11, 1q22, 10q21	PMP22, Po, EGR
НМСН 4F	АР	605260	19q23	Периаксин
НМСН Russe	АР	605285	10q23	-
Аксональные НМСН				
Вариант	Тип наследования	№ ОМІМ	Локализация гена	Белок
НМСН 2А	АД, АР	118210 , 605588	1p36, 1q21	KIF1B, Ламин А/С
НМСН 2В1, НМСН 2В2	АР, АД	605589 , 600882	19q13.3, 3q13-22	-
НМСН 2С1, НМСН 2С2	АД, АР	606071	-	-
НМСН 2Д	АД	601472	7p14	-
НМСН 2Е	АД	162280	8p21	Легкая цепь нейрофиламента
НМСН 2F	АД	606595	7q11-21	-
НМСН 2G	АД	-	-	-
НМСН 5	АД	600361	-	-
НМСН 6	АД	165199	-	-
НМСН с парезом голосовых связок	АР	-	8q21.1	GDA
НМСН с агенезией мозолистого тела	АР	218000	15q13-q15	SPG
НМСН Х2	Х-сцепленный рецессивный	302801	Xp22.2	-
НМСН Х3	Х-сцепл. Рecessивн.	302802	Xq26	-
НМСН с атрофией зрительных нервов	АД	601152	-	-
НМСН с глухотой	АД	118300	-	-
НМСН с поражением ЦНС	АД	605423	-	-
Промежуточный тип				
Вариант	Тип наследования	№ ОМІМ	Локализация гена	Белок
НМСН промежуточная	АД, АД	606482 , 606483	19p12-13.2, 10q24.1-25.1	-
НМСН 1Х	Х-сцепл. Доминантн.	302800	Xq13.1	Коннексин
Синдром Cowchock	Х-сцепл. Домин.	310490	Xq24-26	-

Развитие НМСН I типа обусловлено мутациями в следующих генах: LPMP22 (белок периферического миелина), MPZ (основной белок миелина P0), GJB1 (белок межклеточных контактов коннексин-32) и EGR2 (ранний фактор транскрипции).

Во втором типе выделено 10 генетических вариантов аксональных полинейропатий с аутосомно-доминантным типом наследования и показателями СПИ по срединному нерву в пределах контрольных значений. Для восьми из этих вариантов идентифицированы гены [2,15]. Третий тип НМСН представлен врожденной демиелинизирующей полинейропатией Дежерина-Сотга. Показано, что это заболевание генетически гетерогенно и его клинические проявления обусловлены мутациями в трех различных генах -PMP22, P0 и EGR2. Выделение этого варианта обусловлено особенностями клинических проявлений и аутосомно-доминантным типом наследования [11,13]. Четвертый тип НМСН включает семь генетических вариантов с аутосомно-рецессивным типом наследования, которые относятся как к группе демиелинизирующих, так и аксональных НМСН [9, 12, 14]. Все белковые продукты генов, ответственных за возникновение НМСН I типа, участвуют в формировании миелиновой оболочки периферических нервов, и нарушение их экспрессии приводит к демиелинизации. Эти данные позволили объяснить наличие, характерного для этой группы заболеваний снижения СПИ по срединному нерву. Таким образом, изменение толщины миелиновой оболочки неизбежно приводит к замедлению прохождения импульса и, при проведении электромиографического исследования регистрируется снижение СПИ по периферическим нервам. Изменение объема миелиновой оболочки может быть как в сторону его увеличения, так и в сторону уменьшения. Так, при наиболее распространенном варианте демиелинизирующем варианте НМСН с аутосомно-доминантным типом наследования -IА типе (на его долю приходится не менее 65% все заболеваний этой группы) миелиновая оболочка оказывается утолщенной, что объясняется характером мутации в гене PMP22.

Клинические проявления НМСН: прогрессирующая слабость и гипотрофия мышц стоп, перонеальных мышц голеней, межкостных мышц кистей и сгибательных мышц предплечий, угасание сухожильных рефлексов с мышц верхних и нижних конечностей, появление ступающей походки, расстройства поверхностной и глубокой чувствительности и сенситивно-мозжечковая атаксия. По мере прогрессирования заболевания и нарастания слабости в отдельных мышечных группах возникает деформация кистей и стоп. Характер деформации стоп может быть различным у больных с отдельными вариантами НМСН. Описано возникновение «стопы Фридрейха», полой или плоской стопы. Кисть деформируется по типу «когтистой лапы» или «обезьяньей лапы».

Первыми в патологический процесс вовлекаются мышцы стоп и голеней, в то время как поражение мышц дистальных отделов верхних конечностей возникает спустя несколько месяцев или лет от момента манифестации заболевания. Характерным проявлением НМСН являются расстройства чувствительности в зоне пораженных мышц, характер которых может варьировать при различных генетических вариантах и модифицироваться по мере прогрессирования заболевания. Так, в начальных стадиях некоторых демиелинизирующих полинейропатий может отмечаться гиперестезия стоп и кистей, которая, по мере прогрессирования заболевания, сменяется гипостезией [2,7,9].

Наиболее простой алгоритм диагностики наследственного заболевания состоит из трех последовательных этапов: 1) выявление симптомов и признаков, типичных для клинической картины наследственного заболевания; 2) уточнение диагноза при помощи рутинных методов параклинической диагностики; 3) окончательное подтверждение диагноза в случае обнаружения мутации гена, ответственной за возникновение заболевания. Примером выполнения такого алгоритма может служить диагностика мышечной дистрофии Дюшенна: 1) выявление симптомов и признаков, типичных для мышечной дистрофии Дюшенна, у мальчика в возрасте 3–6 лет; 2) уточнение диагноза на основании выявления высокого (в 10 или более раз превышающего норму) уровня креатинкиназы сыворотки крови; 3) окончательное подтверждение диагноза в случае обнаружения мутации гена дитрофина (DMD) [28,29]. Однако выполнение такого алгоритма возможно не во всех случаях, поскольку: 1) присущий многим наследственным заболеваниям фенотипический полиморфизм не всегда позволяет клиницистам точно определить нозологическую форму; 2) рутинные методы параклинической диагностики не всегда позволяют уточнить клинический диагноз, так как имеют низкую специфичность и чувствительность; 3) генетическая гетерогенность заболеваний и наличие редких форм значительно усложняют и снижают ценность результатов молекулярно-генетических исследований, направленных на поиск конкретной известной генетикам мутации.

Диагноз подтверждается на основании особенностей клинических проявлений и признаков поражения периферических нервов при проведении ЭМГ исследования. На основании СПИ по срединному нерву проводится отнесение заболевания к демиелинизирующему или аксональному варианту НМСН. Дальнейшая дифференциация происходит на основании типа наследования, возраста манифестации заболевания и особенностей клинических проявлений. При выявлении у пробанда СПИ ниже 38 м/с необходимо в первую очередь исследовать мутации генов белков миелиновой оболочки

нерва. В семьях с аутосомно-рецессивным наследованием заболевания последовательность молекулярно-генетического исследования генов построена в зависимости от частот встречаемости мутаций в различных генах при аутосомно-рецессивных формах миелинопатий: GDAP1 — SH3TC2 — MTMR2 — EGR2. В семьях с аутосомно-доминантным типом наследования и при наличии единственного больного в семье, важным признаком, позволяющим спланировать последовательность исследования мутаций является СПИ по срединному нерву. При её резком снижении (<10 м/с) имеет смысл начинать поиск мутаций с генов MPZ — EGR — LITAF. При СПИ, колеблющихся в промежутке от 10 до 30 м/с наиболее частой причиной заболевания является дупликация на хромосоме 17p11.2-p12 в области гена PMP22, а второй по частоте причиной болезни у мальчиков являются наследуемые X-сцепленно доминантно мутации гена GJB1. Важными диагностическими признаками, позволяющими спланировать алгоритм ДНК-диагностики, являются тип наследования и возраст манифестации заболевания. Кроме того, есть единственная форма аксонопатии, при которой преимущественно поражаются периферические нервы верхних конечностей — НМСН 2D и причиной которой являются мутации гена GARS. Как известно, единственным надежным способом подтверждения диагноза любого наследственного заболевания является молекулярно-генетическая диагностика, доступная в настоящее время при многих заболеваниях.

Идентификация генетического варианта необходима для решения ряда проблем, основными из которых являются: определение генетического статуса родственников пробанда, определение риска рождения у них больного ребенка и планирование способов дородовой диагностики. Однако, существование генетической гетерогенности и значительного сходства клинических проявлений НМСН создают значительные трудности при проведении такой диагностики с использованием дорогостоящих методов ДНК анализа. Это обуславливает необходимость создания алгоритма идентификации генетического варианта НМСН, который позволит сократить временные и материальные затраты на проведение диагностического этапа и повысит его эффективность. В основу такого алгоритма должны быть положены различия в частоте встречаемости различных вариантов НМСН, возрасте начала, типах наследования, показателях СПИ по срединному нерву и особенностях клинических проявлений и течения заболевания. Таким образом, для планирования алгоритма ДНК диагностики с целью выявления генетического варианта врачу-генетику необходимо: 1) провести генеалогический анализ; 2) определить возраст манифестации заболевания; 3) получить показатели С1Ш по срединному нерву; 4) получить результаты неврологического осмотра. Суммарный анализ этих показателей позволит, поставить диагноз периферической нолинейропатии, определить тип наследования заболевания и отифференцировать аксональные и демиелинизирующие варианты НМСН.

Выводы. В заключение необходимо отметить, что достаточно высокая распространенность отдельных форм НМСН и часто поздняя диагностика, обуславливают необходимость дальнейшего изучения эпидемиологии НМСН в отдельных территориально-этнических регионах и совершенствования комплекса клинико-генетических исследований, оптимальных для исследуемого региона. Ранняя диагностика НМСН позволит своевременно проводить терапевтические и реабилитационные мероприятия, способствующие замедлению темпов прогрессирования заболевания, а также предупреждение данной патологии в последующих поколениях. Необходимо, на наш взгляд, шире информировать практических врачей, в том числе оказывающих медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях, о доступности современных способов верификации диагноза редких наследственных заболеваний нервной системы. Для улучшения качества и своевременности медицинской помощи для таких пациентов целесообразна организация специализированных клинико-диагностических кабинетов.

Литература

1. DeJonghe P. et al. Molecular diagnostic testing in Charcot-Marie-Tooth disease and related disorders. Approaches and results // Ann N Y Acad Sci, 1999. 883: p. 389-96.
2. <http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/Home/Default.cfm>.
3. Дадали Е.Л., Угаров И.В., Щаркова И.В., Кириленко Н.Б. Проблемы классификации наследственных нейропатий. // Медицинская генетика. - 2003. - №5. - С.194-200.
4. Bergoffen J., Scherer S.S., Wang S. et al. Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. // Science. - 1993. - V. 262. - P. 2039-2042.
5. De Jonghe P. et al. Molecular diagnostic testing in Charcot-Marie-Tooth disease and related disorders. Approaches and results // Ann N Y Acad Sci, 1999. 883: p.389-96.
6. De Jonghe P., Timmerman V., Nelis E. et al. Charcot-Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies // J Peripher Nerv Syst. - 1997. - V. 2. - P. 370-387.
7. Mersyanova, I.V. et al. Screening for mutations in the peripheral myelin genes PMP22, MPZ and Cx32 (GJB1) in Russian Charcot-Marie-Tooth neuropathy patients // Hum Mutat, 2000. - V.15. - P. 340-347.

8. Roa B.B., Warner L.E., Garcia C.A. et al. Myelin protein zero (MPZ) gene mutations in non duplication type 1 Charcot-Marie-Tooth disease.//Hum Mutat- 1996- V. 7.- P. 36-45.
9. Claramunt R, Pedrola L., Sevilla T. et al. Genetics of Charcot-Marie-Tooth disease type 4A: mutations, inheritance, phenotypic variability, and founder effect //J Med Genet- 2005.- V.42.- P. 358-365.
10. Вельтищев Ю.Е. Наследственные болезни нервной системы. М., 1998.
11. Mersiyanova, I.V. et al. Screening for mutations in the peripheral myelin genes PMP22, MPZ and Cx32 (GJB1) in Russian Charcot-Marie-Tooth neuropathy patients // Hum Mutat, 2000. - V.15.- P. 340-347.
12. Nelis E., S. Erdem, P.Y. Van Den Bergh, et al., Mutations in GDAP1: autosomal recessive CMT with demyelination and axonopathy//Neurology.- 2002.-V.59.- P. 1865-1872.
13. Roa B.B., Warner L.E., Garcia C.A. et al. Myelin protein zero (MPZ) gene mutations in non duplication type 1 Charcot-Marie-Tooth disease.//Hum Mutat- 1996- V. 7.- P. 36-45.
14. Senderek J., Bergmann C., Weber S. et al. Mutation of the SBF2 gene, encoding a novel member of the myotubularin family, in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 4B2/lpl5.//Hum Mol Genet.- 2003.-V.12.-P. 349-356.
15. Zuchner S., Vance J.M. Mechanisms of disease: a molecular genetic update on hereditary axonal neuropathies.//Nat ClinPract Neurol.- 2006.- V.2.- P. 45-53.
16. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика медико-генетическое консультирование в неврологии. М., 2002.
17. Dyck P.J., Chance P.F., LeboR., Carney J.A. Hereditary motor and sensory neuropathies // Peripheral neuropathy. 3 ed. Phila-delphia, 1993. P. 1094–1136.
18. EmeryA. E.H. Population frequenciesof inherited neuromuscular diseases: a worldsurvey // Neuromusc. Disord. 1991. Vol.103.P.19–29.
19. Давиденков С.Н. Наследственные болезни нервной системы. М., 1932.
20. Chance P.F., FischbeckK.H. Molecular genetics of Charcot–Mari–Tooth disease and related neuropathies // Hum. Mol. Genet.1994. Vol. 3. P. 1503–1507.
21. Murphy SM, Laura M, Fawcett K, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2012; 83 (7): 706–710.
22. Di Vincenzo C, Elzinga CD, Medeiros AC, et al.The allelic spectrum of Charcot-Marie-Tooth disease in over 17,000 individuals with neuropathy. Molecular Genetics & Genomic Medicine 2014; 2 (6): 522–529.
23. Dadali EL, Ugarov IV, Scharikova IV, etal.The problems of classification of hereditary neuropathies. Medical Genetics 2003; 5: 194–200. Russian (ДадалиЕ. Л.,УгаровИ. В., ЩарковаИ. В. идр. Проблемы классификации наследственныхнейропатий. Медицинская генетика 2003; 5: 194–200).
24. MersiyanovaIV, IsmailovSM, PolyakovAV, etal. Screening for mutations in the peripheral myelin genes PMP22, MPZ and Cx32 (GJB1) in Russian Charcot-Marie-Tooth neuropathy patients. Hum Mutat 2000; 15: 340–347.
25. Taylor RA, Simon EM, Marks HG, et al. The CNS phenotype of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease: more than a peripheral problem. Neurology 2003; 61 (11): 1475–1478.
26. Левин, О. С. Наследственные моторно-сенсорные невропатии / О. С. Левин. – Полинейропатии. – М.: Мединформ. агентство, 2005. – 496 с.
27. Вельтищев, Ю. Е. Наследственные болезни нервной системы / Ю. Е. Вельтищев. – М.: Медицина, 1998. – 496 с.
28. Ё.Н. Маджидова, У.Т. Омонова. Метаболическая коррекция двигательных нарушений у детей с прогрессирующими мышечными дистрофиями Дюшенна/Беккера.// Медицинский журнал Узбекистана. – 2018. – №2. – С.60-63.
- 29.Маджидова Ё.Н., Омонова У.Т., Бобоев К.Т. Молекулярно-генетический анализ микросателлитных STR-45 (CA)28, STR-49(CA)24, STR-50 (AC)16 повторы гена dmd у детей с прогрессирующими мышечными дистрофиями Дюшенна и Беккера. //Журнал теоретической и клинической медицины. – 2018. – №2. – С.76-79.

Түйін

¹Е.Н.Маджидова, ¹Ш.Б.Мухаммадсолих, ²С.У.Бердибаева

¹ Ташкент педиатриялық медициналық институты, Ташкент, Өзбекстан

² Ұ.Қ. Құрбанов атындағы Республикалық балалар психоневрологиялық ауруханасы, Ташкент, Өзбекстан

IRSMOTOR-SENSOR НЕЙРОПАТИЯСЫ: ҚАЗІРГІ ЗАМАНҒЫ КӨЗҚАРАС (ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ)

Тұқымқуалайтын мотор-сенсорлық нейропатия (IMSN) – бұл сфералық жүйке жүйесінің клиникалық және генетикалық-гетерогенді ауруларының үлкен тобы, халқы 1:3,000. Қазіргі уақытта IMSN дамуының этиологиялық факторлары болып табылатын 50-ден астам локус және 30-дан астам ген анықталған.

Қазіргі заманғы классификациясы бар. Бұл мақалада IMSN классификациясының заманауи әдістері талданады. Осылайша, авторлар қазіргі кезде пациенттерді молекулярлық-генетикалық тестілеудің бірізділігі мен медициналық саланың бастапқы деңгейінен бөлек клиникалық диагностикалық емдеудің маңыздылығын және терең аналитикалық зерттеулердің қажеттілігін атап өтті.

Кілт сөздер: тұқымқуалайтын мотор-сенсорлық нейропатия, клиникалық белгілер, диагностика алгоритмі, клиникалық-молекулалық-генетикалық талдау

Summary

¹Y.N.Madzhidova, ¹Sh.B. Mukhammadsolikh., ²S.U.Berdibaeva

¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

²Republican Children's Psycho Neurological Hospital named after U.K. Kurbanov, Tashkent, Uzbekistan

HEREDITARY MOTOR AND SENSORY NEUROPATHY: MODERN VIEW (LITERATURE REVIEW)

Hereditary motor and sensory neuropathies (HMSN) is a large group of clinically and genetically heterogeneous diseases of the peripheral nervous system, the prevalence of which is 1: 3000 people. Currently, more than 50 loci are known and more than 30 genes responsible for the development of HMSN have been discovered. Presented modern classification of HMSN. The article discusses the modern methods of diagnosis of hereditary motor-sensory neuropathies (HMSN). Thus, to date, the issues of the sequence of molecular genetic examination of patients with HMSN are particularly relevant.

Key words: hereditary motor and sensory neuropathies, clinical signs, diagnostic algorithm, clinical and molecular genetic analysis.

Сведения об авторах:

1. Маджидова Ёкутхон Набиевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, детской неврологии и мед.генетики Ташкентского педиатрического медицинского института. [100140](#), Узбекистан, Ташкент, Юнус-Абадский район, ул. Богишамол – 223, madjidova1@yandex.ru
2. Мухаммадсолих Шахло Бахтиёркизи, студентка 3 курса факультета высшее медсестринское дело Ташкентского педиатрического медицинского института. [100140](#), Узбекистан, Ташкент, Юнус-Абадский район, ул. Богишамол – 223, shahlo.musaeva@mail.ru
3. Бердибаева Саодат Улугбековна, невропатолог, Республиканская детская психоневрологическая больница им. У.К. Курбанова, 100007, Узбекистан, Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Олмачи, saodatberdibaeva@bk.ru

МРНТИ 76.29.51

¹Ё.Н.Маджидова, ²К.С.Насирходжаева, ¹Ш.Б.Мухаммадсолих

¹Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт, Ташкент, Узбекистан

²Консультативная поликлиника при 3-й Клинике Ташкентской Медицинской Академии, Ташкент, Узбекистан

ОСОБЕННОСТИ ВЕРТЕБРАЛЬНО-БАЗИЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЛИЦ СО СТЕНОЗОМ ПОЗВОНОЧНОЙ АРТЕРИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Резюме

Статья содержит обзор литературных данных нарушения вертебрально-базилярного кровообращения у лиц со стенозом позвоночной артерии. Наиболее частой причиной недостаточности вертебро-базилярного кровообращения является рефлекторное сужение позвоночной артерии при раздражении их симпатического сплетения деформированными крючковидными образованиями. Приводятся 4 основных видов поражений позвоночных артерий с нарушением их проходимости в соответствии с этиологическими факторами. Описываются современные подходы к диагностике вертебрально-базилярной недостаточности у лиц со стенозом позвоночной артерии.

Ключевые слова: вертебрально-базилярная недостаточность, позвоночные артерии, транзиторные ишемические атаки, диагностика, лечение

Одним из наиболее частых диагнозов в амбулаторной и стационарной практике является «вертебрально-базилярная недостаточность» — ВБН (син.: «недостаточность кровообращения в вертебрально-базилярной системе — ВБС», «дисциркуляция в ВБС») [1]. Вертебрально-базилярная недостаточность (ВБН) - это «обратимое нарушение функций мозга, вызванное уменьшением кровоснабжения области, питаемой позвоночными и основной артериями» (определение группы экспертов ВОЗ, 1970). Диагноза, сформулированного подобным образом, в Международной классификации болезней (МКБ-10) нет, наиболее близким по смыслу является «синдром вертебро-базилярной артериальной системы» (рубрика G45.0) класса V («Сосудистые заболевания нервной системы») [2]. Применительно к национальной классификации сосудистых поражений мозга ВБН более всего соответствует преходящим нарушениям мозгового кровообращения (ПНМК), в частности, транзиторным ишемическим атакам (ТИА) и дисциркуляторной энцефалопатии. Тем самым подчеркивается сосудистая природа данного состояния и внимание врача должно акцентироваться на необходимости установления характера фонового сосудистого заболевания. Несмотря на обратимый характер симптомов у большинства пациентов с ВБН, данное состояние характеризуется морфологическими изменениями мозгового вещества.

Результаты нейровизуализационных методов исследования, секционные данные позволяют выявить у больных с ВБН последствия перенесенных эпизодов острой церебральной ишемии (кисты, глиальные рубцы), расширение периваскулярных пространств, подтверждающие отнюдь не «безобидный» характер данного синдрома [3,9,15]. Ряд объективных причин — патогенетическое разнообразие сходных по описанию жалоб, объективные трудности диагностики (ограничение чувствительности и специфичности даже наиболее информативных методов из-за особенностей анатомических зон), частое использование малоинформативных для большинства случаев методов диагностики (М-эхо, реоэнцефалография, электроэнцефалография, рентгенография шейного отдела позвоночника), клиническое сходство с другими патологическими состояниями — нередко приводят к ошибочной диагностике (с устойчивой тенденцией к гипердиагностике) ВБН. В настоящее время наиболее частыми причинами нарушений вертебрально-базилярного кровообращения являются снижение кровотока в системе позвоночных артерий вследствие их окклюзии или повреждения нервного аппарата [4,5,8,13], причем в 65% случаев нарушение вертебрально-базилярного кровообращения связано с поражением экстракраниальных отделов позвоночных артерий. При этом возможно развитие как внезапной, так и нарастающей окклюзии артерий, в том числе под действием ряда экстравазальных факторов, оказывающих механическое и рефлекторное влияние на величину их просвета.

Большинство исследователей разделяют мнение Н.В. Верещагина о выделении 4-х основных видов поражений позвоночных артерий с нарушением их проходимости в соответствии с этиологическими факторами [5]:

1. Окклюзирующие поражения (атеросклеротические стенозы и тромбозы, эмболии, артерииты различной этиологии, фибромускулярная дисплазия и др.);
2. Экстравазальные компрессии (сдавление артерий остеофитами, суставными отростками, мышцами, сосудами, опухолями, рубцами и др.);
3. Деформации (патологическая извитость, тромбы);
4. Аномалии (гипоплазия, аномалии отхождения, расположения и вхождения артерий и др.).

Определенную роль в патогенезе синдрома позвоночной артерии играют венозные нарушения [4]. Даже небольшой застой в позвоночных венах, находящихся в тесном костном канале, может превратить относительную компрессию позвоночной артерии в абсолютную. В основе вертеброгенных нарушений кровообращения в системе позвоночных артерий могут лежать разнообразные механизмы, часто сочетающиеся между собой и связанные патогенетически. Из всех компрессионных факторов наибольшее значение имеют сдавление позвоночной артерии и травматизация ее симпатического периадвентициального сплетения увеличенными в латеральном направлении и деформированными крючковидными отростками тел позвонков, причем с присоединением атеросклероза позвоночных артерий дегенеративные изменения позвоночника ускоряются [8]. Причиной вертебро-базилярной недостаточности также может стать деформация канала позвоночной артерии вследствие подвывиха шейных позвонков [6]. Основной причиной стеноза позвоночных артерий является атеросклеротический процесс. Патогенетическими механизмами атеросклеротического стеноза ПА могут быть: 1) тромбоз; 2) стеноз атеросклеротической бляшкой; 3) патологическая извитость и петлеобразование; 4) эмболия тромбом или фрагментами бляшки; 5) диффузное сужение сосуда и спазм при патологической импульсации; 6) другие менее изученные формы ВБН. По общепринятой классификации различают стенозы: 1) низкой степени до 60% сужения просвета артерии; 2) средней степени с сужением 61-74% просвета артерии; 3) высокой степени с сужением 75-99% просвета артерии. Имеют также значение внесосудистые факторы вторичного повреждения мозга: повторные эпизоды гипоксии, артериальная гипертензия или, наоборот, гипотензия, гипертермия, гипонатриемия, гипогликемия или гипергликемия,

гипокапния. Предполагается, что помимо механического влияния, экстравазальные факторы могут являться причиной спазма артерий при раздражении их периапериартериального сплетения. Ядром клинической картины вертебрально-базилярной недостаточности является развитие неврологической симптоматики, отражающей преходящую острую ишемию мозга в зонах васкуляризации периферических ветвей позвоночных и основной артерий. Вместе с тем некоторые патологические изменения могут быть выявлены у больных и после завершения ишемической атаки. Условно все клинические проявления ВБН можно разделить на пароксизмальные (симптомы и синдромы, которые наблюдаются во время ишемической атаки) и перманентные (отмечаются длительно и могут быть выявлены у больного в межприступном периоде). В бассейне артерий вертебрально-базилярной системы возможно развитие как транзиторных ишемических атак, так и ишемических инсультов различной степени тяжести, в том числе лакунарных [7,10,11,12,14,16]. ТИА — острое кратковременное (часто продолжительностью 5—20 мин) расстройство кровоснабжения головного мозга, не приводящее к стойким изменениям мозгового вещества, при котором клинические симптомы подвергаются обратному развитию в течение 24 ч [21]. ТИА в ВБС характеризуются быстрым началом (от появления первых симптомов до их максимального развития проходит не более 5 мин, обычно менее 2 мин), а также неврологической симптоматикой, которая может быть представлена двигательными нарушениями (слабость, неловкость движений или паралич конечностей в любой комбинации, вплоть до тетраплегии, с вариативностью преобладающей стороны двигательных расстройств, с возможными альтернирующими расстройствами); расстройствами чувствительности, которые соответствуют двигательным, но могут присутствовать независимо от них; гомонимной гемианопсией или корковой слепотой [18,20].

Необходимо отметить, что многие симптомы вертебрально-базилярной недостаточности встречаются и при других заболеваниях. В связи с этим диагностика ВБН должна основываться на анализе субъективных проявлений заболевания (жалоб пациента), оценке анамнестических данных, данных общесоматического, неврологического и лабораторно-инструментального обследования и включать несколько этапов: этиологическая диагностика -диагностика основного заболевания, проявлением которого является ТИА -основывается на общесоматическом и клинко-неврологическом, а в необходимых случаях -клинико-физиологическом, психологическом и лабораторно-инструментальном обследовании пациента); -вазотопическая диагностика -диагностика преимущественного уровня поражения сосудов вертебрально-базилярной системы основывается на тщательном клиническом обследовании с привлечением дополнительных методов (ультразвуковая доплерография, компьютерная томография, радионуклидные методы нейровизуализации, магнитно-резонансные методы нейровизуализации, ангиография) [22,24].

В настоящее время благодаря широкому внедрению в клиническую практику современных методов диагностики таких как спиральная КТ ангиография (КТА) и МР-ангиография (МРА) без контрастного усиления или с его применением, ультразвуковая доплерография, транскраниальное дуплексное сканирование (ТКДС) - стало возможным применение малоинвазивных методов исследования для визуализации экстракраниальных сосудов, выявления различных видов патологии экстракраниального отдела позвоночных артерий (ПА). Улучшилась диагностика прогрессирующего инсульта в пределах нескольких часов от начала, появилась возможность определения регионарной перфузии и метаболизма мозговой ткани, изучения механизмов церебральной гемодинамики, структуры и особенностей кровотока. В литературе имеются указания на то, что технически правильно выполненная КТА в большинстве случаев (при врожденных аномалиях развития аорты и ее ветвей, стенозах и окклюзиях сонных и позвоночных артерий, аневризмах и мальформациях интракраниальных артерий) позволяет поставить диагноз без применения рентгено-контрастной ангиографии.

Лечение ВБН у лиц со стенозом позвоночной артерии— сложная многоуровневая задача. Она включает в себя лечение гипертонической болезни, атеросклероза, кардиальной патологии, нарушения свертывающей системы крови, которые являются причиной развития транзиторных ишемических атак, инфарктов в вертебрально-базилярной системе. У больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт, необходимо проводить длительную профилактику повторного инсульта, включающую прием антиагрегантов или антикоагулянтов, гипотензивных препаратов и гиполипидемических средств. Для улучшения церебрального кровотока и метаболизма головного мозга целесообразно проводить курсы сосудистых и ноотропных препаратов. С целью улучшения вестибулярной компенсации рекомендуется сочетать медикаментозную терапию с вестибулярной реабилитацией [26].

В лечении ВБН ведущее значение имеют хирургические методы, однако при подготовке к операции или при невозможности ее проведения используются консервативные методы лечения, направленные на улучшение кровоснабжения головного мозга. Высокую эффективность показали современные аппаратные методы реабилитации, включая реабилитацию на стабилографической платформе с биологической обратной связью [25,27].

Выводы. Проведенный анализ отечественной и иностранной литературы показывает, что ВБН – это сосудистое заболевание головного мозга, диагностика которого требует тщательного сбора анамнеза, уточнения характера головокружения пациента, длительности, частоты, провоцирующих факторов приступа головокружения и сопутствующих симптомов ВБН наиболее часто вызвана атеросклеротическим стенозирующим процессом в ВБС, расслоением ПА или, реже, другой сосудистой патологией. Она часто проявляется ТИА и может быть установлена после исследования сосудов ультразвуковыми или рентгеновскими контрастными методами. Для улучшения результатов диагностики и лечения больных с ВБН, обусловленной стенозом ПА оптимальным диагностическим комплексом являются: МРТ головного мозга, УЗДС БЦА, функциональная рентгенография шеи, СКТ-ангиография ПА. Таким образом, при ведении пациентов с ВБН целесообразно проводить широкий комплекс профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий, позволяющий снизить риск развития инсульта и повысить качество жизни пациентов.

Литература

1. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга. (Дисциркуляторная энцефалопатия). М.: ГЭОТАР-Мед, 2006.
2. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы. Под ред. В.Н. Штока, О.С. Левина. М.: Медицинское информационное агентство, 2006.
3. Волков С.К., Зотиков А.Е., Алексанян В.М. Бессимптомная Вертебро-базилярная недостаточность (клинический разбор)//Клин геронтология. -2009. –No2. -С. 10—11.
4. Ганнушкина, И. В. Физиология и патофизиология мозгового кровообращения / И.В. Ганнушкина // Сосудистые заболевания нервной системы / подред. Е. В.Шмидта. – М.: Медицина, 1975. – С. 66- 105.
5. Верещагин, Н. В. Патология вертебро- базилярной системы и нарушения мозгового кровообращения / Н. В. Верещагин. – М.: Медицина, 1980. – 312 с.
6. Multiple cerebellar infarction due to vertebral artery obstruction and bulbar symptoms associated with vertical subluxation and atlanto-occipital subluxation in ankylosing spondylitis / S. C.Shim [et al.]. – J. Rheumatol. – 1998. – Vol. 25, No 12. – P. 2464- 2468.
7. Ё.Н.Маджидова, О.В.Ким, Д.П.Саидова. Вертебро-базилярная недостаточность: этиопатогенетические и клиничко-диагностические аспекты (обзор). //Вестник КазНМУ.- 2016. – №2.– С.280.
8. Жулев, Н.М. Шейный остеохондроз. Синдром позвоночной артерии. Вертебрально-базилярная недостаточность / Н. М. Жулев, Д. В. Кандыба, Н. А. Яковлев. – С.-Петербург, 2002. – 575 с.
9. Ляшенко Е.А. Дифференциальная диагностика и лечение головокружений//Регулярные выпуски «РМЖ». –2011. -No9. –553с.
10. Верещагин Н.В. Недостаточность кровообращения в вертебрально–базилярной системе // Consilium medicum.-2001. -С. 15–18.
11. Горбачева Ф.Е., Натяжкина, Г.М., Чучин М.Ю. Головокружение // ConsiliumMedicum. -Важнейшие симптомы и синдромы.-2002. –Т. 4. –No 2.–С. 56-59.
12. Исайкин А.И., Яхно Н.Н. Вертебрально-базилярная недостаточность//РМЖ. -2001. –No 9(25). –No 1166 —С. 89-93.
13. Молоков, Д. Д. Констрикторные реакции мозговых сосудов в патогенезе дисциркуляторной энцефалопатии / Д. Д.Молоков, Е. М. Бурцев // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1996. – Т. 96, No 5. – С. 64- 67.
14. Камчатнов П.Р., Гордеева Т.Н., Кабанов А.А. и др. Клиничко-патогенетические особенности синдрома вертебрально-базилярной недостаточности. // Неврология и психиатрия. –2001. -Вып.1. -С.55-57.
15. Яхно Н.Н., Парфенов В.А. Ишемические острые нарушения мозгового кровообращения//Consiliummedicum.-2000. –Т2. –No12. –С.518-521.
16. А.В. Покровского Клиническая ангиология: Руководство. -М.: Медицина, 2004. –82с.
17. Нейропротективная терапия ишемического инсульта / В. И. Скворцова // Врач.-2004. –No6. – С. 26-32.
18. Камчатнов П.Р. Вертебрально-базилярная недостаточность. РМЖ 2004;12(10):614—20.
19. Суслина, З. А. Концепция нейропротекции: новые возможности ургентной терапии ишемического инсульта / З. А. Суслина, М. Ю. Максимова // Атмосфера. – 2004. – No 3. – С. 4-7.
20. Тул Дж. Ф. Сосудистые заболевания головного мозга. Руководство для врачей. Пер. с англ. Под ред. акад. РАМН Е.И. Гусева, проф. А.Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
21. Flobmann E., Rothwell P. M. Prognosis of vertebra-basilar transient ischaemic attack and minor stroke. Brain 2003;126:1940—54.
22. Яковлева И.Я., Алексеева Н.С. Современные методы комплексного отоневрологического обследования в диагностике и патогенезе ишемических нарушений кровообращения внутреннего уха и головного мозга. Всероссийский съезд неврологов, 4-й: Труды.-Казань: 2001. -No 19. –710 с.

23. Atherothrombotic cerebellar infarction: vascular lesion- MRI correlation of 31 cases / W. K. Min [et al.]. – Stroke – 1999. – Vol. 30, No11. – P. 2376- 2381.
24. Caplan L.R. Posterior circulation disease: clinical findings, diagnosis, and management//Cambridge, Mass.: Blackwell Science. -1996. –С. 31 –37.
25. Зиновьева Г.А. Нарушения устойчивости вертикальной позы у больных пожилого возраста и их коррекция методом биоуправления по стабилотрамме. Автореф. дисс. к.м.н. М., 2001.
26. Cass SP, Borello-France D, Furman JM. Functional outcome of vestibular rehabilitation in patients with abnormal sensory-organization testing. Am. J. Otol., 1996, 17: 581-94
27. Fisher, C. Vertebrobasilar artery syndromes / C. Fisher, T. Breitenfeld // Actaclin. Croat. – 1999. – No 38. – P. 324- 328.

Түйін

¹Ё.Н. Маджидов, ²К.С.Насирходжаева, ¹Ш.Б.Мухаммадсолих

¹Ташкент педиатриялық медициналық институты, Ташкент, Ўзбекистон

²Ташкент медициналық академиясиның 3-ші клиникаси жанындағы консультациялық емхана, Ташкент, Ўзбекистон

ОМЫРТҚА АРТЕРИЯСЫНЫҢ СТЕНОЗЫ БАР АДАМДАРДА ВЕРТЕБРАЛЬДЫ-БАЗИЛЯРЛЫҚ ЖЕТКІЛІКСІЗДІКТІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ (ӘДЕБИ ШОЛУ)

Мақала омыртқа артериясының стенозы бар адамдарда вертебральды-базилярлық қан айналымының бұзылуының әдеби деректерін шолудан тұрады. Вертебро-базилярлық қан айналымының жеткіліксіздігінің ең жиі себебі - олардың симпатикалық өрімі деформацияланған ілгек тәрізді түзілімдермен тітіркенген кезде омыртқалы артерияның рефлексорлық тарылуы. Этиологиялық факторларға сәйкес омыртқа артерияларының зақымдануының 4 негізгі түрі келтіріледі. Омыртқа артериясының стенозы бар адамдарда вертебральды-базилярлық жеткіліксіздікті диагностикалаудың қазіргі заманғы тәсілдері сипатталады.

Кілт сөздер: вертебральды-базилярлық жеткіліксіздігі, омыртқа артериялары, транзиторлық ишемиялық шабуылдар, диагностика, емдеу

Summary

¹Y.N.Madzhidova, ²K.S. Nasirkhodjaeva, ¹Sh.B.Mukhammadsoilikh

¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

²Consultative polyclinic at the 3rd Clinic of the Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

FEATURES OF VERTEBRAL BASILAR INSUFFICIENCY IN PERSONS WITH SPINE STENOSIS (A LITERATURE REVIEW)

Article contains the review of literature data in vertebrobasilar insufficiency with vertebral artery stenosis. The most common cause of insufficiency of vertebrobasilar blood circulation is the reflex narrowing of the vertebral artery when their sympathetic plexus is irritated by deformed hook-shaped formations. Four main types of lesions of the vertebral arteries with impaired patency in accordance with etiological factors are given. The modern approaches to the diagnosis of vertebral-basilar insufficiency are described.

Key words: vertebrobasilar insufficiency, vertebral arteries, transient ischemic attacks, diagnosis, treatment.

Сведения об авторах:

1. Маджидова Ёкутхон Набиевна, д.м.н., профессоркафедры неврологии, детской неврологии и мед.генетики Ташкентского педиатрического медицинского института. [100140](mailto:madjidova1@yandex.ru), Узбекистан, Ташкент, Юнус-Абадский район, ул. Богишамол – 223, madjidova1@yandex.ru
2. [Насирходжаева Комилахон Сабитхановна, невропатолог](#). Консультативная поликлиника при 3-й Клинике Ташкентской Медицинской Академии. [100047](#), Узбекистан, Ташкент, Яшнабадский район, ул. Таракиёт, 103
3. Мухаммадсолих Шахло Бахтиёркизи, студентка 3 курса факультета высшее медсестринское дело Ташкентского педиатрического медицинского института. [100140](#), Узбекистан, Ташкент, Юнус-Абадский район, ул. Богишамол – 223, shahlo.musaeva@mail.ru

МРНТИ 76.29.51

¹Ё.Н.Маджидова, ¹Ш.Б.Мухаммадсолих, ²О.О.Турабоев, ²Ф.Ж.Рахимов

¹Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт, Ташкент, Узбекистан

²Китабское Районное Медицинское Объединение, ²Многопрофильный Медицинский Центр, Кашкадарьинская область, Узбекистан

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ИНСУЛЬТА В КАШКАДАРЬИНСКОЙ ОБЛАСТИ (ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА ИНСУЛЬТА)

Резюме

По данным регистра инсульта в Кашкадарьинской области с населением районов Китаб и Чиракчи 483,400 человек изучены основные эпидемиологические показатели: заболеваемость инсультом, смертность и летальность от инсульта, состояние системы оказания медицинской помощи больным инсультом, представленность ведущих факторов риска развития данного заболевания, получены и проанализированы анамнестические данные по профилактике инсульта

Ключевые слова: инсульт, эпидемиология, регистр инсульта, факторы риска, Кашкадарьинская область

Проблема инсульта актуальна во всем мире. Данная проблема актуальна и для стран СНГ (Маджидов Н.М., 1998; 2000; Мартынов Е.И., 2001; Гусев Е.И., 2002; Асадуллаев М.М., 2002; Верещагин Н.И., 2002; Мирджурев Э.М., 2002; Скворцова Е.И., 2003; Гафуров Б.Г., 2003; Ходжаев А.И., 2003) [4]. Широкое распространение, высокая смертность и инвалидизация населения вследствие цереброваскулярных заболеваний и наиболее тяжёлого их проявления в виде инсультов ставят профилактику и лечение этих болезней в один ряд с самыми актуальными медико-социальными проблемами [1,3]. В мире ежегодно переносят мозговой инсульт около 15 млн. человек, более 4,5 млн. человек ежегодно умирают от инсульта. В Западной Европе ежегодно регистрируется около 1 млн. инсультов, что составляет 75-100 на 100тыс. населения (Фейгин В. Л., 2001, Скворцова В. И., 2002.) [2,4]

В Узбекистане ежегодно регистрируется более 60 тысяч случаев инсульта (острое нарушение мозгового кровообращения). При этом инвалидность после инсульта составляет 83,8%, а процент госпитальной летальности — 17,3%. Как отмечают специалисты, причинами этого являются поздняя выявляемость болезни, недостаточная информированность населения [6]. Проблемой является также недостаточная информированность врачей о симптомах, предшествующих инсульту, в том числе неврологов, кардиологов, офтальмологов, врачей первичного звена [2].

Большой интерес вызывает изучение региональных особенностей развития и протекания мозгового инсульта в Кашкадарьинской области. Между тем, в литературе нет достаточных данных, позволяющих наиболее полно оценить эпидемиологические показатели и структуру мозгового инсульта в районах Кашкадарьинской области, а также оценить факторов риска на развитие инсульта. Это обстоятельство подчеркивает актуальность темы и необходимость проведения исследований в данной области.

Цель исследования. Получить достоверные данные об эпидемиологической ситуации с инсультом в Кашкадарьинской области, о состоянии помощи больным в остром периоде инсульта; оценить представленность ведущих факторов риска, и разработать на их основе профилактические мероприятия.

Материал и методы исследования: Для определения основных эпидемиологических характеристик инсульта использовался метод Регистра. Исследование проводилось с 02.01.2019 по 24.06.2019г. Регистрации подлежали все новые и повторные случаи мозгового инсульта, развившиеся в период наблюдения у жителей районов Китаб и Чиракчи Кашкадарьинской области, а также все случаи смерти от МИ. Подлежали обследованию больные в возрасте после 35 лет. За время нашего исследования было зарегистрировано 45 больных инсультом: 31 мужчин (68,9%), 14 женщин (31,1%). Средний возраст больных инсультом 63 года, до 45 лет отмечалось у 7%, с 45-60 лет у 20%, после 60 лет у 73%. Средний возраст заболевших мужчин 61 лет, женщин – 66 лет.

Результаты и обсуждение: После постановки клинического диагноза на основании анамнестических сведений, результатов субъективной и объективной неврологической симптоматики и данных дополнительных методов исследований было выявлено, что у 40 (88,9%) больных развился ишемический инсульт, а у 5 (11,1%) больного - геморрагический инсульт. Определена структура инсультов: 60% атеротромботический, 6,7% кардиоэмболический, 6,7% гемодинамический, 6,7% лакунарный, 6,7% гемореологический, 2,2% с неизвестной этиологией, 8,8% паренхиматозное кровоизлияние, 2,2% субарахноидальное кровоизлияние. По пораженному артериальному бассейну: в

каротидном бассейне у 82,2%, в вертебро-базилярном бассейне 17,8%. У 40% выявлено поражение правого полушария, 51,1% поражение левого полушария и у 8,9% был поражен ствол мозга.

Таблица 1 - Данные пациентов по национальному регистру инсульта.

Параметры	Данные в %
Возраст пациентов	
до 45	7%
45-60	20%
>60	73%
Пол	
Мужчины	68,9%
Женщины	31,1%
Тип инсульта	
Ишемический инсульт	88,9%
Геморрагический инсульт	11,1%
Пораженный артериальный бассейн	
Каротидный бассейн	82,2%
Вертебро-Базилярный бассейн	17,8%
Пораженное полушарие мозга	
Правое полушарие	40%
Левое полушарие	51,1%
Ствол мозга	8,9%
Вид ишемического инсульта	88,9%
Атеротромботический	60%
Кардиоэмболический	6,7%
Гемодинамический	6,7%
Лакунарный	6,7%
Гемореологический	6,7%
Не известно	2,2%
Вид геморрагического инсульта	11,1%
Внутрижелудочковое кровоизлияние	
Субарохноидальное кровоизлияние	2,2%
Паренхиматозное кровоизлияние	8,8%
Исход	
Выжил	95,6%
Умер	4,4%

Основными факторами сосудистых поражений мозга являются артериальная гипертензия, атеросклероз, изменения свойств крови (нарушение свертываемости, агрегационных свойств тромбоцитов и эритроцитов и пр.), наследственность, эмоционально-психическое перенапряжение, курение, потребление алкоголя, наличие сопутствующих заболеваний (в частности сахарного диабета), характер питания, ожирение, гиподинамия и другие. Необходимо отметить, что вышеперечисленные факторы могут оказывать воздействие, как в отдельности, так и комбинированно.

Для определения силы влияния различных факторов риска на развитие цереброваскулярной патологии, в частности мозгового инсульта, мы вычислили показатели «относительного» и «непосредственного» риска мозгового инсульта.

Определена представленность основных факторов риска у больных с инсультом (по мере снижения силы влияния): артериальная гипертензия, курение, заболевания сердца, мерцательная аритмия, инфаркт миокарда, сахарный диабет и отягощенная наследственность.

По результатам нашего исследования АГ являлась самым распространенным из всех факторов риска развития инсульта и была выявлена у 73% больных. В нашем исследовании установлена прямая корреляционная связь между величиной АГ и вероятностью развития инсульта, так мозговой инсульт развивается в 5 раз чаще при наличии артериальной гипертензии, чем при нормальном артериальном давлении. Таким образом, риск возникновения инсульта увеличивается при повышении АД, и, следовательно, немаловажное значение имеют профилактические мероприятия по снижению АГ.

Среди факторов риска развития мозгового инсульта в Кашкадарьинской области такой фактор риска как курение встречался в 4% (намного ниже, чем в других регионах). Курение по нашим данным

повышает риск развития цереброваскулярных заболеваний и его осложнений в 3,8 раза, что подтверждается результатами исследования ряда других авторов (К.М. Туляганова с соавт. 2003, Захаров В.Н., 1999 и др.). У злостных курильщиков выявляется более высокий уровень холестерина, атерогенных липопротеидов, что приводит к развитию атеросклероза, гипертонической болезни и к более раннему развитию МИ [2].



Рисунок 1 - Основные факторы риска инсульта в Кашкадарьинской области.

По результатам нашего исследования сахарный диабет был выявлен у 7% больных. При ретроспективном анализе материалов регистра инсульта мы выявили, что риск мозговых инсультов у лиц с сахарным диабетом в 3 раза выше, чем у лиц не страдающих этим заболеванием.

Имеются данные о том, что у членов семей больных с инсультом чаще встречаются инсульты, инфаркты миокарда, случаи внезапной смерти. Выявление лиц с наследственной отягощенностью в отношении сердечно-сосудистых заболеваний в процессе массовых профилактических осмотров имеет существенное значение, т.к. мозговые инсульты среди последних встречаются в 5 раз чаще, чем среди лиц с неотягощенной наследственностью [3]. В наших исследованиях наследственная отягощенность встречалась в 4% случаев, 2 % заболевания сердца и 2% инфаркт миокарда.

Немаловажное значение в развитии мозговых инсультов имеют эмоционально-психическое напряжение. В настоящее время одним из ведущих факторов риска развития АГ является эмоционально-психическое перенапряжения. Вероятность заболеть АГ с последующим развитием МИ у лиц имеющих частые эмоционально-психические нарушения в 4 раза выше, чем у лиц, не имеющих стрессов. При полном исключении эмоционально-психических нарушений можно снизить случаи мозговых инсультов на 45% (непосредственный риск).

В Кашкадарьинской области такие факторы риска, как АГ, гипертонические кризы в анамнезе, мерцательная аритмия, сахарный диабет, транзиторные ишемические атаки в анамнезе, чаще были распространены среди женщин, чем среди мужчин. Курение, злоупотребление алкоголем и хронический алкоголизм чаще вы являлись у мужчин, чему женщин. Статистически значимых различий между мужчинами и женщинами по распространенности таких факторов риска, как инфаркт миокарда, инсульт в анамнезе, отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, не выявлено. Гипертонические кризы в анамнезе чаще выявлялись у больных с повторным инсультом, чем с первичным.

Таким образом, основными факторами риска инсультов в Кашкадарьинской области были выявлены следующие факторы (по мере снижения силы влияния): артериальная гипертензия, курение, заболевания сердца, мерцательная аритмия, инфаркт миокарда, сахарный диабет и отягощенная наследственность.

Результаты проводимых санитарно-просветительных мероприятий среди населения, изменения методов организации медицинской помощи (большой охват скорой помощью, большой процент ранней госпитализации, а также госпитализация и тех больных, которые раньше считались не

транспортбельными и которых лечили дома, свидетельствуют о большой эффективности этих мероприятий.

Выводы: Проведенный национальный Регистр инсульта в Кашкадарьинской области впервые позволил получить верифицированные данные об инсульте и состоянии помощи больным с этим заболеванием в регионе.

1. По данным специализированного неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения в структуре ОНМК несколько преобладали мужчины (68,9%). Частота ишемического инсульта составила 88,9%, геморрагического - 11,1%. Среди мужчин ишемический инсульт наиболее часто наблюдался в возрастной группе от 45 до 79 лет (53,3%), а среди женщин - в возрасте от 45 до 86 лет (25,7%). Геморрагический инсульт у мужчин чаще встречался в возрастной группе от 39 до 61 лет (8,9%), у женщин - в возрасте 47 лет (2,2%).

2. Кроме того, была определена представленность основных факторов риска у больных с инсультом: артериальная гипертония диагностирована у 73%; мерцательная аритмия – у 7 %; сахарный диабет – у 7 %; отягощенный анамнез в отношении болезней системы кровообращения был у 4%; злоупотребление курением – у 4%; заболевания сердца – у 2%; инфаркт миокарда – у 2% больных.

3. Летальность от инсульта в Кашкадарьинской области составила 4,4%, из них при ишемическом инсульте оказалась равной 2,2%, при геморрагическом - 2,2%. 2,2% скончавшихся от ишемического инсульта были в возрасте 64 лет. 2,2% скончавшихся от геморрагического инсульта были в возрасте 54 лет. Значительно большее число выживших что составляет 95,6%. У 53,3% больных в анамнезе однократно был документирован инсульт и 46,7% не было документировано в анамнезе.

Литература

1. Ажиева, З. Б. Динамика и прогноз заболеваемости мозговыми инсультами по данным регистра г. Нукуса: матер. IV съезда неврологов Узбекистана / З. Б. Ажиева // Неврология. – 2008. – No 3–4. – С. 44.
2. Балунов, О. А. Банк данных постинсультных больных: факторы, влияющие на эффективность реабилитационного процесса / О. А. Балунов // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – No 3. – С. 60–65
3. Белова, А. Н. Нейрореабилитация: руководство для врачей / А. Н. Белова. – М.: Антидор, 2000. – 568 с.
4. Гафуров, Б. Г. Распространенность и клиническая структура мозговых инсультов в Узбекистане, по данным госпитального регистра / Б. Г. Гафуров // Актуал. пробл. хирургии: докл. Респ. науч. конф., 6–7 окт. 2009. – Ташкент, 2009.
5. Гусев, Е. И. Реабилитация в неврологии / Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов, А. Б. Гехт // Кремлевская медицина. – 2001. – No 5. – С. 29–32
6. Маджидова, Ё. Н. Факторы риска и прогнозирование ишемического инсульта у лиц молодого возраста: методическая рекомендация / Ё. Н. Маджидова, Д. Р. Сагатов, Х. А. Расулова. – Ташкент, 2010. – 54 с.

Түйін

¹Е.Н.Маджидова, ¹Ш.Б.Мухаммадсолих, ²О.О.Турабоев, ²Ф.Ж.Рахимов

¹Ташкент Педиатрлық Медициналық институты, Ташкент, Өзбекстан

²Китап аудандық медицина бирлеспесі, ²Ташкент көп тармақты медицина орайы, Кашкадария обласы, Өзбекстан

КАШКАДАРІЯ ОБЛАСЫНДА ИНСУЛЬТТИҢ НЕГІЗГІ КАТЕР ФАКТОРЛАРЫ ЖӘНЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ (ИНСУЛЬТ РЕГИСТІРІНЕ НЕГІЗДЕЛІП)

Қашқадариядағы Кітап және Шырақшы (Чиракчи) аудандары халқы мен инсульт регистр деректері бойынша 483,400 адамда негізгі эпидемиологиялық көрсеткіштер зерттелді: инсульт пен аурулар, инсульттан өлім және леталдық, инсульт пен ауырғандарға медициналық жәрдем көрсету жүйесі жағдайы, осы аурудың дамуында жетекші катер факторлары көрінісі, инсульттың профилактикасы бойынша анамнестикалық деректер алынды және талдау жасалды.

Кілт сөздер: инсульт, эпидемиология, инсульт регистрі, қауіп факторлары, Қашқадария облысы

Summary

¹Y.N.Madzhidova, ¹Sh.B.Mukhammadsoлиkh, ²O.O.Turaboev, ²F.J.Rakhimov

¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

²Kitab Regional Medical Association, ²Multidisciplinary Medical Center, Kashkadarya Region, Uzbekistan

EPIDEMIOLOGY AND MAIN RISK FACTORS OF THE STROKE IN KASHKADARYA REGION (ACCORDING TO THE REGISTER OF STROKE)

According to the register of stroke in the Kashkadarya region with a population of Kitab and Chirakchi 483,400 people, the main epidemiological indicators were studied: the incidence of stroke, mortality and mortality from stroke, the state of the system of care for stroke patients, the representation of the leading risk factors for the development of this disease, anamnestic data for the prevention of stroke

Keywords: stroke, epidemiology, the stroke Register, risk factors, Kashkadarya region.

Сведения об авторах:

1. Маджидова Ёкутхон Набиевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, детской неврологии и мед.генетики Ташкентского педиатрического медицинского института. 100140, Узбекистан, Ташкент, Юнус-Абадский район, ул. Богишамол – 223, madjidova1@yandex.ru
2. Мухаммадсолих Шахло Бахтиёркизи, студентка 3 курса факультета высшего медсестринского дела Ташкентского педиатрического медицинского института. 100140, Узбекистан, Ташкент, Юнус-Абадский район, ул. Богишамол – 223, shahlo.musaeva@mail.ru
3. Турабоев Орзимурод Отамуродович, невропатолог, заведующий приемного отделения неврологии, Китабское Районное Медицинское Объединение, Узбекистан, Кашкадарьинская область, район Китаб, ул. Г. Журабек, 123, orzimurod00@mai.ru
4. Рахимов Фаррух Жононкулович, невропатолог, заведующий отделения неврологии, Многопрофильный Медицинский Центр, Узбекистан, Карши, ул. Ислама Каримова, 413, orzimurod00@mai.ru

FTAXP: 76.29.51

Г.Б. Абасова, М.А. Тубанова, Е.Е. Исмаилов, Г.К. Жайназарова, С.М. Бурышов, Ф.А. Алханов
Қ.А.Ясауи атындағы ХҚТУ, Шымкент, Қазақстан

БАЛАЛАРДЫҢ САЛ АУРУЫН ЕМДЕУДЕГІ МЕДИЦИНАНЫҢ СОҢҒЫ ЖЕТІСТІКТЕРІ

Түйін

Соңғы 40 жыл ішінде бүкіл әлемде сал ауруы диагнозымен туған балалардың саны артып келеді. Егер АҚШ-та, ресми статистикаға сәйкес, 1000 жаңа туған нәрестеде сал ауруының 1-2 жағдайы байқалса, Ресей Федерациясында бұл көрсеткіш 1000 нәрестеге 4-6 және одан көп жағдайға жетуі мүмкін. Ал Қазақстанда бүгінгі таңда церебральді сал ауруы диагнозы қойылған 19 мыңнан астам бала бар. Бұл жағдай 2015 жылдың 1 қаңтарында осы диагнозбен тіркелген балалардың санынан 7%-ға артық. Қазіргі таңда бұл көрсеткіштерді азайту және сал ауруын емдеу медицина саласының көкейкесті мәселелерінен бірі болып табылады. Бұл мақалада біз церебральды сал ауруын емдеудің заманауи тәсілдері туралы сөз қозғайтын боламыз. Сонымен қатар, мүмкіндіктері шектеулі балалар мәселелерін шешу және әлеуметтік жағдайын жақсартудағы мемлекетіміздің әлеуметтік саясатының басым бағыттарын қарастырамыз.

Кілт сөздер: балалардың сал ауруы, емдеу ісі, заманауи тәсілдер.

Балалар церебральді сал ауруы соңғы жылдары ең кең таралған аурулардың бірі болып отыр. Балалар церебральді сал ауруы шала дамудың немесе онтогенезде мидың зақымдануынан пайда болады.

Балалар церебральді сал ауруының ең негізгі синдромдарының бірі – қимыл-қозғалыс бұзылыстары. Жүйке жүйесінің зақымдануының ауырлығына және оның локализациясына байланысты моторлық бұзылыстардың әртүрлі түрлері қалыптасады.

Балалар церебральді сал ауруын зерттеудің негізін салушы ағылшын дәрігері, хирург – ортопед В. Литтл болып саналады. Ол XIX ғасырдың соңында аурудың клиникалық көрінісін сипаттап, оны туу кезіндегі қиындықтармен және нәрестенің шала дүниеге келуі немесе асфиксиямен байланыстырды. В. Литтл аяқтың бұлшықеттерінің тонустарының жоғарылығына зейін аударды. Соңынан қолдың бұлшықеттерінің гипертониясының жағдайына сипаттама берді.

Онтогенездің ерте кезеңінде мидың қалыптасуының зақымдануы бірқатар жағымсыз ықпалдардың салдарынан болуы мүмкін. Әсіресе жүктілік және туу кезіндегі зиянды факторларға көңіл ерекше бөлінді. Зиянды факторлардың ықпалы мен церебральді сал ауруының пайда болуы арасындағы біржақты байланысты анықтау әрдайым мүмкін болмайды.

Егер церебральді сал ауруымен 100 бала ауырса, оның 30-ы - құрсақта, 60-ы туу кезінде, 10-ы - дүниеге келгеннен кейінгі кезеңде пайда болады (Л.О. Бодалян, Л.Т.Журба, Н.М.Всеволожская)[1].

Церебральды сал ауруы кезінде көмек көрсетудің негізгі принциптері емдеудің ерте басталуы, оңалту кезеңдерінің үздіксіздігі мен сабақтастығы болып табылады. Көмек көрсету баланың қажеттіліктерін ескере отырып және отбасының оны тұрақты оңалту мен әлеуметтік бейімдеуге міндетті түрде қатысуын ескере отырып, дәрігерлер, педагогтар, психологтар, логопедтер және әлеуметтік бейіндегі мамандар тобының жұмысын білдіреді.

Терапияның мақсаты – жүйке жүйесінің икемділік принциптеріне негізделген, баланың қазіргі ақауға оңтайлы бейімделуіне қол жеткізе отырып, функционалдық бұзылуларды уақтылы өтеу, екінші рет бұзылулар мен аурудың әлеуметтік салдарын азайту. Дамып келе жатқан жүйке жүйесінің икемділігінің арқасында жоғалған функциялардың белгілі бір орнын толтыру мүмкін[2].

Біз енді негізгі бөлімде церебральды сал ауруын емдеудің заманауи тәсілдерін қарастыратын боламыз.

Негізгі бөлім

Л.Коман., В.Смит., Ж.Шилт «Cerebral palsy. Lancet» атты мақаласында - церебральді сал ауруы - бұл қимыл-қозғалыс бұзылыстары мен күйзеліске ұшыраған синдромдардың кешені деп тұжырымдайды. Ол жемістерде немесе нәрестелерде мидың дамуы кезінде non-progressive кедергілер ретінде тіркелген[3].

М.Айсен, М.Бах өз зерттеулерінде церебральды сал ауруы когнитивті, коммуникативтік және сенсорлық қабылдаулардың бұзылуымен, эпилепсиямен, мінез-құлық ауытқуларымен немесе осы белгілердің үйлесуімен жүреді деп көрсетеді[4,5].

Л.Дюлей церебральды сал ауруымен ауыратын балаларды емдеу мақсаты ең жақсы функционалдық қимыл, тілдік және зияткерлік мәртебесіне қол жеткізу, олардың өмір сүруін жақсарту және қоғамға кірігуін жақсарту болып табылатындығын тұжырымдады[6].

А.Тильтон және Р.Хайнес өз еңбектерінде церебральды сал ауруымен ауыратын балаларды емдеудің әртүрлі әдістері мен әдістемелерін кешенді қолдану қажеттігін сипаттады[7,8]. Басқару нұсқаларына физиотерапия, еңбек терапиясы және логопедия, ортопедия, аппараттық-көмекші әдістер, фармакологиялық араласу, сондай-ақ ортопедиялық және нейрохирургиялық процедуралар кіреді деп тұжырымдады.

Ғалымдардың зерттеу нәтижелері арқылы, 3 жалпы терапия емдеудің негізгі көзіне айналды: botulinum токсин, шектеулі-қозғалыс терапия (CIMT), және ине шаншу. Ботулиникалық токсин әдетте спастикалық және дистонияны азайту үшін және церебральды параличпен балалардың бірқатар қозғалысы мен функцияларын жақсарту үшін қолданылады.

Pin T, Duke P, Chan M. «The effectiveness of passive stretching in children with cerebral palsy» атты еңбегінде акупунктура әдетте Азияда қолданылады және ми қыртысын және перифериялық нервтерді ынталандырады, қалыпты өмірге оралу үшін бұлшықет кернеуінің төмендеуін тудырады деп көрсетеді[9].

Церебральды сал ауруы баланың өмірінің алғашқы күнінен бастап үздіксіз, күнделікті оңалтуды талап етеді.

- қозғалуды қамтамасыз ету, қалыпты және күнделікті қозғалыс белсенділігін қолдау;
- коммуникацияны қамтамасыз ету;
- ілеспелі ауруларды емдеу;
- пациенттің және оның отбасы мүшелерінің өмір сүру сапасын қамтамасыз етумен баланы күту.

Физикалық тұрғыдан оңалту әдістері массаж, емдік гимнастика, аппараттық кинезиотерапия, арнайы тренажерларды ("Локомат" – жүру дағдыларын қалыптастыру үшін және аяқ-қол функциясын қалыптастыру үшін "Армео") пайдалануды қамтиды. Емдік гимнастика (әсіресе өмірінің алғашқы жылдарында) патологиялық рефлексдерді тежеуге және физиологиялық қозғалыстарды белсендіруге негізделген әдістермен (Войта, Бобат әдістемелері) толықтырылады.

Жоғары жаста проприцептивті афферентацияны қалыпқа келтіру үшін (динамикалық проприоцептивті түзету әдісі) тірек-қозғалыс аппаратына позаны және мөлшерленген жүктемені түзету мақсатында арнайы костюмдер ("Адели", "Гравистат", "Атлант") қолданылады. Физиотерапиялық әдістер қолданылады (балшық аппликациясы, парафин, озокерит, электростимуляция, дәрілік заттармен электрофорез, су емшаралары).

Емнің балама әдістеріне акупунктура мен иглорефлексотерапия, мануальды терапия мен Остеопатия, иппотерапия мен дельфинотерапия, йога жатады, алайда осы әдістемелердің тиімділігі мен қауіпсіздігін дұрыс бағалау әлі күнге дейін жоқ. Хирургиялық әдістер церебральды параличпен емделушілердің функционалдық қабілетін қалпына келтіру және сақтауда маңызды рөл атқарады.

Аурудың ерте сатысында (төрт айға дейін) диагноз әрдайым айқын емес, алайда церебральды салдың даму қаупі факторларының болуы баланы бақылауға көрсеткіш болып табылады. Жаңа туған

нәрестелерге перзентханада, 2 кезеңде (балалар ауруханаларының мамандандырылған бөлімшелерінде) және 3 кезеңде (балалар емханалары жанындағы амбулаториялық) көмек көрсетіледі. Баланың емдеу мекемесінде үздіксіз болуының ұзақтығы қозғалыс бұзылуының ауырлығына және ілеспелі патологияға байланысты. Қалпына келтіру емінің қосымша кезеңі балаларды санаторлық бейінді мекемелерге жіберу болып табылады. Медициналық мекеме жағдайында кешенді қалпына келтіру емдеу курстарын өткізу, сондай-ақ үй жағдайында ұсыныстарды орындау маңызды болып табылады. Бұлшықет тонусын төмендету көптеген оңалту әдістерінің негізгі міндеттерінің бірі болып табылады. Алайда, бұлшықет тонусы пациенттің орын ауыстыруы кезінде тірек рөл атқарады және оның төмендеуі жаңа функционалдық мүмкіндіктерді сатып алуға барынша аз әсер ете отырып және негізінен аяқ-қолдың қозғалу бұзылыстарының физикалық оңалтуына қосымша ретінде пайдаланыла отырып, қозғалыс функциясын жақсартуға әрдайым әкеп соқпайды.

Спастикалықты төмендету оңалтудың функционалдық әдістерін талап ететін функционалдық белсенділікті арттыруға тек алғашқы қадам болып табылады, ал қозғалыс функцияларын қалпына келтіруге ғана бағытталған тұжырымдама ескірген болып саналады. Терапия екпіні қимылдарға оқыту шеңберінде функционалдық сипаттамаларды жоғарылатуға қозғалыс тапшылығын өтеу мақсатында спастикалықты бақылаудан және бұлшық еттерін нығайтудан, міндет-бағдарлы тәсілдеумен қозғалысты басқаруды жақсартудан және функционалдық Тәуелсіздік пен пациенттің жақсы өмір сүру сапасына қол жеткізу мақсатында. Емдеудің міндетті элементі-бұл спастикалық түрі бойынша бұлшық ет тонусының өзгеруімен сүйемелденбейтін церебральды параличті оңалтудың басым әдісі болып табылады.

БЦП бар балаларды емдеуде Германия клиникалары үлкен жетістіктерге жетті. Бұл елде ең заманауи ортопедиялық, оңалту, хирургиялық және дәрі-дәрмектік әдістемелерді біріктіретін тірек-қимыл аппаратының дисфункцияларын түзетуге бағытталған осы ауруды емдеуге кешенді тәсіл қолданылады.

Германияда БЦП емдеуде ұрықтық және эмбрионалды жасушаларды трансплантациялау сияқты прогрессивті емдеу әдісін қолдануды көздейді.

Германия клиникаларында тірек-қимыл аппаратының дисфункциясын тиімді түзетуге бағытталған ерекше әдіс әзірленді және табысты қолданылады. Бұл әдістеменің негізінде физиотерапиялық процедуралардың кең спектрі жатыр. Олардың қатарына акупунктура, мануальды терапия, рефлексотерапия кіреді. Бірнеше әдістемелерді бір мезгілде пайдалану олардың емдік әсерін өзара күшейтеді. Бұл әдіс синергиялық Рефлексотерапия деп аталады, ол кез-келген ауырлық дәрежесі кезінде БЦП ауруымен ауыратын науқастарды емдеуде өзін табысты көрсете білді.

Қытайда БЦП бар балаларды емдеу әрекеттері ресейліктер мен көптеген еуропа елдерінің тұрғындары үшін танымал болып табылады. Мұның себебі-Қытай медиктерінің аурудың диагностикасы мен осындай ауруларды емдеуге деген ерекше көзқарастарында.

Дәстүрлі Қытай Медицина Орталығы дәрігерлерінің кәсібилігіне ешкіт күмәнданбайды. Барлық манипуляциялар ең жоғары деңгейде жүргізіледі, диагностика мен емдеу үшін заманауи медициналық жабдықтар қолданылады. Қытай медицина дәстүрлерімен бірге бұл көптеген жағдайларда ең қиын жағдайларда да емдеу өте жақсы әсер береді.

Емдеу курсына кіреді: - ине шаншу (akupunktura); - импульсті ине шаншу; - рефлексотерапия; - шөптермен аппликация, жылыту; - минералды суы және ерекше шөптері бар Тибет ванналары; - туйн массажи; - тиімді аппаратотерапия.

Синчэн қаласындағы дәстүрлі қытай медицинасының орталығында қолданылатын әдістемелердің жоғары тиімділігі Қытайдың осы мекемесінде БЦП емдеу курсынан өткен балалардың ата-аналарының көптеген ризашылықтарын растайды.

Израиль бала церебральды параличінің күрделі түрлерін емдеуге арналған жеке бағдарламаларды әзірлеуде алдыңғы орынды иеленеді. Дәрігерлердің кәсібилігі мен үлкен тәжірибесі медициналық мекемені таңдауда жетекші рөл атқарады, сондықтан Израиль клиникалары церебральды сал ауруымен аурыған балалардың ата-аналарының арасында танымал болып келеді.

Израильдің жетекші клиникаларында аурудың толық суретін анықтау үшін ең заманауи медициналық технологиялар қолданылады:

- науқастарға мидың жай-күйін зерттеуге мүмкіндік беретін магниттік-резонанстық томография жүргізіледі, зерттеу нәтижелерін талдаумен мамандар тобы айналысады, бұл қате диагноз қоюды болдырмайды, нақты қорытынды алуға мүмкіндік береді;
- электроэнцефалография, компьютерлік томография және жүйке байланыстарының зақымдануының толық көрінісін жасауға мүмкіндік беретін басқа да Жергілікті зерттеу түрлерін пайдаланады.

Израиль клиникаларында БЦП емдеу үшін пациенттің ми функцияларымен бұлшықет жүйесіне әсер ететін түрлі әдістер қолданылады. Жеке емдеу курсын әзірлегеннен кейін жұмысқа психология, физиотерапия, сөйлеу, ойын терапиясы және еңбек терапиясы бойынша мамандар тобы қосылады. Олар

ата-аналарды БЦП ауруымен ауыратындармен мінез-құлық ережелеріне үйретеді, баланың дене бітімінің дамуы бойынша арнайы жаттығулар мен сабақтардың негізгі элементтерін көрсетеді.

Сонымен қатар қазіргі таңда БЦП емдеудің заманауи тәсілдерін төмендегі реттілікпен көрсетсек болады:

Дәрі-дәрмекпен емдеу. Бұлшықет тонусын төмендететін препараттарды тағайындайды: диазепин, баклофен, мидокалм, мидантантан, циклодол туындылары. Церебральді метаболизмге әсер ететін қосылыстар: пирацетам, аминалон, церебролизин, глутамин қышқылы.

Ботокс Препараты (Botox. АҚШ.) ботулизм токсинінің негізінде БЦП спастикалық нысандары бар науқастарда бұлшық ет тонусын төмендету мақсатында қолданылады. Ағылшын препараты Диспорт (Disporth) 1 бірлігінде 3-4 бірлік Ботокс бар. Басқа миорелаксиді құралдармен салыстырғанда, олар барынша ұзартылған әсерге ие. Бұл препараттардың әсері перифериялық мотонейронның пресинаптикалық терминалдарының везикулаларынан ацетилхолин шығарындысы тежеледі және жүйке талшығынан бұлшық етке импульстің синаптикалық берілуі үзіледі. Ботоксті инъекциялау бір рет және тандап, ДЦП-да спастикалық диплегия немесе гемипарезбен ілесе жүретін патологиялық бұлшықет синергияларының қалыптасуында негізгі болып табылатын бұлшықет-агонистерге жүргізіледі [10].

Гиперкинезді емдеу. Мұндай жағдайларда Емдік дене шынықтыруды қолдану Темпл-Фея, циклодол, ридиноль әдісі бойынша ДЦП-ның дамып келе жатқан гиперкинетикалық түрінің қарқындылығын тежеп, басуы мүмкін.

Ортопедиялық. Тұрақты деформациялар болған жағдайда ортопедиялық іс-шаралар (арнайы аяқ киім, ортопедиялық аппараттар және т. б.) жүргізіледі.

Қозғалыс бұзылыстарын жедел түзету әдістері.

1. Дәстүрлі нейроортопедиялық операциялар тікелей спазмирленген бұлшықеттерде, олардың сіңірлерінде, деформацияланған немесе дамымаған буындарда.

2. Функционалдық нейрохирургия әдістері [11].

Көптеген клиникалық бақылаулар бас миы зақымдануының морфологиялық картинасы бірдей балаларда БЦП клиникалық көріністері әртүрлі болуы және тіпті классикалық топографиялық неврологияға қайшы келуі мүмкін екендігін көрсетеді.

Статистика комитетінің мәліметі бойынша Қазақстанда церебральді сал ауруы диагнозы қойылған 19 мыңнан астам бала бар, олардың тек 20%-ы ғана оңалтудан өтеді, ал қалғандары тиісті орталықтарда орын болмаудың себебімен бірнеше жыл кезек күтуге немесе шетелге кетуге мәжбүр. Нейро-ортопедиялық бұзылулары бар балалардың ең үлкен үлесі Қазақстанның Солтүстік, Батыс және Оңтүстік аймақтарында тіркелген. «Дені сау балалар» жобасы «Samruk-Kazyna Trust» әлеуметтік жобаларды дамыту қорымен «Қасиетті жол» қоры бірлесе отырып жүзеге асыратын оңалту орталықтарын құруға және осы санаттағы балаларға көмектесуге бағытталған. Аталған жоба шеңберінде «Samruk-Kazyna Trust» қоры медициналық қызметкерлерге, оңалтуға арналған материалдарға, медициналық қызмет көрсетуге және орталықтарды қажетті жабдықпен қамтамасыз етуге кететін шығындарды жабады. Өз кезегінде «Қасиетті жол» қоры оңалту орталықтарының барлық процестерінің әкімшісі болып табылады. Бүгінгі таңда «Дені сау балалар» жобасы бойынша Қазақстанда үш оңалту орталығы іске қосылып, тиісті құралдармен жабдықталды. Онда 2643 бала тегін оңалтудан өтіп үлгерді. Орталықтар үздік оңалту құрылғыларымен жабдықталған және онда оңалтудың заманауи әдістерін меңгерген көп салалы кәсіби мамандардың командасы жұмыс істейді [12,13].

Мүмкіндіктері шектеулі тұлғалардың мәселелерін шешу және әлеуметтік жағдайын жақсарту мемлекетіміздің әлеуметтік саясатының басым бағыттарының бірі. 2008 жылдың аяғында Қазақстан мүмкіндіктері шектеулі тұлғалардың құқықтары туралы Халықаралық Конвенцияға қосылды.

Қорытынды

Жеке тұтынушылықты есепке алғанда мүгедектер протезді-ортопедиялық көмекпен, сурдо, тифлотехникалық құралдармен, санаторлықкурорттық сауығумен, есту протездеулерімен, кресло-арбалармен, міндетті гигиеналық құралдармен, ымдау тілімен қызмет көрсететін мамандармен қамтамасыз етіледі.

Бүгінгі таңда мемлекет тарапынан мүгедектер үшін көптеген бағдарламалар жасақталып, жұмыстар жүріп жатыр. Соның ішінде кембағал жандарды жұмыспен қамту маңызды мәселе болып табылады. Елбасымыз да өзінің соңғы Жолдауында осы мүмкіндігі шектеулі жандарға қатысты орынды мәселелер көтеріп, оларды жұмыспен қамтуға ерекше көңіл бөлу керектігін қадап тапсырған болатын. Ең бастысы мүгедек балаларды сәби кезінен бастап анықтап, олардың ортаға бейімделуіне жағдай жасауымыз керек. Жалпы баланы қоғамға бейімдеу мен оқытуда ерте диагностикалау мен түзету маңызды. Мүмкіндігі шектеулі, мүгедек балалар тәрбиесіне ерекше мән берілуі керек. Бұл тәрбиенің негізгі мақсатыеңбекке үйрету, өмірде өз орнын табуға баулу, өмірге икемді жеке тұлға қалыптастыру. Ең алдымен тәрбие ісіне терең сезім қажет. Тәрбиеге нағыз сенім бар жерде ғана, нағыз талапшылдық еңбек тәртібі болады. Еңбек, еңбек— бәрін жеңбек. Осы бір мақалдың ішіне барлығы сиып тұрғандай.

Мүмкіндігі шектеулі, мүгедек балалар дегенде көз алдымызға еңбекке жарамсыз, ата-ана қамқорлығында отырған балалар елестейді. Еңбек баланың өмірлік қажеттілігі. Мүмкіндігі шектеулі, мүгедек балалардың өзіндік еңбек дағдылары бірден қалыптасып кетпейді. Мұндай балалар атаана мен арнайы мамандардың көмектерін қажет етеді. Оларға өздерін танытып, айналасындағылармен араласуға мүмкіндік беру керек. Өздері өте жасық келеді. Бойында дарыны бар балалар қаншама. Мұндай балаларды еңбекке баулыса, ертең есейгенде өмірде өз орнын, өз мамандығын табуға көп көмек болар еді.

Күнделікті үй тұрмысындағы еңбектің өзі баланың еңбек дамуының көзі. Баланың өзіндік қызмет дағдыларының қалыптасуын қадағалау қажет. Оның дұрыс тамақтануы, тамақтанып болғаннан кейін ыдыстарын, киімдерін жинау ұқыптылықтары еңбектену көзінің бұлағы емеспе. Үйде жасалатын жұмыс туралы түсінігін дамыта отырып, заттық ойын және іс-әрекеттерін ұйымдастыру күнделікті еңбек дағдыларының қалыптасуы болып табылады. Осы тұрғыда ата-ананың орны ерекше. Ертең есейгенде олар кім болып шығады деген сұрақ әрбір ата-ананы ойландыруы тиіс. Баласының қалаған ісімен еркін шұғылданып, қоршаған дүниені тануына, олардың толыққанды тұлға ретінде сезінуіне көмектесіп, жол аша білу керек. Осыған байланысты педагогтар да балаға арналған жеке даму бағдарламасы бойынша жұмыс жасайды. Ата-ана мен педагогтар бірігіп жұмыс жасаса мүмкіндігі шектеулі, мүгедек балаларды еңбекке баулу мәселесі өз шешімін табады.

Әдебиеттер

1. Жаназарова З.Ж. Социальная работа с дезадаптированными детьми // Социальная литература в файле работа: учебное пособие / под ред. Г.С. Абдрайымовой. – Алматы: Қазақ университеті, 2013. – 548 с.
2. «Айқын» ақпараттық газеті – 2013 ж. – №2
3. Koman LA, Smith BP, Shilt JS. Cerebral palsy. Lancet. 2004;363(9421):1619–1631.
4. Aisen ML, Kerkovich D, Mast J, et al. Cerebral palsy: clinical care and neurological rehabilitation. Lancet Neurol. 2011;10(9):844–852.
5. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. Dev Med Child Neurol. 2005;47(8):571–576.
6. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Semin Perinatol. 2009;33(3):130–137.
7. Tilton AH. Approach to the rehabilitation of spasticity and neuromuscular disorders in children. Neurol Clin. 2003;21(4):853–881.
8. Haynes RL, Baud O, Li J, et al. Oxidative and nitrative injury in periventricular leukomalacia: a review. Brain Pathol. 2005;15(3):225–233.
9. Pin T, Dyke P, Chan M. The effectiveness of passive stretching in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2006;48(10):855–862.
10. Shashank Ghai, Ishan Ghai, Alfred O. Effenberg1 effect of rhythmic auditory cueing on gait in cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. Neuropsychiatric Disease and Treatment downloaded from <https://www.dovepress.com/> by 178.91.19.26 on 02-Feb-2019 For personal use onl
11. Walter Strobl et all. Best Clinical Practice in Botulinum Toxin Treatment for Children with Cerebral Palsy. Toxins 2015, 7, 1629-1648; doi:10.3390/toxins7051629
12. Қазақстан Республикасында мүгедектерді әлеуметтік қорғау туралы заңы – 2005 ж.
13. «Мүгедектер әлемі және оларды қорғау туралы заң» – 2011 ж.

Резюме

Г.Б. Абасова, М.А. Тубанова, Е.Е. Исмаилов, Г.К. Жайназарова, С.М. Бұрышов, Ф.А. Алханов
МКТУ им. Х.А. Ясауи, Шымкент, Казахстан

ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ МЕДИЦИНЫ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА

За последние 40 лет во всем мире растет число детей, родившихся с диагнозом ДЦП. Если в США, согласно официальной статистике, на 1000 новорожденных отмечается 1-2 случая паралича, то в Российской Федерации этот показатель может достигать 4-6 и более случаев на 1000 новорожденных. В Казахстане на сегодняшний день насчитывается более 19 тысяч детей с диагнозом церебрального паралича. Это на 7% больше, чем количество детей, зарегистрированных с данным диагнозом на 1 января 2015 года. В настоящее время снижение этих показателей и лечение параличей является одной из актуальных проблем медицинской сферы. В этой статье мы будем говорить о современных методах лечения церебрального паралича. Кроме того, мы рассматриваем приоритетные направления социальной политики государства в решении проблем и улучшении социального положения детей с ограниченными возможностями.

Ключевые слова: ДЦП, лечебное дело, современные подходы.

Summary

G.B. Abassova, M.A. Tubanova, E.E. Ismailov, G.K. Zhainazarova, S.M. Buryshov, F.A. Alkhanov
International Kazakh-Turkish University named after Kh.A.Yasavi, Shymkent, Kazakhstan

RECENT ADVANCES IN THE TREATMENT OF CEREBRAL PALSY

Over the past 40 years, the number of children born with cerebral palsy has been increasing worldwide. If in the United States, according to official statistics, there are 1-2 cases of paralysis per 1000 newborns, in the Russian Federation this figure can reach 4-6 or more cases per 1000 newborns. In Kazakhstan today there are more than 19 thousand children diagnosed with cerebral palsy. This is 7% more than the number of children registered with this diagnosis on January 1, 2015. Currently, the reduction of these indicators and the treatment of paralysis is one of the urgent problems of the medical sphere. In this article we will talk about modern methods of treatment of cerebral palsy. In addition, we consider the priority directions of social policy of the state in solving problems and improving the social situation of children with disabilities.

Key words: cerebral palsy, medical care, modern approaches.

МРНТИ 76.29.37.

Г.Б. Абасова, Г.А. Диханбаева, Л.М. Есен, А.А. Муталиева, Ж.К. Атжан
МКТУ им. Х.А. Ясави, Шымкент, Казахстан

КОМБИНИРОВАННАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ДИСТАЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИИ

Резюме

В статье представлен обзор литературы по проблеме терапии метаболической полинейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Самым распространенным вариантом диабетической нейропатии (30–50% больных СД) является диабетическая полинейропатия (ДПН), проявляющаяся выраженным болевым синдромом и чувствительными нарушениями, который по мере прогрессирования заболевания увеличивается интенсивность болевого синдрома. В статье представлены данные об эффективности и безопасности комбинированной патогенетической терапии в лечении дистальной нейропатии у больных с сахарным диабетом. Приведены данные о высокой эффективности и целесообразности назначения комплексной терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет, патогенез, дистальная нейропатия, витамины группы В, Актовегин, Нейробион, Келтикан.

В настоящее время существует очень много заболеваний, которые приводят к метаболическим полинейропатиям. Наиболее частой причиной их развития является СД 2 типа, который приобрел характер «эпидемии XXI века». Диабетическая дистальная симметричная сенсорно - моторная полинейропатия (ДСПН) – наиболее распространенный клинический вариант ДПН, тяжелое осложнение СД2 типа на долю которого приходится более 50% всех случаев заболевания. ДПН ухудшает течение СД, поэтому необходимо как можно раньше выявлять данное осложнение и начинать терапию, а также профилактические мероприятия[5]. Поэтому своевременное выявление и последующее лечение ДПН является чрезвычайно важной задачей.

Статистика

Распространенность ДПН колеблется в пределах от 15 до 90 %. У пациентов с длительностью СД более 15 лет ДПН диагностируют в 60 % случаев. При манифестации СД 2-го типа до 6 % пациентов имеют клинические проявления ДН[4]. По результатам эпидемиологических исследований распространенность ДПН варьирует в широких пределах, что связано особенностями контингента больных, методами обследования и диагностическими критериями, которые используются при постановке диагноза. Так, частота выявления ДПН при клиническом обследовании составляет 20%, а при проведении электронейромиографии (ЭНМГ) – 80%. В клинической практике диагноз СД 2-го типа в

половине случаев устанавливается через 5–7 лет после дебюта заболевания, когда 20–30% пациентов уже имеют клинические проявления ДПН [3].

Патогенез развития нейропатии

Пусковым механизмом в развитии патогенеза ДПН считается поражение нервных волокон, возникающее вследствие токсического действия гипергликемии на метаболические процессы в них и изменения в структурах периферических нервов и микроциркуляторном русле, принято считать оксидантный стресс[5]. В настоящее время доказан многофакторный характер патогенеза ДПН, пусковым механизмом которого является хроническая гипергликемия. Хроническая гипергликемия приводит к нарушению энергетического обмена клетки, повышенной продукции свободных радикалов (супероксидов), повреждающих митохондриальную ДНК. Промежуточные продукты метаболизма глюкозы токсичны, их накопление в нейронах и эндотелиоцитах приводит к развитию диабетической невропатии и ангиопатии[3].

Поражение миелиновой оболочки является причиной нарушения проведения возбуждения по нервному волокну. Все это приводит к снижению чувствительности дистальных отделов нижних конечностей, а также является одной из главных причин возникновения язвы стопы и последующей ампутации конечности. Доказано, что наличие диабетической нейропатии повышает риск ампутации в 1,7 раза, в сочетании с деформациями риск возрастает в 12 раз, а при наличии язв в анамнезе — в 36 раз.

Клиника и исход

В клинической картине ДПН доминируют нарушения поверхностной чувствительности в ногах, позже присоединяются расстройства глубокой чувствительности и снижение сухожильных рефлексов, а также вегетативно-трофические нарушения. Двигательные нарушения минимальны и проявляются легкой слабостью и гипотрофией мышц голени и стоп[3]. Большинство больных будут беспокоить онемение, жжение, покалывание, ощущение «ползания мурашек», судороги, болевой синдром [1], который является основным фактором риска развития язвенных дефектов[2]. Болевой синдром нередко занимает одно из ведущих мест при ДПН, приводя к развитию неврозоподобных, депрессивных состояний, нарушению сна. Комбинация между болью, расстройствами сна, психоэмоциональными дисфункциями получила название «триада боли», которая приводит к нарушению физического здоровья, снижению социальной активности, ухудшая качество жизни больных. ДПН не всегда своевременно диагностируется и приведет риску развития диабетической стопы и к раннему инвалидизации и ухудшению качества жизни пациента[1].

Патогенетическая терапия

В качестве патогенетической терапии пациентов с ДПН, используются лекарственные препараты, обладающие антиоксидантными, нейротропными, антигипоксическими свойствами, которые должны приводить к оптимизации деятельности нервной системы и увеличению энергетического потенциала нервных клеток [5]. Антиоксиданты уменьшают выраженность оксидантного стресса, действуя как ловушки свободных радикалов, в т.ч. супероксида[4].

В настоящее время большой интерес вызывает широкое применение Актовегина в патогенетическом лечении осложнений СД. Применение Актовегина является уже традиционным в современной медицине, а также накоплен достаточный опыт его использования при ДПН[5]. Актовегин активизирует обмен веществ в тканях, улучшает трофику, стимулирует процессы регенерации (Takeda, Япония).

Вместе с актовегином на сегодняшний день большое значение в патогенетической терапии ДПН имеет применение нейротропных комплексов витаминов группы В. Витамины группы В многие годы традиционно используются в схемах терапии ДПН различного генеза, в т.ч. диабетической. Нейротропные комплексы положительно влияют на метаболизм нервной ткани, уменьшают выраженность болевого синдрома и обладают множеством метаболических эффектов. Наиболее целесообразным представляется комбинированное применение витаминов группы В, так как при совместном их введении возникает эффект синергизма, обеспечивающий усиление терапевтического действия тиамина, пиридоксина и цианокобаламина[4]. Каждый из них, помимо влияния на белковый, липидный и углеводный обмены, необходим для обеспечения оптимального обмена веществ в нервных клетках, улучшения проведения нервного импульса в синапсах, а также оказания обезболивающего действия после приема высоких доз витаминов. Принимая во внимание то, что в основе развития ДН лежит демиелинизация нервных волокон, приводящая к нарушению проводимости нервных импульсов по пораженным участкам нервного волокна и прогрессированию данной патологии, витамины группы В способствуют улучшению процессов регенерации и ремиелинизации нервных волокон.

Единственным препаратом, не относящимся к группе НПВС, не влияющим на гликемический профиль, содержащим данные активные составляющие физиологических пиримидиновых нуклеотидов и показанным для лечения поражений периферической нервной системы является Келтикан (Takeda,

Япония). Эффективность Келтикана в терапии ДН оценивалась в контролируемом двойном слепом нейрофизиологическом исследовании (V. Galai et al., 1992), по результатам которого выявлена способность Келтикана улучшать показатели электронейромиографии на 120-й день после проведенного курса лечения по сравнению с плацебо[6].

Материалы и методы: литературный обзор научного исследования

В исследовании авторов Хижняк О.О., Микитюк М.Р., Манская К.Г. проведено открытое сравнительное проспективное исследование по оценке клинической эффективности комбинированной патогенетической терапии 20% раствором Актовегина и нейротропным комплексом Нейробион у пациентов с СД с ДН. В клинике ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» обследовано 32 пациента (группа 1) с СД, страдающих ДН (22 женщины и 10 мужчин в возрасте $44,6 \pm 6,1$ года), с длительностью заболевания от 3 до 15 лет. Для диагностики ДН использовали показатели, утвержденные Согласительной конференцией по стандартизации методов оценки ДН, — клинические показатели и количественное исследование чувствительности. Тяжесть симптомов ДН оценивали по шкале TSS (двухмерное суммирование тяжести и частоты основных симптомов: боль, жжение, парестезии и онемение) и комбинированной шкале нейропатических повреждений для нижних конечностей (NIS-LL). На обеих стопах исследовали температурную чувствительность прибором Tip-Term, тактильную — набором монофиламентов Semmes-Weinstein, болевую — прикосновением притупленной иглой, вибрационную — с помощью градуированного камертона Riedel-Seifert с частотой колебаний 128 Гц и проприоцептивную — по пассивным движениям I пальца стопы больного.

При сборе анамнеза заболевания обращали внимание на факты, позволяющие заподозрить ДН другого генеза (прием алкоголя, табакокурение, химиотерапия, профвредности и др.).

Группа сравнения (группа 2), репрезентативная по полу, возрасту, длительности заболевания, включала 25 пациентов с СД с ДН, которые получали только сахароснижающую терапию.

После получения письменного информированного согласия пациентам было проведено параллельно 15 внутривенных инфузий 20% раствора Актовегина (Nycomed: a Takeda Company) со скоростью 2 мл/мин и внутримышечных инъекций Нейробиона (Nycomed: a Takeda Company) 3 мл, содержащего тиамин гидрохлорид 100 мг, пиридоксин гидрохлорид 100 мг и цианокобаламин 1 мг.

Оценку состояния компенсации углеводного обмена проводили по уровню гликемии натощак глюкозооксидазным методом на автоматическом анализаторе Biosen C line и гликозилированного гемоглобина (HbA1c), который определяли фотоколориметрическим методом наборами АО «Реагент».

Обработку полученных данных проводили при помощи статистического пакета программы Excel. Проверка нормальности распределения данных в группе осуществлялась на основании визуальной оценки категоризированных гистограмм и по тесту Колмогорова — Смирнова. Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$), доверительного интервала (CI). Качественные показатели представлены в виде абсолютного числа наблюдений и процента от общего числа больных. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

В исследовании авторов Перцева Н.О., Данилова А.В., Пастарус Л.Н. обследовано 46 пациентов с ДН: 27 мужчин (59 %) и 19 женщин (41 %). Средний возраст пациентов составил $57,5 \pm 1,5$ года. Средний стаж заболевания СД — $7,0 \pm 0,7$ года. Все пациенты в случайном порядке были разделены на 2 группы в зависимости от назначенного курса лечения ДН. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности течения СД, клинической симптоматике, сопутствующей патологии, получаемой сахароснижающей терапии. Схема применяемой терапии ДН выглядит следующим образом (рис. 1): 1-й группе пациентов была назначена ступенчатая терапия препаратом Актовегин 1200 мг/сут внутривенно капельно в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата по 2 таблетки 3 раза в день на протяжении 6 недель, а также Нейробион 3 мл (1 ампула) внутримышечно 1 раз в день ежедневно в течение 10 дней с переходом на таблетированный прием по 1 таблетке 3 раза в день на протяжении 6 недель. Келтикан пациенты 1-й группы получали в режиме 1 капсула 3 раза в сутки в течение 8 недель. Пациенты 2-й группы получали α -липоевую кислоту, витамины группы В в стандартных дозировках, а также симптоматическую терапию (преимущественно НПВС) при болевом синдроме. Все пациенты получали стандартную сахароснижающую терапию, основанную на рекомендациях МЗ Украины. Четыре человека находились на инсулинотерапии.

В качестве основных показателей состояния больных и эффективности после проведенного лечения использовалась оценка:

- по общей шкале невропатических симптомов (TSS), определяющая степень выраженности позитивных невропатических симптомов ДН в баллах (интенсивность, частота парестезий, онемение, жгучая боль);
- комбинированной шкале симптомов нейропатии нижних конечностей (NIS-LL) для количественной оценки неврологического дефицита при ДН. По данной шкале оценивали: мышечную силу

(сгибание/разгибание в тазобедренном и коленном суставах, тыльное/подошвенное сгибание в голеностопном суставе и разгибание/сгибание большого пальца стопы), сухожильные рефлексы (коленный и ахиллов), а также тактильную, болевую, вибрационную чувствительность и суставно-мышечное чувство;

- функционального состояния периферических нервов (определяли порог вибрационной чувствительности - VPT);
- качества жизни согласно опроснику SF-36, в котором 100 баллов соответствует полному здоровью;
- болевого синдрома с помощью ВАШ.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием Excel 2007 и пакета прикладных программ Statistica. Данные представлены в виде средней величины $\pm$ стандартное отклонение.

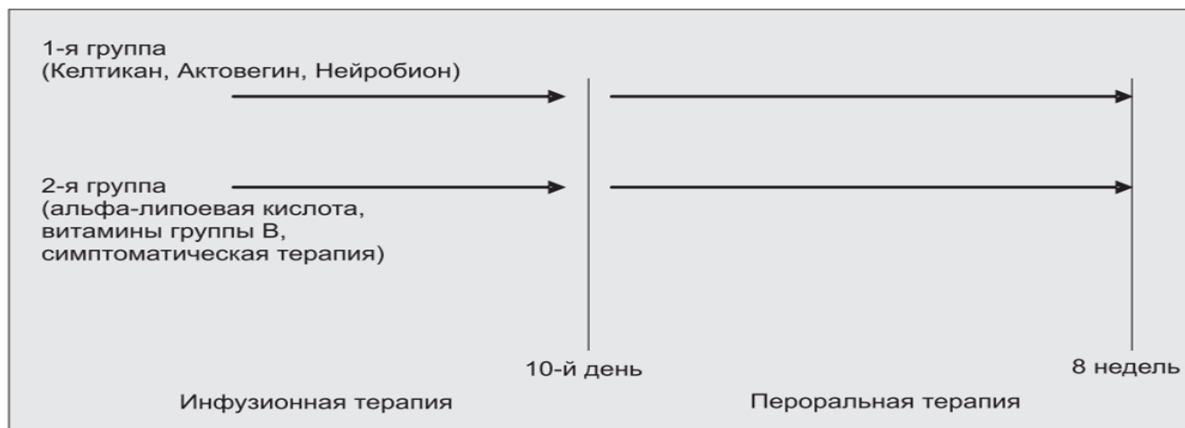


Рисунок 1. Дизайн исследования

Результаты и их обсуждение

В исследовании авторов Хижняк О.О., Микитюк М.Р., Манская К.Г. на момент проведения обследования 82 % пациентов предъявляли жалобы на умеренные эпизодические боли в ногах после физической нагрузки и в ночное время и 21 % — на парестезии. Данные объективного обследования указывали на существующий неврологический дефицит, нарушения чувствительности всех модальностей и снижение ахилловых и коленных рефлексов (62 и 42 % соответственно). Выявлено было также снижение болевой (28 %), температурной (31 %) и вибрационной чувствительности (11 %). Нарушений мышечной силы в нижних конечностях выявлено не было. В табл. 1 представлена клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование. На фоне комплексной терапии наблюдался полный регресс субъективной симптоматики ДН (жалобы). Пациенты указывали на снижение интенсивности болевого синдрома, особенно по ночам. Отмечено значимое улучшение температурной чувствительности ($p < 0,01$). При объективном обследовании обращала на себя внимание положительная динамика ахилловых и коленных рефлексов у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й группой. На фоне комплексной терапии у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й отмечалось достоверное снижение баллов по шкалам TSS и NIS-LL. После завершения 10 инфузий Актовегина и инъекций Нейробиона у больных 1-й группы отмечалось снижение выраженности клинических симптомов ДН на 1,1 балла по шкале TSS по сравнению с исходным индексом ($p = 0,01$) и наблюдалась тенденция к уменьшению сенсорной недостаточности по шкале NIS-LL за счет улучшения тактильной и болевой чувствительности.

По завершении полного курса комбинированной терапии у больных 1-й группы отмечали значимое уменьшение выраженности клинических симптомов по шкале TSS на 1,2 по сравнению с данными, полученными после 10 дней лечения ($p = 0,01$), и повышение тактильной и болевой чувствительности ($p = 0,02$). Различий между группами по баллам по шкале NIS-LL выявлено не было. Анализ динамики баллов каждого отдельного симптома (боль, жжение, онемение, парестезии) показал достоверное уменьшение выраженности всех симптомов в 1-й группе по сравнению со 2-й группой ($p < 0,001$). Следует отметить, что у больных 1-й группы наблюдалось снижение уровня гликемии натощак ($p = 0,01$), что можно объяснить центральным и периферическим инсулиноподобными эффектами инозитолфосфат-олигосахаридов (ИФО), являющихся компонентами Актовегина. ИФО стимулируют в результате активации GLUT-1 транспорт глюкозы в головной мозг независимо от инсулина и инсулиновых рецепторов, что имеет огромное клиническое значение у больных с инсулино-резистентностью.

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп

Параметр	Группа 1	Группа 2
Количество больных	32	25
Возраст, лет	44,6 ± 6,1	42,3 ± 7,8
Пол, муж/жен	10/22	8/17
ИМТ	33,6 ± 6,2	32,9 ± 6,9
Длительность СД, лет	8,7 ± 4,5	8,5 ± 4,9
Инсулинотерапия, %	69	51
Длительность ДН, лет	6,7 ± 2,3	5,9 ± 1,9
Ангиопатия нижних конечностей, %	38	36
Ретинопатия, %	41	39
Нефропатия без нарушения азотовыделительной функции, %	5	5
Артериальная гипертензия, %	39	35
ИБС	17	12

Кроме этого, ИФО способны регулировать активность некоторых инсулинозависимых ферментов, например цАМФ-фосфодиэстеразы, аденилатциклазы и пируватдегидрогеназы. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об удовлетворительной индивидуальной переносимости комбинированной терапии Актовегином и Нейробионом. В ходе проведения исследования не наблюдалось аллергических реакций и других побочных эффектов терапии. Это подтверждает благоприятный профиль безопасности Актовегина и Нейробиона, доказанный во многих плацебо-контролируемых исследованиях, а также многолетний опыт их постмаркетингового применения.

В исследовании авторов Перцева Н.О., Данилова А.В., Пастарус Л.Н при изучении показателей согласно общей шкале невропатических симптомов продемонстрировало, что основными жалобами пациентов с ДПН в 1-й и 2-й группах являются болевой синдром, жжение. При оценивании интенсивности и частоты встречаемости основных симптомов ДПН по шкале TSS выявлен лучший эффект схемы терапии в 1-й группе (Келтикан, Актовегин, Нейробион) в сравнении со схемой, применяемой во 2-й группе (альфа-липоевая кислота, витамины группы В, симптоматическая терапия): среднее значение баллов по шкале TSS уменьшилось на $3,84 \pm 1,21$ в 1-й группе и лишь на $1,12 \pm 0,76$ — во 2-й группе. Среди отдельных симптомов шкалы TSS в наибольшей степени уменьшалась боль.

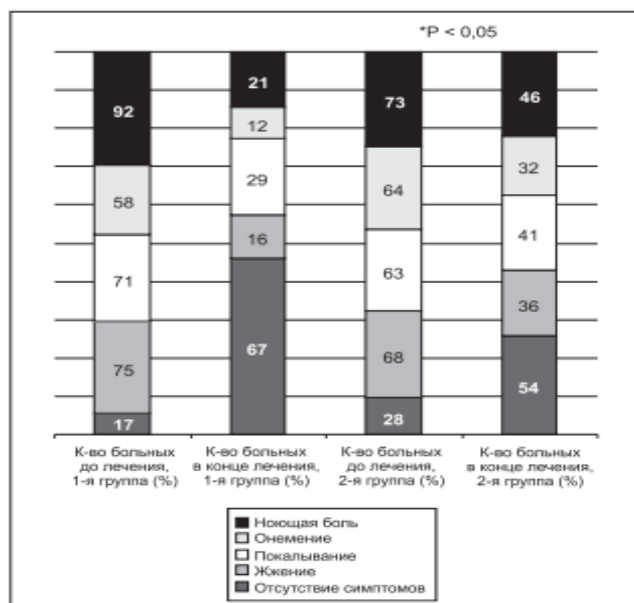


Рисунок 2. Динамика симптомов по шкале TSS

Данный анализ показал, что неврологическая симптоматика более значительно регрессировала в 1-й группе пациентов на фоне сочетанного приема препаратов Актовегин, Келтикан, Нейробион по сравнению со 2-й группой больных ДН, получавших альфа-липоевую кислоту, витамины группы В, симптоматическую терапию. Анализ и динамика отдельных симптомов представлены в табл. 4 и на рис. 2. Счет баллов по шкале NIS-LL уменьшился на $2,23 \pm 3,08$ в 1-й группе, получавшей Келтикан, Актовегин, Нейробион, и только на $1,46 \pm 3,27$ — во 2-й группе. Результаты свидетельствуют, что сочетанное применение препаратов Келтикан, Актовегин, Нейробион (Takeda, Япония) при ДПН приводит к значительному улучшению в отношении позитивной невропатической симптоматики и неврологического дефицита.

Изучение функционального состояния периферических нервов, оцененное по VPT, также показало значительное улучшение в 1-й группе (табл. 5).

Таблица 4. Анализ симптомов по шкале TSS за период лечения

Жалобы	К-во больных до лечения, 1-я группа (%)	К-во больных на 10-й день лечения, 1-я группа (%)	К-во больных в конце лечения, 1-я группа (%)	К-во больных до лечения, 2-я группа (%)	К-во больных на 10-й день лечения, 2-я группа (%)	К-во больных в конце лечения, 2-я группа (%)
Жжение	75	37	16	68	59	36
Покалывание	71	45	29	63	56	41
Онемение	58	41	12	64	54	32
Ноющая боль	92	46	21	73	64	46
Отсутствие симптомов	17	42	67	28	40	54

Таблица 5. Анализ порога вибрационной чувствительности (VPT)

Группа	VPT до лечения, вольт	VPT на 10-й день, вольт	VPT после лечения, вольт
1-я	44	33	28
2-я	42	38	34

Изначально средний порог VPT был сопоставим для 1-й группы — 44 вольта и для 2-й группы — 42 вольта. Однако уже после завершения инфузионной терапии среднее значение VPT в 1-й группе снизилось по сравнению с исходным на большую величину (–11 В), чем во 2-й группе (–4 В), а к концу исследования — на 16 и 8 В в 1-й и 2-й группах соответственно. Динамика порога VPT отражена на рис. 3.

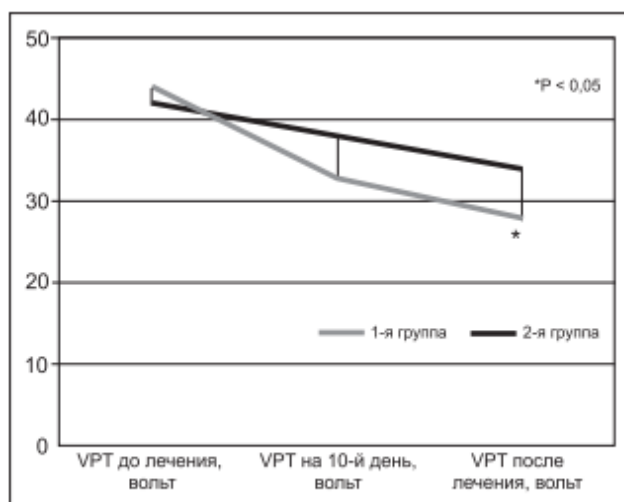


Рисунок 3. Динамика VPT на фоне лечения

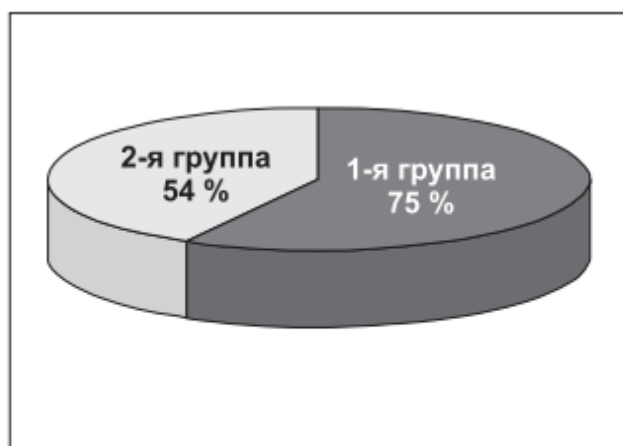


Рисунок 4. Суммарная оценка качества жизни по опроснику SF-36 после лечения

В процессе исследования показано более выраженное улучшение качества жизни в 1-й группе (Актовегин, Келтикан, Нейробион) по сравнению со 2-й группой (альфа-липоевая кислота, витамины группы В, симптоматическая терапия) согласно опроснику SF-36 (рис. 4). По субъективной шкале боли пациенты оценили себя во время первого визита от 7 до 9 баллов (средняя оценка $7,80 \pm 1,14$ балла) в 1-й группе и от 5 до 7 баллов (в среднем $6,5 \pm 1,2$ балла) во 2-й группе. Динамика болевого синдрома по ВАШ отражена на рис. 5 и 6. Группы пациентов, получавших Актовегин, Келтикан, Нейробион и альфа-липоевую кислоту, витамины группы В, симптоматическую терапию, имели сравнимый профиль безопасности.

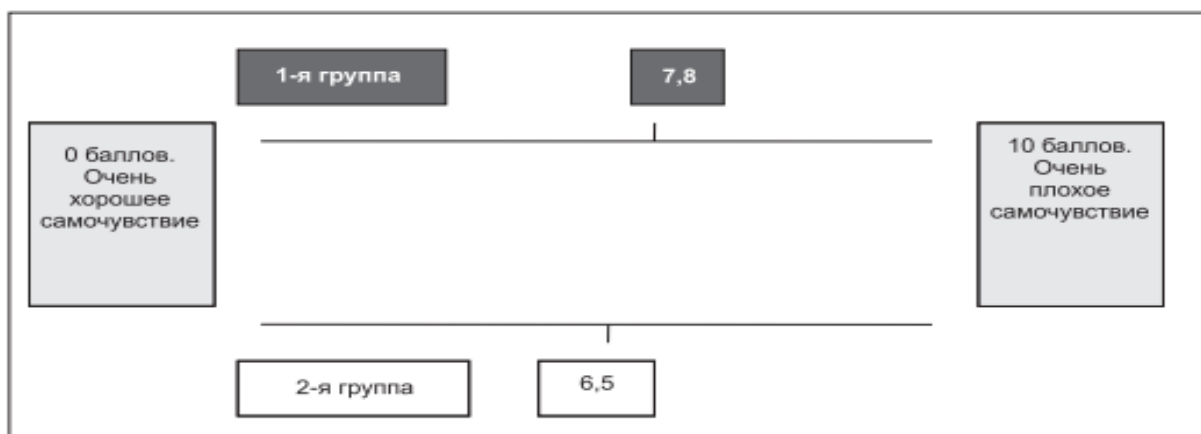


Рисунок 5. Визуальная аналоговая шкала боли до лечения

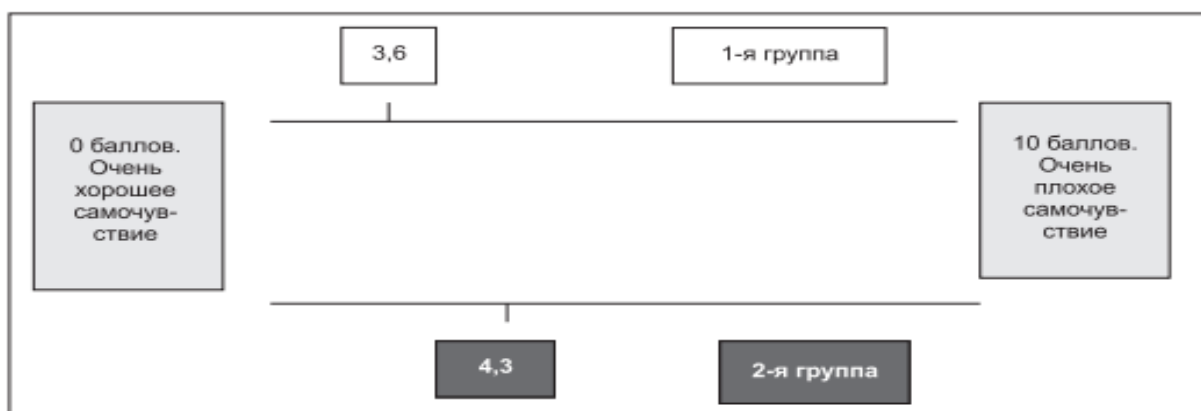


Рисунок 6. Визуальная аналоговая шкала боли после лечения

Выводы

1. Комбинированная терапия Актовегином и Нейробионом удовлетворяет всем требованиям патогенетической терапии и позволяет быстро и эффективно купировать неврологический дефицит и болевой синдром у больных с СД, осложненным дистальной нейропатией, а также является безопасной.

2. Сочетанное действие препаратов Актовегин, Келтикан, Нейробион (Takeda, Япония) способствует:

- быстрому улучшению неврологических симптомов;
- уменьшению симптоматики и/или ограничению отдаленных последствий денервации;
- улучшению качества жизни пациентов;
- восстановлению трудоспособности;
- снижению потребности в анальгетиках;
- возможности применения с другими лекарственными средствами.

Также данные препараты имеют благоприятный профиль безопасности и удобство применения.

Таким образом, применение стратегии комплексного лечения ДН препаратами Актовегин, Келтикан, Нейробион (Takeda, Япония) является примером простой и одновременно результативной терапии болевого синдрома при диабетической нейропатии, не оказывает отрицательного влияния на углеводный обмен и может быть рекомендована в повседневной врачебной практике.

Список литературы

1. О.А. Шавловская, д.м.н., Первый МГМУ Им. И.М. Сеченова Минздрава России, Лаборатория Патологии Вегетативной Нервной Системы, Полинейропатия: современные аспекты метаболической терапии, Медицинский совет № 12 2013
2. Е.Ю. Комелягина, к.м.н., м.б. Анциферов, д.м.н., профессор, эндокринологический диспансер департамента здравоохранения г. Москвы, Лечение диабетической дистальной полинейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа препаратом актовегин. Медицинский совет • №11 2017
3. Головачева В.А., Зиновьева О.Е., д.м.н., Современная тактика ведения пациентов с диабетической полинейропатией № 18 2014
4. Хижняк О.О., Микитюк М.Р., Манская К.Г. Комбинированная Патогенетическая Терапия Диабетической Дистальной Нейропатии № 4(44) • 2012

5.Перцева Н.О., Михайлинчик И.Н.ГУ «Днепропетровская Медицинская Академия МЗ Украины» Современный Взгляд На Патогенетическую Терапию Диабетической Полинейропатии № 7(63) • 2014
6.Перцева Н.О., Данилова А.В., Пастарус Л.Н.ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» Стратегия комплексного патогенетического лечения диабетической нейропатии № 7(47) • 2012.

Түйін

Г.Б. Абасова, Г.А. Диханбаева, Л.М. Есен, А.А. Муталиева, Ж.К. Атжан
Қ.А.Ясауи атындағы ХҚТУ, Шымкент, Қазақстан

ДИАБЕТТІК ДИСТАЛЬДЫ НЕЙРОПАТИЯНЫҢ БІРІКТІРІЛГЕН ПАТОГЕНЕТИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯСЫ

Мақалада 2-типті қант диабетімен (СД2) ауыратын науқастарда метаболикалық полинейропатияның емі бойынша әдебиеттерге шолу жасалған. Диабеттік нейропатияның ең көп таралған нұсқасы (ҚД науқастарының 30-50%) айқын ауырсыну синдромымен және сезімталдық бұзылуларымен байқалатын диабеттік полинейропатия (ДПН) болып табылады, ол аурудың өршуіне қарай ауырсыну синдромының қарқындылығы да артады. Мақалада қант диабеті бар науқастардағы дистальды нейропатияны емдеудегі біріктірілген патогенетикалық терапияның тиімділігі мен қауіпсіздігі туралы деректер берілген. Кешенді терапияны тағайындаудың жоғары тиімділігі мен мақсаттылығы туралы деректер келтірілген.

Кілт сөздер: қант диабеті, патогенез, дистальды нейропатия, В тобының витаминдері, Актовегин, Нейробион, Келтикан.

Summary

G.B. Abassova, G.A. Dikhanbayeva, L.M. Esen, A.A. Mutaliev, Zh.K. Atzhan
International Kazakh-Turkish University named after Kh.A. Yasavi, Shymkent, Kazakhstan

COMBINED PATHOGENETIC THERAPY DISTAL DIABETIC NEUROPATHY

The article presents a review of the literature on the treatment of metabolic polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2). The most common variant of diabetic neuropathy (30-50% of patients with DM) is diabetic polyneuropathy (DPN), manifested by severe pain syndrome and sensitive disorders, which increases the intensity of pain as the disease progresses. The article presents data on the effectiveness and safety of combined pathogenetic therapy in the treatment of distal neuropathy in patients with diabetes mellitus. The data on high efficiency and expediency of complex therapy are given.

Key words: diabetes mellitus, pathogenesis, distal neuropathy, b vitamins, Actovegin, Neurobion, Keltican.

МРНТИ 76.29.51

Г.Б.Абасова, М.А.Тубанова, Л.М.Есен, С.М.Бурышов, Ф.А.Алханов
МКТУ им. Х.А. Ясауи, Шымкент, Казахстан

ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЯ СНА И ПОСЛЕДСТВИЯ, ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА

Резюме

В статье представлены причины нарушения сна и влияние мелатонина. В настоящее время от 8 до 15% взрослого населения мира предъявляют частые или постоянные жалобы на плохой или недостаточный сон.

Ключевые слова: сон, нарушения сна, мелатонин, биологические часы, циркадные ритмы.

В настоящее время от 8 до 15% взрослого населения мира предъявляют частые или постоянные жалобы на плохой или недостаточный сон, от 9 до 11% взрослых людей употребляют седативные снотворные средства, а среди людей пожилого возраста этот процент значительно выше. Нарушения сна (инсомния) – частая проблема современного мира, полного стрессовых ситуаций,

круглосуточной работы, большого количества соблазнов и излишеств, сочетающихся малоподвижным образом жизни людей и плохой экологией.

Актуальность темы: Для того чтобы выжить, люди помимо пищи, воды и кислорода нуждаются в регулярном сне. Мы тратим около одной трети нашей жизни на сон, при этом количество и качество сна во многом определяют состояние нашего здоровья. Сон – это периодически возникающее состояние, подверженное циркадной ритмической активности, проявляющееся изменением активности головного мозга и изменением реакции на раздражители. По сравнению с состоянием бодрствования сон характеризуется меньшей восприимчивостью к внешним стимулам. Он легко обратим, т. е. возврат к бодрствованию происходит быстро, в отличие от состояния потери сознания или комы. Сон является одним из трех основополагающих факторов, наряду с питанием и физической активностью, определяющих образ жизни человека. Многие показатели метаболизма существенно изменяются после засыпания по сравнению с периодом бодрствования (1).

Механизмы сна еще до конца не изучены, поэтому многие исследования по сей день направлены на изучение этого физиологического процесса. Существует несколько фаз сна: сначала он становится все более глубоким, затем человек начинает как бы «просыпаться», однако вместо пробуждения он в норме переходит в фазу быстрого сна, сопровождающегося движениями глаз. В это время мы можем видеть сны. В первые часы после засыпания преобладает медленный (обычный) сон, а фазы быстрого длятся всего 10-15 минут. Ближе к утру картина меняется: медленный сон становится менее глубоким, а быстрый — более длительным. Именно поэтому большая часть сновидений снится нам во второй половине ночи.

Гормон роста достигает пика в первой половине сна. Секретция тиреотропного гормона увеличивается во время ночного сна, в то время как секреция трийодтиронина и тироксина снижается.

Свойства мелатонина: Основной функцией гормона мелатонина является регуляция суточного ритма организма человека. Именно благодаря этому гормону мы можем засыпать и спать крепким сном. Но при дальнейшем и тщательном изучении мелатонина и его влияния на организм человека ученые установили, что это вещество обладает и другими важными и полезными для человека свойствами: обеспечивает эффективную работу эндокринной системы организма, замедляет процессы старения в организме, способствует адаптации организма к смене часовых поясов, стимулирует защитные функции иммунной системы организма, оказывает антиоксидантный эффект, помогает организму бороться со стрессом и с проявлением сезонной депрессии, регулирует работу сердечно-сосудистой системы и кровяное давление, участвует в работе пищеварительной системы организма, влияет на выработку других гормонов в организме, положительно влияет на клетки головного мозга человека.

Роль мелатонина в организме огромна. При недостатке мелатонина человек начинает быстрее стареть: накапливаются свободные радикалы, нарушается регуляция веса тела, что ведет к ожирению, у женщин увеличивается степень риска наступления ранней менопаузы, увеличивается риск развития рака груди. Важно помнить, что в организме мелатонин не накапливается, т.е. выспаться на несколько дней вперед и запастись мелатонином нельзя. Важно регулярно придерживаться правильного режима сна и бодрствования и следить за своим питанием.

В настоящее время средняя продолжительность сна у взрослых людей, проживающих в странах Запада, составляет 6,8 ч, а столетие назад она достигала 9 ч. При этом 30% взрослых заявляют, что они спят менее 6 ч в сутки. Употребление кофеин-содержащих напитков во второй половине дня также может нарушать процессы засыпания. Все это способствует снижению продолжительности сна. По некоторым оценкам, 80% населения земного шара в настоящее время нуждается в будильнике, чтобы просыпаться каждое утро. Наряду с депривацией сна в мире отмечается тенденция к быстрому росту распространенности метаболических заболеваний. Таким образом, можно предположить, что между этими процессами имеются причинно-следственные связи, способствующие быстро растущей распространенности метаболических нарушений. (1)

Избыток света в вечерние и ночные часы ведет к десинхронозу — нарушению суточного биоритма, характеризуемому расстройством сна, снижением работоспособности и целым комплексом других патологических изменений.

Обзор исследований ближнего и дальнего зарубежья: Сокращение времени сна:

- повышает аппетит;
- увеличивает суточную калорийность питания на 300–500 калорий [5];
- увеличивает потребность в жирной, сладкой, соленой пище и пище с высоким содержанием крахмала;
- приводит к нерегулярному приему пищи и частым перекусам;
- ассоциировано с сокращением потребления овощей [6].

Риск развития метаболического синдрома повышен на 41% у лиц, которые спят менее 6ч за ночь [7].

Во время сна на 60% увеличивается скорость элиминации патологического амилоидного белка ,чем в состоянии бодрствования,что способствует предотвращению развития деменции [14].

Риск развития деменции напрямую связан с предшествующими нарушениями сна у пациента [14].

Результаты исследования: Уменьшение продолжительности сна ассоциировано с набором веса и развитием ожирения, что связывают с увеличением потребления калорий, возникающих на фоне ограничения сна [3].

В исследовании с участием более 3000 пациентов было обнаружено, что уменьшение количества сна (менее 5 ч за ночь) у пожилых мужчин и женщин ассоциировалось с повышенным ИМТ. Длительность сна 5 ч и менее в сутки по сравнению с продолжительностью сна 7–8 ч была связана с 3,7-кратным увеличением вероятности ожирения среди мужчин и с 2,3-кратным увеличением среди женщин [4].

Сокращение времени сна: – повышает аппетит; – увеличивает суточную калорийность питания на 300–500 калорий [5]; – увеличивает потребность в жирной, сладкой, соленой пище и пище с высоким содержанием крахмала; – приводит к нерегулярному приему пищи и частым перекусам; – ассоциировано с сокращением потребления овощей [6].

Риск развития метаболического синдрома повышен на 41% у лиц, которые спят менее 6 ч за ночь [7], и на 50% у тех, кто спит менее 5 ч [8]. Кроме того, если вследствие нарушения сна возникают и сохраняются метаболические изменения, то это может способствовать возникновению или ухудшению течения сахарного диабета 2-го типа (СД2). Сон менее 5 ч в 2 раза повышает риск заболеть ожирением и СД2. Так, в одном из исследований было показано, что недостаточный сон (4 ч за ночь) в течение 4-х ночей уменьшает чувствительность жировой ткани к инсулину на 30%, а общую чувствительность к инсулину – на 16% [9]. Продолжительность сна снижается и при инсомнии. Инсомния является расстройством сна, при котором трудно заснуть или проспать всю ночь без пробуждений. Люди, страдающие этим нарушением сна, имеют один или несколько из следующих симптомов: трудности с засыпанием, пробуждения в ночное время и проблемы с повторным засыпанием, пробуждения слишком рано утром, чувство усталости после пробуждения(1).

Заключение: Биологические часы организма и циркадные ритмы .Колебания интенсивности биологических процессов в организме в течение суток это и есть -циркадные ритмы .В переводе от латинского «сiсса» это значит «около», и «dies» это «сутки» .Таким образом получается циркадный-«околосуточный».

Процессы обмена веществ регулируются через внутренние биологические часы, которые представляют собой определенные группы молекул в клетках, распределенных по всему организму. Центр, который координирует их работу, расположен в супрахиазмальных ядрах гипоталамуса.

Биологические часы управляют циркадными (суточными) ритмами, которые представляют собой физические, психические и поведенческие изменения организма, подчинены 24-часовому циклу и регулируются интенсивностью освещения. Они встречаются у большинства живых существ, в т. ч. у животных, растений и многих микроорганизмов. Суточные ритмы могут влиять на циклы сна и бодрствования, высвобождение гормонов, температуру тела и другие важные функции организма. Доказано, что многие гормоны, участвующие в метаболизме, такие как инсулин, глюкагон, адипонектин, кортикостерон, лептин и грелин, подвержены циркадным колебаниям. Уровень кортизола снижается до минимума в первой половине ночного сна и начинает медленно возрастать во второй, достигая максимума перед пробуждением.

Перед наступлением ночи, в нашем организме выделяется гормон сна – мелатонин .Но он производится только, когда мы спим ,при полной темноте. Любые световые лучи, попадающие на сетчатку глаза ,даже если они закрыты ,мелатонин разрушают. Кстати он производится не надолго, с 23 часов до 1:00 -1:30 ночи.Именно поэтому нужно обязательно ложиться спать до 11:00 часов вечера.Механизм действия мелатонина много ,но один из важнейших его свойств это – гормон-антистресс,то есть он подавляет уровень кортизола в организме!

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что добавление мелатонина в курс лечения пациентов с болевым синдромом, ассоциированным с грыжей МПД поясничного отдела позвоночника, способствует более быстрому и выраженному регрессу болевого синдрома и нарушений качества сна, что позволяет рекомендовать его в качестве дополнения к терапии в данной когорте пациентов. С возрастом количество вырабатываемого гормона сна уменьшается. Это приводит к нарушению сна: ночным пробуждениям, некрепкому сну, бессоннице. Если недостаток мелатонина в молодом организме практически не ощущается, то после 35 лет его нехватка может отражаться на самочувствии человека. Поэтому сейчас врачи рекомендуют искусственно восполнять нехватку мелатонина.Производят различные лекарственные препараты, в том числе мелатонин в таблетках или капсулах. Перед приемом таких препаратов необходимо проконсультироваться с врачом, чтобы узнать о дозировке, возможном эффекте, противопоказаниях к применению и т.д.

Список литературы

- 1 Мисникова И.В. , Ковалева Ю.А. ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва.// «РМЖ» №22 от 27.10.2017- С.1641-1645
- 2 Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH, Chokroverty S, Grigg-Damberger MM, Hirshkowitz M, Kapen S, Keenan SA, Kryger MH, Penzel T, Pressman MR, Iber C (March 2007). "The visual scoring of sleep in adults". Journal of Clinical Sleep Medicine 3 (2): 121–31.
- 3 St-Onge M.P. The role of sleep duration in the regulation of energy balance: effects on energy intakes and expenditure // J Clin Sleep Med. 2013. Vol. 9(1). P. 73–80.
- 4 Patel R., Blackwell T., Blackwell T. The association between sleep duration and obesity in older adults // International Journal of Obesity. 2008 Vol.3 2(12). P. 1825–1834.
- 5 St-Onge M.P., Roberts A.L., Chen J. et al. Short sleep duration increases energy intakes but does not change energy expenditure in normal-weight individuals // Am J Clin Nutr. 2011. Vol. 94(2). P. 410–416.
- 6 Imaki M., Hatanaka Y., Ogawa Y. et al. An epidemiological study on relationship between the hours of sleep and life style factors in Japanese factory workers // J Physiol Anthropol Appl Human Sci. 2002. Vol. 21(2). P. 115–120.
- 7 Kim J.Y., Yadav D., Ahn S.V. et al. A prospective study of total sleep duration and incident metabolic syndrome: the ARIRANG study // Sleep Med. 2015. Vol. 16(12). P. 1511–1515.
- 8 Iftikhar I.H., Donley M.A., Mindel J. Sleep Duration and Metabolic Syndrome. An Updated Dose-Risk Metaanalysis // Ann Am Thorac Soc. 2015. Vol. 2(9). P. 1364–1372.
- 9 Broussard J.L., Ehrmann D.A., Van Cauter E. et al. Impaired insulin signaling in human adipocytes after experimental sleep restriction: a randomized, crossover study // Ann Intern Med. 2012. Vol. 157(8). P. 549–557.
- 10 Allison K.C., Lundgren J.D., O'Reardon J.P. et al. Proposed diagnostic criteria for night eating syndrome // Int J Eat Disord. 2010. Vol. 43(3). P. 241–247.
- 11 Srinivasan V., Lauterbach E. C., Ho K. Y. et al. Melatonin in antinociception: Its therapeutic applications // Curr Neuroparmacol. 2012. Vol. 10. P. 167–178.
- 12 Shavali S., Ho B., Govitrapong P. et al. Melatonin exerts its analgesic actions not by binding to opioid receptor subtypes but by increasing the release of beta-endorphin an endogenous opioid // Brain Res Bull. 2005. Vol. 64 (6). P. 471–479.
- 13 Ткачев А.М. , Акарачкова Е.С., Смирнова А.В., Илюшин А.В., Арчаков Д.С.//«РМЖ» №7 от 23.07.2018 –С.33-36
- 14 Xie L, Chen MJ, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. Science, 2013; 342 (6156); 373. DOI ;10.1126/science.1241224.)

Түйін

Г.Б.Абасова, М.А.Тубанова, Л.М.Есен, С.М.Бұрышов, Ф.А.Алханов
Қ.А.Ясауи атындағы ХҚТУ, Шымкент, Қазақстан

ҰЙҚЫНЫҢ БҰЗЫЛУ СЕБЕПТЕРІ ЖӘНЕ САЛДАРЫ, МЕЛАТОНИННІҢ ӘСЕРІ

Мақалада ұйқы бұзылуының себептері және мелатониннің әсері берілген. Қазіргі уақытта әлемнің ересек халқының 8-ден 15% - ға дейін нашар немесе жеткіліксіз ұйқыға жиі немесе тұрақты шағымдар айтады.

Кілт сөздер: ұйқы, ұйқының бұзылуы, мелатонин, биологиялық сағат, циркадты ритм.

Summary

G.B.Abassova, M.A.Tubanova, L.M.Esen, S.M.Buryshov, F.A.Alkhanov
International Kazakh-Turkish University named after Kh.A. Yasavi, Shymkent, Kazakhstan

CAUSES OF SLEEP DISORDERS AND CONSEQUENCES, THE EFFECT OF MELATONIN

The article presents the causes of sleep disorders and the effect of melatonin. Currently, between 8 and 15% of the world's adults report frequent or persistent complaints of poor or insufficient sleep.

Key words: sleep, sleep disorders, melatonin, biological clock, circadian rhythms.

МРНТИ 76.29.51

Г.Б. Абасова, Г.А. Диханбаева, Е.Е. Исмаилов, А.Ш. Шакен, А.А. Муталиева, Ж.К. Атжан
МКТУ им. Х.А. Ясави, Шымкент, Казахстан

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ БОЛЬНЫХ С ДВИГАТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Резюме

Главными задачами в раннем и позднем восстановительном периоде инсульта являются, кроме профилактики повторного инсульта, проведение реабилитационных программ (направленных на коррекцию двигательных, речевых расстройств, когнитивных нарушений), стабилизация психоэмоционального статуса и обеспечение корректного и качественного общего ухода за пациентами с тяжелыми двигательными расстройствами и нарушением функций тазовых органов. В статье рассмотрены принципы реабилитации постинсультных больных с двигательными нарушениями.

Ключевые слова: инсульт, двигательные нарушения, реабилитация.

Одним из важных факторов успеха реабилитации после инсульта является наличие инфраструктуры для оказания реабилитационной помощи. В некоторых развитых странах, например, в Германии преобладает поэтапная модель реабилитации больных инсультом, рекомендованная Национальной целевой группой по реабилитации (Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation); в этой модели имеющийся широкий спектр реабилитационных мер может использоваться в большей или меньшей степени, частично или последовательно, в зависимости от индивидуальных потребностей пациента. Неотложная помощь в отделении инсульта называется фазой А, в то время как ранняя неврологическая реабилитация представляет собой фазу В, т.е. вторым этапом лечения и реабилитации, характеризующегося все еще высоким спросом на лечение (иногда включая интенсивную терапию). В фазе С реабилитации после инсульта пациенты могут активно участвовать в терапии, но по-прежнему нуждаются в медицинском лечении и сестринской помощи. Фаза D-это фаза сразу после ранней мобилизации; строго говоря, этот этап соответствует идее реабилитации в более узком определении пост-стационарного лечения. Фаза E включает профессиональную реинтеграцию, фаза F-непрерывные меры по поддержке, и улучшению функционирования.

На ранней стадии после инсульта прогноз пациента определяется в основном потенциальными осложнениями вследствие нарушения элементарных функций мозга. Благодаря современному лечению инсульта и неврологической интенсивной терапии, сегодня на 20% больше пациентов переживают инсульты, чем 20 лет назад, но те, кто выживает, также страдают более серьезно, чем их исторические коллеги [1]. Сход этих пациентов почти полностью зависит от профилактики и лечения осложнений, в частности:

- нарушение контроля дыхания
- дисфагия
- аспирационная пневмония
- повторный инсульт
- инфекция мочевыводящих путей
- сахар и электролитные нарушения
- сердечная аритмия
- тромбоз [1].

Методы и материалы: литературный обзор научных исследований.

Результаты

Успешная реабилитация зависит от систематического лечения междисциплинарной командой опытных специалистов. В области функционального восстановления, наблюдается значительный прогресс в понимании физиологии обучения, переучивания. Также были достигнуты успехи в поддерживающей фармакотерапии и робототехнике.

Основные задачи реабилитации

В остром периоде инсульта основными задачами реабилитации являются:

- ранняя активизация больных;
- предупреждение развития патологических состояний и осложнений, связанных с гипокинезией;
- восстановление активных движений.

При условии отсутствия общих противопоказаний к проведению реабилитационных мероприятий необходимо проводить следующие реабилитационные мероприятия с первого дня заболевания: лечение положением (антиспастические укладки конечностей), пассивные упражнения, вертикализация. Многоцентровое исследование AVERT с применением методов доказательной медицины показало, что применение ранней реабилитации (в первые 14 дней с момента развития инсульта) уменьшает уровень инвалидизации, снижает смертность, уменьшает зависимость от окружающих, уменьшает частоту и выраженность осложнений и побочных явлений, улучшает качество жизни пациентов к концу первого года с момента начала инсульта[2].

Одним из основных направлений реабилитации, прежде всего двигательных функций, является физическая реабилитация. Рассмотрим основные правила физической реабилитации пациентов с инсультами:

1. Необходимо стремиться к тому, чтобы пациент проводил как можно меньше времени лежа горизонтально на спине, так как нахождение в данном положении имеет ряд существенных недостатков:

- недостаточная респираторная функция, высокий риск аспирации слюной и отрицательное рефлекторное влияние;
- возможное появление болей в спине;
- отрицательное влияние на психоэмоциональное состояние — ощущение себя тяжелым инвалидом.

2. При необходимости нахождения пациента на спине следует соблюдать определенные правила позиционирования:

- голова пациента должна находиться по средней линии;
 - туловище на пораженной стороне вытянуто;
 - паретичное плечо поддерживается подушкой высотой 3–4 см;
 - под ягодичной мышцей пораженной стороны должна располагаться плоская подушка высотой 2–3 см;
 - в руке (на ладони) не должно ничего лежать, так как нахождение какого-либо предмета на ладони приводит к состоянию дискомфорта, что вызывает механическое растяжение мышц и, соответственно, нарастание мышечного тонуса;
 - стопа ни во что не должна упираться, так как стимуляция давлением поверхности подошвы стопы приводит к повышению мышечного тонуса и, соответственно, к подошвенному сгибанию стопы.
4. Требуется максимально ранняя активизация пациента — перевод в положение сидя.
5. Создается оптимальное положение сидя — расположение пациента в прикроватном кресле, при этом под локоть необходимо помещать подушку.
6. Требуется ранняя вертикализация[2].

Реабилитация ходьбы по Бобату и Войты

По нашему опыту, различные формализованные физиотерапевтические методы, такие как проприоцептивное нервно-мышечное облегчение или методы Бобата и войты, примерно одинаково эффективны. Все они основаны на передаче усвоенной производительности от одной двигательной задачи к другой. Метод Бобат, например, предполагает интенсивную подготовительную подготовку к ходьбе в положении сидя и стоя. В реабилитации позы и походки в дополнение к традиционным терапевтическим подходам все чаще используется специфический для конкретной задачи повторяющийся подход: т. е. двигательная задача, которую нужно изучить, должна выполняться путем повторения ее как можно больше раз[3].

Такой вид терапии относится к так называемым нейроразвивающим подходам к помощи людям с двигательными нарушениями. Эти подходы базируются на представлении о том, каким образом можно ограничить проявления патологического контроля над положением тела и движениями и стимулировать у пациента максимально нормальные или правильные движения[4].

Войта-терапия как метод реабилитации детей с двигательными нарушениями может быть реализован при частом повторении упражнений в течение длительного времени (3–4 раза в день по 20–30 минут на протяжении не менее одного года), и потому рассчитан на интеграцию родителей в процесс реабилитации. Родители проходят период обучения в Центре реабилитации под руководством специалиста Войта-терапевта с дальнейшим проведением упражнений дома. Войта-терапевт периодически проводит коррекцию комплекса упражнений во время консультаций или повторных курсов реабилитации[5].

Мы рекомендуем организовать временной курс реабилитации в три переходные фазы с различными целями, соответствующими дефициту пациента на момент каждой фазы:

- лежачие пациенты мобилизуются из постели;
- пациент, мобилизованный в инвалидное кресло, снова учится ходить;

- пациент, обретя способность ходить, научится делать это быстро и уверенно, также в условиях повседневной жизни.

Показано, что очень ранняя мобилизация пациентов с инсультом приводит к значительно лучшему функциональному восстановлению. Таким образом, нужно попытаться достичь кратко сформулированной цели “из постели!” в течение двух дней, пока пациент гемодинамически стабилен. Мобилизация через кровать в инвалидную коляску с повторной практикой должна дополняться обучением тому, как управлять инвалидной коляской и как стоять за столом, чтобы предотвратить функциональные нарушения путем сокращения сгибателей бедра и колена. Дополнительные преимущества вертикализации: профилактика пневмонии и венозных тромбозов, стимуляция вегетативной нервной системы, сенсорная активация через стояние.

Как только пациент, мобилизованный из инвалидной коляски, может сидеть на кровати и может выдержать вертикализацию в течение по крайней мере десяти минут, может начаться тренировка ходьбы.

Число шагов, практикуемых за одну тренировку, представляется важным, независимо от того, какой конкретный метод используется. Однако физиотерапевтам трудно самостоятельно выполнять физическую работу, необходимую для выполнения большого количества шагов, поэтому для этой цели рекомендуются тренажеры для тренировки походки (Рис.).

Машина позволяет пациенту, надев ремень безопасности, практиковать хождение снова и снова. Он не заменяет физиотерапевта, но комбинация машины и физиотерапевта более эффективна, чем только последний, и может предотвратить четверть всех случаев неспособности ходить, которые в противном случае последовали бы [6].



Рисунок - Обучение походке с помощью робота в виртуальной среде. Система обеспечивает раннюю вертикализацию пациента и раннее начало обучения походке с непрерывным переходом от преимущественно роботизированного к все более самостоятельному движению. (Фотография Роланда Магунни).

Заключение

Таким образом, успех и эффективность восстановления пациентов прежде всего зависят от применения комбинированной физической, логопедической, нейропсихологической и психотерапевтической реабилитации. Значительный вклад в успех в восстановлении вносит соблюдение мультидисциплинарного принципа ведения данной категории пациентов. Хорошо организованная реабилитация двигательных расстройств после инсульта может обеспечить пациентам наилучшие функциональные результаты, достижимые на основе нашего современного научного понимания.

Литература

1. Stefan Knecht, Prof. Dr. med., Stefan Hesse, Prof. Dr. med., and Peter Oster, Prof. Dr. med. Rehabilitation After Stroke
2. E. R. Barantsevich, V. V. Kovalchuk, D. A. Ovchinnikov, Yu. V. Sturova: Modern aspects of organization of rehabilitation in stroke patients 2015, 211-212;
3. Stefan Knecht, Prof. Dr. med., Stefan Hesse, Prof. Dr. med., and Peter Oster, Prof. Dr. med. Rehabilitation After Stroke;
4. Н.С.Ахметова, Т.В.Варзина, А.А.Кизатова, М.Б. Сейсембекова: Основные положения бобат-терапии, 24;
5. Булекбаева Ш.А., Дарибаев Ж.Р., Жылкыбаев Г.Л., Аманжол Д., Калиясов М.М. 2014: Применение войта-терапии в комплексной реабилитации неврологических больных детского возраста в филиале кф «УМС» национальный центр детской реабилитации, 39;
6. Stefan Knecht, Prof. Dr. med., Stefan Hesse, Prof. Dr. med., and Peter Oster, Prof. Dr. med. Rehabilitation After Stroke;

Түйін

Г.Б. Абасова, Г.А. Диханбаева, Е.Е. Исмаилов, А.Ш. Шакен, А.А. Муталиева, Ж.К. Атжан
Қ.А.Ясауи атындағы ХҚТУ, Шымкент, Қазақстан

ҚОЗҒАЛУ БҰЗЫЛЫСТАРЫ БАР ИНСУЛЬТТЕН КЕЙІНГІ НАУҚАСТАРДЫ ОҢАЛТУ

Инсульттің ерте және кеш қалпына келтіру кезеңіндегі басты міндеттері қайта инсульттің алдын алудан басқа, оңалту бағдарламаларын жүргізу (қозғалыс, сөйлеу бұзылыстарын, когнитивтік бұзылуларды түзетуге бағытталған), психоэмоционалдық статусты тұрақтандыру және ауыр қозғалу бұзылыстары бар және жамбас органдары функцияларының бұзылулары бар пациенттерге дұрыс және сапалы жалпы күтімді қамтамасыз ету болып табылады. Мақалада қозғалу бұзылыстары бар инсульттен кейінгі науқастарды оңалту принциптері қарастырылған.

Кілт сөздер: инсульт, оңалту, қозғалыс бұзылулар.

Summary

G.B. Abassova, G.A. Dikhanbayeva, E.E. Ismailov, A.Sh. Shaken, A.A. Mutaliev, Zh.K. Atzhan
International Kazakh-Turkish University named after Kh.A.Yasavi, Shymkent, Kazakhstan

REHABILITATION OF PATIENTS AFTER STROKE WITH MOTOR DISORDERS

The main tasks in the early and late recovery period of stroke are, in addition to the prevention of recurrent stroke, rehabilitation programs (aimed at the correction of motor, speech disorders, cognitive impairment), stabilization of psycho-emotional status and ensuring the correct and quality of General care for patients with severe motor disorders and pelvic organ dysfunction. The article deals with the principles of rehabilitation of post-stroke patients with motor disorders.

Key words: stroke, motor disorders, rehabilitation.

МРНТИ 76.29.42

Г.Б. Абасова, Г.А. Диханбаева, А.Ш. Шакен, С.С. Кыдыралиев, Г.К. Жайназарова,
Ж.З. Жанысбаев

МКТУ им. Х.А. Ясави, Шымкент, Казахстан

ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ И ЕГО ИСХОДЫ

Резюме

Эпилепсия представляет собой хроническое неврологическое заболевание, проявляющееся в предрасположенности организма к внезапному возникновению судорожных приступов. Во всем мире более 50 миллионов человек страдают эпилепсией, одним из самых распространенных неврологических заболеваний в глобальных масштабах. По оценкам, у 70% больных эпилепсией приступы болезни можно предотвратить при условии обеспечения надлежащей диагностики и лечения. Хирургическая коррекция эпилепсии получила широкое признание в качестве эффективного метода лечения фармакорезистентных форм заболевания у детей и взрослых, является актуальным и перспективным направлением в развитии современной неврологии и нейрохирургии.

Ключевые слова: Эпилепсия, хирургические методы лечения, исходы.

Эпилепсия — хроническое заболевание центральной нервной системы, характеризуется появлением эпилептического очага в головном мозге и сопровождается судорогами. Эпилепсия часто приводит к глубокой инвалидизации больных. По данным ВОЗ, распространенность эпилепсии достигает 0,7-1,2 % среди населения. Это обосновывает высокую медико-социальную значимость проблемы и актуальность поиска методов ранней диагностики заболевания и эффективных способов его лечения. [1]

Несмотря на появление в мировой практике все большего числа современных противосудорожных препаратов, медикаментозное лечение эпилепсии в 30—40 % случаев не дает желаемых результатов[2]. Хирургическая коррекция эпилепсии получила широкое признание в качестве эффективного метода лечения фармакорезистентных форм заболевания у детей и взрослых и является актуальным и перспективным направлением в развитии современной неврологии и нейрохирургии.[3,4]

Историю развития хирургического лечения эпилепсии можно разделить на три этапа: I — клинический, II — «нейрофизиологический» и III — «эра-эпилептогенного поражения».

I этап носит название «клинический», так как в этом периоде, когда в медицинскую практику еще не вошла электроэнцефалография (ЭЭГ), клиницисты при решении вопроса о хирургическом лечении ориентировались только на клиническую картину приступа и в этом случае удалялась так называемая симптоматогенная зона.

II этап — «нейрофизиологический», связан с внедрением в клиническую практику нейрофизиологических методов — ЭЭГ, электрокортикографии, корковых и внутримозговых электродов для обследования и лечения больных.

III этап развития связан с появлением нейровизуализационных методов обследования — компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга — «эра эпилептогенного поражения». [5]

Методы и материалы: обзор научных исследований.

Обязательным условием хирургического лечения эпилепсии у детей является заключение о фармакорезистентности, наличие идиопатической эпилепсии, инвалидизирующие приступы и непереносимые побочные эффекты АЭП. При этом необходимое условие включения — наличие эпилептогенной зоны в участке коры, которая может быть удалена или разъединена без неприемлемого дефицита.

По определению ILAE (International League Against Epilepsy-Международная противосудорожная лига), фармакорезистентность — это отсутствие адекватного контроля приступов при применении двух базовых и одного добавочного АЭП в комбинации в максимально переносимых дозах. На сегодняшний день существует два основных типа хирургического лечения эпилепсии: операции, направленные на удаление области мозга, которая провоцирует приступы, и операции, направленные на прерывание нервных путей, через которые в мозге распространяются импульсы, провоцирующие приступы.

К хирургическим методам лечения относятся:

1. резекционные операции (темпоральная и экстратемпоральная резекции, гемисферэктомия),
2. методы разобщения (каллозотомия и множественные субпиальные транссекции)

3. стимуляционные операции (стимуляция блуждающего нерва, таламуса и транскраниальная стимуляция).

Критериями отбора пациентов на операцию являются:

-приступы которые появляются несмотря на адекватное лечение антиэпилептическими препаратами включая комбинацию как минимум двух антиконвульсантов чьи серологические уровни находятся в пределах их терапевтических диапазонов; такие приступы могут рассматривать как фармакорезистентные;

-приступы не поддающиеся медикаментозному контролю и мешающие повседневной деятельности учёбе или работе пациентов их семейной жизни общественной активности;

-приступы которые мешают обучению и психическому развитию детей первых лет жизни.

Основными противопоказаниями к хирургическому лечению эпилепсии являются следующие:

– прогрессирующие дегенеративные заболевания головного мозга, воспалительные процессы (при менингоэнцефалитах); – выраженные психические расстройства (риск ухудшения психического состояния после операции); – глубокое слабоумие (оперативное лечение как правило неэффективно); – наличие «псевдоэпилептических» приступов (приступов, напоминающих эпилептические, но не являющихся таковыми); – негативное отношение к медикаментозному лечению или преднамеренные нарушения схемы лечения;

– недостаточность мозгового кровообращения (риск развития стойких неврологических нарушений); – диффузное поражение обширных областей головного мозга.

Причинами длительной задержки операции при фармакорезистентной эпилепсии могут быть: отсутствие полноценной информации об эффективности и безопасности хирургического лечения, отсутствие доступной литературы о методах хирургического лечения эпилепсии как для пациентов, так и для специалистов, нежелание неврологов направлять пациентов к нейрохирургу, обосновывая это возможными тяжелыми послеоперационными неврологическими нарушениями, недостаточное оснащение центров оборудованием для хирургического лечения, дорогостоящая операция или длительное нахождение в списке по portalу [5]

Хирургическое лечение эпилепсии в Республике Казахстан осуществляется в Научном центре нейрохирургии г.Астана, где проводится полный мониторинг пациентов с фармакорезистентной эпилепсией и их отбор на хирургическое лечение. Был разработан алгоритм прехирургической диагностики эпилепсии и клинический протокол операции «Фармакорезистентная эпилепсия». Успех оперативного лечения напрямую зависит от качества дооперационной диагностики, как основного этапа хирургического вмешательства.

Этапы хирургического лечения эпилепсии:

1. *Неинвазивный*. – неврологический осмотр; – нейропсихологическое тестирование (проводит психо-лог); – длительный видео-ЭЭГ-мониторинг (иктальный); – магнитно-резонансная томография высоко-реализационная 3 Тл (МРТ) – функциональная МРТ (фМРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT или ОФЭКТ).

2. *Инвазивный*. При множественной (мультифокальной) эпилептогенной патологии, билатерально гиппокампальном склерозе, при фокальных поражениях в области функционально значимых зон коры необходимо проведение инвазивной ЭЭГ: – амобарбиталовый коротидный тест (тест Вада); – кортикография, картирование функционально- значимых зон коры головного мозга и длительный субдуральный мониторинг с применением субдуральных электродов (решетки или полоски), – установка глубинных электродов (stereo-EEG), с целью более точного определения максимума эпилептиформной активности (очага).

За период с 2014 по 2016 г. в НЦН прооперировано 12 больных

Таблица 1 - Структура хирургических методов лечения в НЦН с 2014-2016года:

Операция	Больные, n (%)
Темпоральная лобэктомия	5 (41,6%)
Экстратемпоральная лобэктомия	1 (8,3%)
Гемисферэктомия	2 (16,6%)
Передняя каллазотомия	1 (8,3%)
Нейростимуляция	1 (8,3%)
Другие	2 (16,6%)
Итого	12 (100%)

Все пациенты были фармакорезистентные, кроме одного пациента с синдромом Штурге-Вебера, – девочке 5 лет, эпилептические припадки отмечались с раннего возраста (с 4 мес.), вначале левой половины тела, а затем со вторично генерализованными приступами, частотой до 5-7 раз в сут., прием антиэпилептических препаратов был нерегулярным (псевдофармакорезистентность). В данном случае хирургическое лечение состояло в рассечении доли и в удалении поврежденной части мозга, с целью радикального устранения ангиомы мозга; операция показана в первых стадиях болезни, когда нейрологические и психические проявления еще не запущены. У данного пациента отмечалась задержка психического развития, левосторонний гемипарез.

В пяти случаях височной эпилепсии проводилась интракраниальная электроэнцефалография субдуральными электродами, запись вели в течение двух и шести дней. Вторым этапом производилось удаление эпилептогенного очага. В двух случаях симптоматической фокальной фармакорезистентной формы проводилось удаление патологического образования, опухоль (пилоцитарная астроцитома, олигодендроглиома G 3). Двоим пациентам производилось гемисферотомия: в одном случае – передняя каллозотомия, в другом (с идиопатической фокальной эпилепсией)-стимуляция блуждающего нерва. Во всех случаях послеоперационный период протекал без осложнений. В двух случаях после гемисферотомии отмечалось гемиплегия с последующим регрессом.

Катамнестическое наблюдение пациентов, исходы вмешательств по Engel: резекции: класс Ia – 7пациентов, класс IIa – 2 пациента, класс IIIa – 1 пациент; гемисферэтомия (функциональная):

класс Ia – 2 пациента. Таблица №1. [6]

Шкала исходов хирургического лечения эпилепсии по J. Engel (1993)

I класс. Отсутствие приступов, отрицательно влияющих на качество жизни.

I A. Полное отсутствие приступов.

I B. Наличие только аур.

I C. Наличие приступов, нарушающих качество жизни после операции, но отсутствие таковых в течение последних 2 лет.

I D. Генерализованные приступы только при отмене антиконвульсантов.

II класс. Редкие приступы, нарушающие качество жизни.

II A. Полное отсутствие приступов, нарушающих качество жизни после операции, но наличие редких приступов на момент оценки.

II B. Редкие приступы, нарушающие качество жизни.

II C. Частые приступы после операции, но редкие на момент обследования.

II D. Приступы, проявляющиеся только во время сна.

III класс. Существенное улучшение.

III A. Существенное снижение частоты приступов.

III B. Отсутствие приступов, влияющих на качество жизни в течение не менее 2 лет после операции, но их рецидив на момент обследования.

IV класс. Несущественное улучшение.

IV A. Снижение частоты без улучшения качества жизни.

IV B. Отсутствие динамики.

IV C. Учащение приступов [5].

В динамике были изучены ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения 20 больных из них 11 (55%) пациентам оперативное вмешательство было произведено на левой височной доле и на правой 9 (45%). Всего обследовано 25 больных эпилепсией, из них 14(56%) мужчин, 11(44%) женщин. Основными этиологическими факторами являлись: родовая травма – 6-х (24%) у больных черепно-мозговая травма - у 16 (64%), нейроинфекция у 3-х (12%). Длительность заболевания составляла до 10лет у 11 (44%) больных и свыше 10 лет - у 14 (56%).

По характеру припадков пациенты распределялись следующим образом: судорожные наблюдались у 7 (28%) человек, полиморфные у 18 (72%); по типам припадков: простые парциальные у 9 (36%), парциальные комплексные с вегетативно висцеральными аурами с вторичной генерализацией-у 12(48%) и генерализованные 4 (16%) больных. У большинства больных (19 (76%) человек наблюдались частые эпилептические припадки.

Умеренно выраженные изменения выявлены у 9(36%) и выраженные у 16(64%).

В неврологическом статусе была диагностирована микроорганическая симптоматика в виде слабости конвергенции асимметрии лицевой мускулатуры. Все обследованные больные страдали фармакорезистентной формой эпилепсии.

Всем пациентам произведены различные виды хирургического лечения: частичная гирэктомия (субпиальная резекция коркового эпилептического очага) — 2(8%) пациентам, височная лобэктомия — 18 (72%) и транскортикальная амигдалогиппокампотомия — 5 (20%).

Локализацию ведущего эпилептического очага выявляли на основании комплексного клинического обследования неврологического и нейропсихологического исследований с тщательным изучением структуры эпилептического припадков с учетом трансформации пароксизмов ЭЭГ производили в предоперационном периоде, электрокортикографию (ЭКоГ) и субкортикографию (СубКоГ)- в интраоперационном.

Изучение отдаленных результатов хирургического лечения эпилепсии показало что, у 82% больных были получены положительные результаты, из них ремиссия припадков наблюдалась в 52% случаях, снижение частоты припадков более чем в 32% и без эффекта в 16%. Таблица №2. [7].

Таблица 2 - Степень выраженности расстройств кратковременной слухоречевой памяти при эпилептических очагах в левой или правой височной долях до и после операции ($M \pm m$), балл

Локализация височного эпилептического Очага	Период исследования	Тест				
		Запоминание серий слогов	Запоминание серий слов	Запоминание серий слов и слогов в интерференции	Сравнение серий слогов	Суммарная оценка слухоречевой памяти
Левая	До операции	$1,8 \pm 0,6$	$2,0 \pm 0,7$	$2,5 \pm 0,8$	$1,3 \pm 0,7$	7,6
	После операции	$2,0 \pm 0,8$	$2,1 \pm 0,7$	$2,6 \pm 0,9$	$1,4 \pm 0,7$	8,1
Правая	До операции	$0,8 \pm 0,6$	$0,9 \pm 0,6$	$1,3 \pm 0,7$	$0,8 \pm 0,4$	3,8
	После операции	$0,6 \pm 0,3$	$0,4 \pm 0,4$	$0,5 \pm 0,4$	$0,2 \pm 0,3$	1,4

В отделении нейрохирургии Госпиталя Сант Жоан де Деу в Барселоне (Испания) впервые была проведена нейрохирургическая операция пациентке во время бодрствования (2017г.). В результате у пациентки прекратились приступы подростковой рефрактерной эпилепсии. Когда этой пациентке было всего три года, ей поставили **диагноз эпилепсия**, и, по мере её взросления, патология стала устойчивой к лекарственной терапии. Девушка **перенесла более 60 припадков за день**. Была проведена первая операция для **имплантации внутричерепных электродов**, через которые контролировалась деятельность мозга, и была определена область, в которой происходили припадки, чтобы определить, можно ли ее удалить. После первой операции, многочисленных тестов и изучения случая разными специалистами, врачи пришли к заключению- **хирургическое вмешательство**.

Хирургическая операция заключается в устранении **очага эпилепсии**, который в этом случае был расположен в области, которая регулирует речь. Чтобы убедиться, что когнитивная активность не была затронута, необходимо было проводить операцию во время бодрствования пациентки и контролировать ее мозговую активность во время нейростимуляции, - это комплексное решение, которое потребовало от пациентки быть в сознании и сотрудничать во время проведения **хирургического вмешательства**. Это первый случай, когда в **больнице Сант Жоан де Деу** была прооперирована **пациентка детского возраста, которая бодрствовала во время нейрохирургии**, чтобы проверить в реальном времени, что мозговая активность не нарушена во время удаления пораженных участков.

Нейрохирургическая операция была проведена в октябре 2017 года. Нейрохирурги провели операцию, в которой одновременно участвовали 15 человек. Использование электродов в операционной позволяет идентифицировать первичный очаг эпилепсии, но, чтобы убедиться, что сложная и ассоциативная деятельность мозга не была повреждена, пациентке было необходимо читать или говорить с врачами в момент проведения операции. Пациентка находилась под местной анестезией. В то время, как пациентка выполняла указанную деятельность, нейрофизиолог проводила стимуляцию области вмешательства с помощью электродной указки, нейропсихолог тестировал пациентку, чтобы определить наличие или отсутствие нарушений функций речи и/или чтения. Если наблюдалось нарушение, нейрохирурги исключали данный участок и искали другой путь для вмешательства.[8]

Заключение: Медикаментозная терапия остается основным методом лечения эпилепсии, однако у некоторых пациентов сохраняются приступы, несмотря на проводимую терапию. Хирургическое вмешательство является эффективным и безопасным методом лечения фармакорезистентной

форм эпилепсии как у взрослых, так и детей с низким риском развития послеоперационных осложнений. При этом отсутствие приступов после операции является прогностически наиболее информативным фактором улучшения качества жизни и психосоциальной адаптации детей и взрослых. На сегодняшний день, в Казахстане хирургическим методом лечения при фармакорезистентной форм эпилепсии является: резекционные операции (темпоральная и экстратемпоральная резекции, гемисферэктомия) и стимуляционные операции (стимуляция блуждающего нерва).

Литература

- 1.«Комплексная диагностика и дифференцированное хирургическое лечение больных фармакорезистентной симптоматической лобно-долевой эпилепсией» Санкт-Петербург 2010.
- 2.Зенков Л.Р., Притыко А.Г. Фармакорезистентные эпилепсии: Руководство для врачей. Медпрессинформ, 2003. 208 с.
- 3.Петрухин А.С. Клиническая детская неврология. М.: Медицина, 2008. 1088 с.
- 4.Рябуха Н.П., Берснев В.П. Многоочаговая эпилепсия (этиопатогенез, клиника, диагностика и хирургическое лечение). СПб.: Изд-во ФГУ «РНХИ им. проф. А.Л.Поленова Росмедтехнологий», 2009. 216 с.
- 5.История развития хирургического лечения эпилепсии в РФ. В.В.Крылов, Е.И. Гусев, А.Б.Гехт, И.С. Трифонов, А.В. Лебедева, И.Л. Каймовский -Москва, Россия 2016г.
6. Менеджмент хирургического лечения эпилепсии у детей в РК, Акшулаков С.К., Ибатова С.С. Национальный центр нейрохирургии г. Астана, РК 2016г.
7. Нейропсихологические исследования в процессе хирургического лечения эпилепсии. Касумов В.Р., Куралбаев К.Б., Куралбаев А.К. 1.Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им А.Л. Поленова, г. Санкт-Петербург, Россия. 2. Казахский национальный медицинский университет им. С.А. Асфандиярова, г. Алматы, Казахстан. 3. Аулиатинский государственный университет, г. Тараз, Казахстан 2016г.
8. <https://www.sjdhospitalbarcelona.org/ru/nam-> SJD-Sant Jaan de Deu Barselona- hospital 2017г.

Түйін

Г.Б. Абасова, Г.А. Диханбаева, А.Ш. Шакен, С.С. Кыдыралиев, Г.К. Жайназарова,
Ж.З. Жанысбаев

Қ.А.Ясауи атындағы ХҚТУ, Шымкент, Қазақстан

ЭПИЛЕПСИЯНЫ ЕМДЕУДІҢ ХИРУРГИЯЛЫҚ ӘДІСТЕРІ ЖӘНЕ ОНЫҢ НӘТИЖЕСІ

Эпилепсия-бұл созылмалы неврологиялық ауру, ол ағзаның тырысу ұстамаларының кенеттен пайда болуына бейімділігін білдіреді. Бүкіл әлемде 50 миллионнан астам адам эпилепсиямен ауырады, жаһандық ауқымдағы ең кең таралған неврологиялық аурулардың бірі. Эпилепсиядан зардап шегетін адамдардың 80% - ы табысы төмен және орташа елдерде тұрады, олар өзін немесе баласын АЭП сатып ала алмайды. Бағалау бойынша эпилепсиямен ауыратын науқастардың 70% - да ауру ұстамаларын тиісті диагностика мен емдеуді қамтамасыз еткен жағдайда болдырмауға болады. Эпилепсияны хирургиялық түзету балалар мен ересектерде аурудың фармакорезистенттік түрлерін емдеудің тиімді әдісі ретінде кеңінен мойындалды және заманауи неврология мен нейрохирургияны дамытудағы өзекті және перспективалық бағыт болып табылады.

Кілт сөздер: Эпилепсия, хирургиялық емдеу әдістері, нәтижелері.

Summary

G.B. Abassova, G.A. Dikhanbaeva, A.Sh. Shaken, S.S. Kydyraliev, G.K. Zhainazarova,
Zh.Z. Zhanyasbaev

International Kazakh-Turkish University named after Kh.A. Yasavi, Shymkent, Kazakhstan

SURGICAL TREATMENTS FOR EPILEPSY AND ITS OUTCOMES

Epilepsy is a chronic neurological disease, manifested in the predisposition of the body to sudden onset of seizures. More than 50 million people worldwide suffer from epilepsy, one of the most common neurological diseases globally. Almost 80% of people with epilepsy live in low-and middle-income countries, they cannot provide for themselves or their child to buy AEP. An estimated 70% of patients with epilepsy seizures of the disease can be prevented, provided the proper diagnosis and treatment. Surgical correction of epilepsy is widely recognized as an effective method of treatment of pharmacoresistant forms of the disease in children and adults and is an important and promising direction in the development of modern neurology and neurosurgery.

Key words: Epilepsy, surgical treatments, outcomes.

**Секция: «СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИССЛЕДОВАНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ЛЕКАРСТВЕННОГО
РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ»**

**Подсекция: «ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ КАК ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
НАУКИ»**

МРНТИ 76.31.35

О.В. Салтыкова¹, Г.М. Родионова¹, Н.Н. Чадова²

¹ - ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

² - Федеральное бюджетное учреждение «Государственный институт лекарственных средств и
надлежащих практик» (ФБУ «ГИЛС и НП»), г. Москва, Россия

**ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОТРАВЛЕНИЙ
ПРЕГАБАЛИНОМ С ЛОРАЗЕПАМОМ**

Резюме

Анксиолитики являются наиболее широко применяемыми средствами коррекции тревожных состояний в медицинской практике. Прегабалин применяют как в монотерапии, так и в комбинациях с другими анксиолитиками, такими как лоразепам. Однако, наряду с положительным терапевтическим эффектом, эти препараты в определенных условиях (при передозировке, злоупотреблении, повышенной чувствительности организма) оказывают токсическое действие на организм человека. Отравления анксиолитиками занимают лидирующие позиции среди отравлений лекарственными препаратами. Отравления прегабалином и лоразепамом наиболее часто встречаются среди молодых людей 16 - 30 лет, которые принимают его для получения наркотического эффекта. Длительное применение прегабалина и лоразепама, вне зависимости от комбинирования их между собой, способно вызвать психологическую и физическую зависимости [1].

Ключевые слова: анксиолитики, прегабалин, лоразепам, тревожные расстройства

Цель исследования: Целью данной статьи является разработка способов изолирования и обнаружения прегабалина и лоразепама в моче пациентов при совместном присутствии.

Материалы и методы: Объектами исследования служили субстанция прегабалина «Sigma – Aldrich» (США) с чистотой 99,998% и таблетки «Лорафен» 2,5 мг от фирмы «Польфа Тархомин». Для создания рН образцов мочи использовали кислоту хлороводородную концентрированную (х.ч.) и 5 М калия гидроксид (28,054 г калия гидроксида (ч.д.а.) растворяли в 100 мл дистиллированной воды). Для контроля рН образцов мочи использовали универсальную индикаторную бумагу ПНД 50-975-84 (Чехия) и рН-метр «MettlerToledo» MP225 (Швейцария). В качестве экстрагентов при проведении пробоподготовки, а также при выборе подвижной фазы для метода ТСХ использовали следующие растворители: толуол (ч.д.а.), ацетон (х.ч.), изопропанол (х.ч.), циклогексан (ч.), хлороформ (х.ч.), 25% раствор аммиака, этанол 95%, ацетонитрил. В качестве дериватизирующего реактива использовали MSTFA (N-метил-N-триметилсилил-трифторацетамид) фирмы «Sigma» (США) и готовили «mix» (смесь 10 мг иодида аммония, 5 мл MSTFA и 30 мкл этилмеркаптана). Дозирование проб, рабочих растворов и реактивов осуществляли одноразовыми пластиковыми пипетками на 3 мл, либо дозаторами 23 пипеточными со сменными наконечниками на 5 – 100 мкл или на 100 – 1000 мкл [2].

Для подтверждения подлинности исследуемых образцов использовали инфракрасный спектрометр «Nicolet Avatar 330FT-IR» с типом детектора «DTGS». Методика: около 500 мг калия бромистого помещают в агатовую ступку. Тщательно измельчают. Затем к бромиду калия добавляют около 5 мг анализируемого образца, тщательно смешивают и растирают до исчезновения блеска кристаллов. Затем при помощи пресса формируют таблетку для снятия ИК-спектра.

Для УФ-спектрофотометрического метода готовили испытуемый раствор: навеску препарата (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, наливают 30 мл этилового спирта, растворяют, доводят объем раствора изопропиловым спиртом до метки и перемешивают (раствор А).

1 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, перемешивают и доводят объем до метки этиловым спиртом (раствор Б). Измеряют оптическую плотность в интервале длин волн от 200 до 360 нм (для лоразепама) и от 300 до 600 нм (для прегабалина) в кювете толщиной пропускающего слоя 10 мм относительно чистого растворителя. В качестве раствора сравнения используют этиловый спирт. Методика приготовления образца: точную навеску исследуемого образца помещают в мерную колбу, наливают рассчитанный объем этилового спирта, тщательно перемешивают и доводят объем до метки тем же растворителем. (раствор А). Раствор А объем в объемах наливаем в мерную колбу на 50 мл и доводим до метки этиловым спиртом.

Результаты и обсуждение: Одним из вариантов пробоподготовки была предложена методика относительно быстрой пробоподготовки образцов мочи для последующего газохроматографического анализа. Для прегабалина брали образец мочи объемом 1 мл центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об/мин. Далее 100 мкл образца мочи перенесли в виалу, упаривали досуха в токе инертного газа (гелия) при комнатной температуре. После этого к сухому остатку добавляли дериватизирующий агент «mixture» (смесь 10 мг иодида аммония, 5 мл MSTFA и 30 мкл этилмеркаптана) и выдерживали в термостате при температуре 80°C в течение 30 минут в герметично закрытой виале. После охлаждения добавили 50 мкл ацетонитрила, перенесли во вставку и анализировали. Для лоразепама была выбрана классическая жидкость-жидкостная экстракция из-за хорошей растворимости препарата в органических растворителях. 10 мл мочи подщелачивали NaOH до pH 10. Экстрагировали дважды хлороформом двойным объемом. Органический растворитель упаривали досуха в токе инертного газа (гелия) при комнатной температуре. Вследствие особенностей распределения и метаболизма производных 1,4-бензодиазепина, их определение целесообразно проводить по продуктам их гидролиза – аминокбензофенонам. Это позволяет определять общее количество препаратов в биологической жидкости.

Изолирование. К 10 мл анализируемой мочи добавляли 10 мл концентрированной HCl и нагревали в колбе с обратным холодильником на кипящей водяной бане в течение 1 часа. По окончании реакции гидролизат нейтрализовали насыщенным раствором NaOH, доводили pH до 8-10 и экстрагировали дважды хлороформом (10 мл x 2). Слой органического растворителя отделяли на делительной воронке, а затем в объединенных экстрактах упаривали органический растворитель досуха в токе инертного газа (гелия) при комнатной температуре. После этого к сухому остатку добавляли дериватизирующий агент «mixture» и термостатировали при температуре 80°C в течение 30 минут в герметично закрытой виале. После охлаждения добавили 50 мкл ацетонитрила, перенесли во вставку и анализировали. Данная методика пробоподготовки позволяет с помощью ГХ-МС обнаружить прегабалин и лоразепам непосредственно в самой моче, однако, в данном случае не предусмотрено процесса очистки от мочевины и других фоновых компонентов мочи.

Химико – токсикологическое исследование проводилось с помощью предварительного метода тонкослойной хроматографии и подтверждающего метода газовой хроматографии в сочетании с масс – спектрометрией [3,4]. На основании физико – химических свойств лоразепама и прегабалина из литературных источников были выбраны хроматографические параметры разделения и обнаружения токсикантов. В качестве подвижной фазы были исследованы четыре системы растворителей:

S1. Толуол- ацетон-этанол- аммиак (45:45:7:3)

S2. Изопропанол-ацетон-аммиак-вода (22:25:4:7)

S3. Циклогексан-толуол-ацетон (74:15:10)

S4. Хлороформ-ацетон (40:20)

Хроматографирование проводили на пластинках Sorbfill ПТСХ-АФ-В- УФ и Sorbfill ПТСХ-ПА(неподвижная фаза).

Таблица 1- Результаты хроматографирования прегабалина и лоразепама

Состав подвижной фазы	Соотношение растворителей	Значение Rf	
		прегабалин	лоразепам
Толуол – ацетон – этанол – 25% аммиак (S1)	45:45:7:3	0,64	0,4
Изопропанол – ацетон – 25% аммиак – вода (S2)	22:25:4:7	0,42	0,79
Циклогексан – толуол – ацетон (S3)	75:15:10	–	0,1
Хлороформ – ацетон (S4)	40:20	–	0,58

Представленные данные таблицы 1 свидетельствуют о том, что в найденных оптимальных условиях хроматографирования в используемых четырех системах растворителей значения Rf у

лоразепама находится в интервале 0,1–0,79, а у прегабалина – 0,51-0,64 Это позволяет использовать разработанные методики для обнаружения препаратов после изолирования из биологических объектов при проведении химико-токсикологического анализа.

Был изучен метод инфракрасной спектроскопии в средней области, так как в ближней ИК-области (10000-4000 см⁻¹, или 1-2,5 мкм), где расположены обертоны и составные частоты основных колебаний молекул полосы поглощения имеют интенсивность в 102-103 раз меньше, чем в средней ИК-области (4000-200 см⁻¹) [5,6].

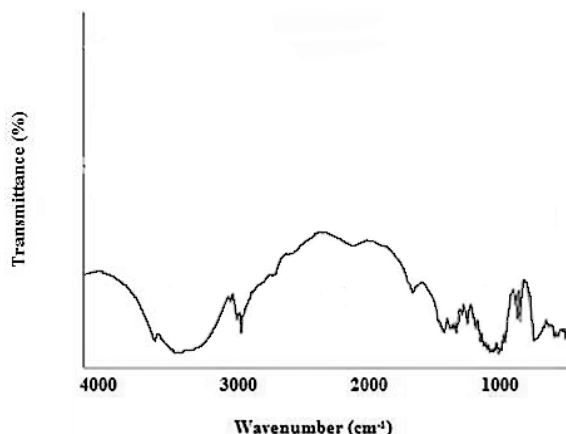


Рис. 1. ИК-спектр лоразепама в средней области

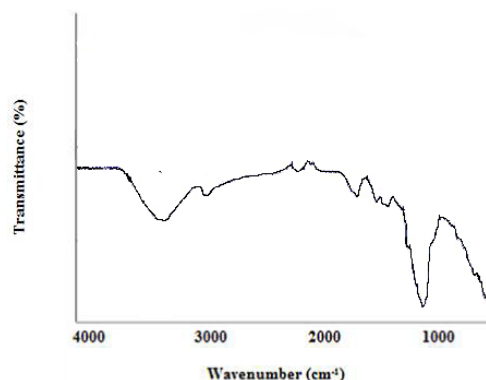


Рис. 2. ИК-спектр прегабалина в средней области

Согласно результатам исследования, большое количество характерных полос поглощения при использовании метода инфракрасной спектроскопии в средней области в анализе образцов позволяет дифференцировать их между собой, а также в общем анализе лекарственных средств.

При проведении судебно-химических и химико-токсикологических исследований эксперты обязаны использовать подтверждающие инструментальные методы согласно Приказу Минздравсоцразвития РФ № 346н от 12.05.2010 г. «Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации», к которым относится спектрофотометрия в УФ-области [7]. Измерение спектральных характеристик в УФ-области поглощения лоразепама в интервале 200-360 нм при концентрации 10 мкг/мл с интервалом сканирования 1 нм в кювете с толщиной слоя 1 см показало, что характерные спектры для лоразепама наблюдались от 232 нм, для прегабалина в интервале поглощения 300-600 нм наблюдались характерные спектры от 402нм.

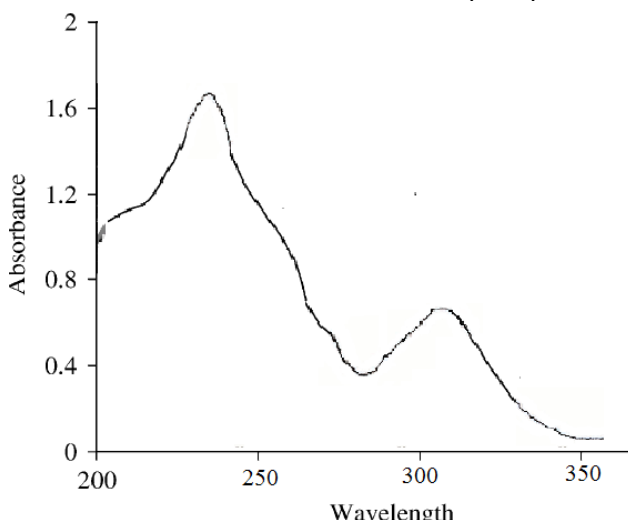


Рис. 3. Уф-спектр лоразепама

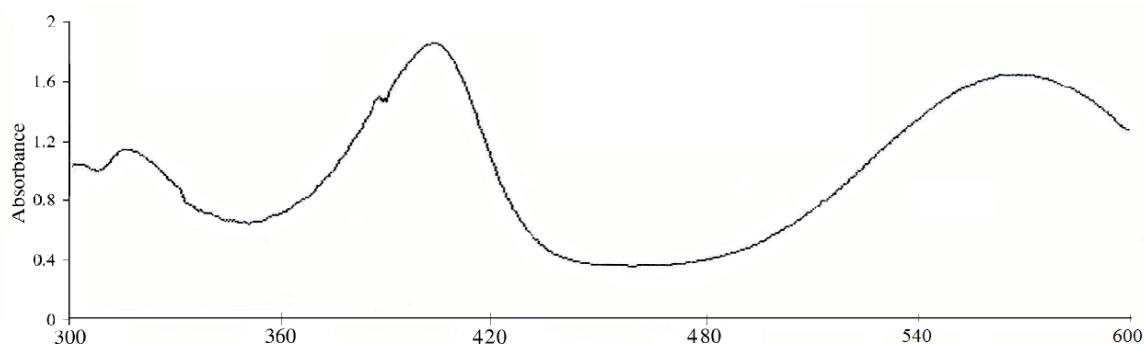


Рис. 4. УФ-спектр прегабалина

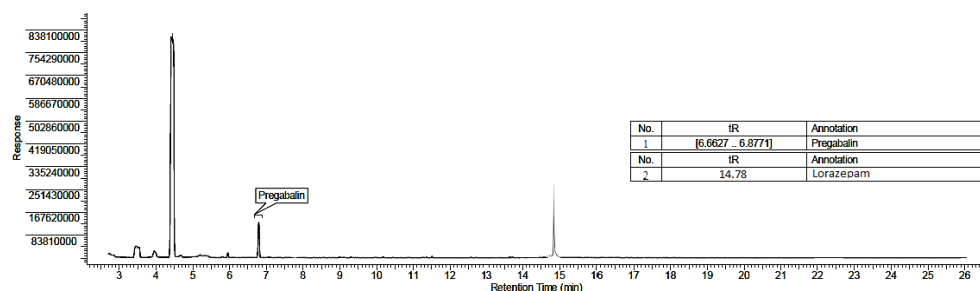


Рис. 5. ГХ-хроматограмма исследуемого образца мочи

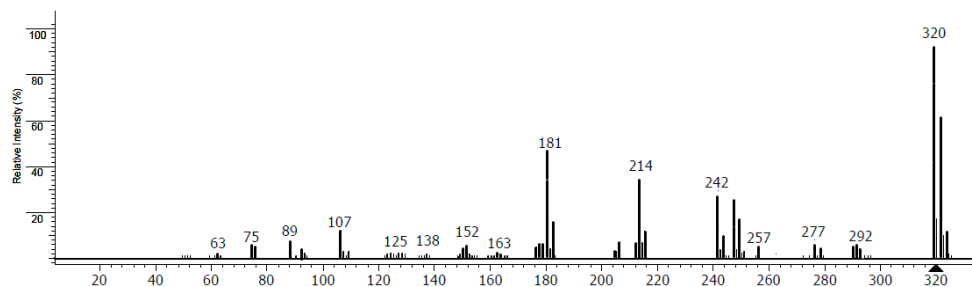


Рис. 6. Масс-спектр лоразепама

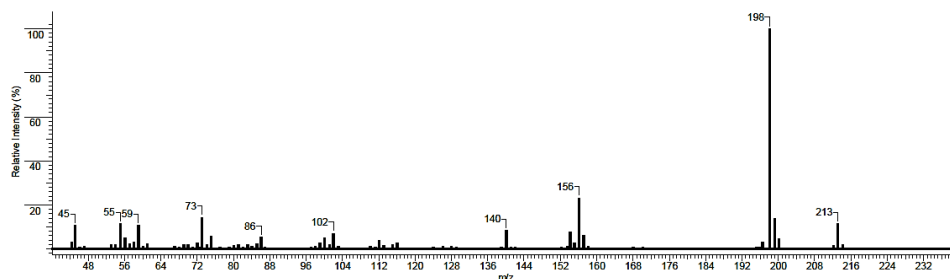


Рис. 7. Масс-спектр прегабалина

На рисунке №5 представлена типичная ГХ-хроматограмма и масс-спектры лоразепама и прегабалина, на рисунке №6 и №7 соответственно. Приведенные хроматограммы демонстрируют высокую степень разделения, а также точность проводимого исследования.

Выводы. Найдены оптимальные системы растворителей для хроматографирования, позволяющие разделить изучаемые вещества от эндогенных соединений в извлечениях, переходящих из биологического объекта. Выбрана методика идентификации прегабалина и лоразепама по характерным полосам поглощения при использовании метода инфракрасной спектроскопии в средней области. Были изучены спектральные характеристики препаратов при использовании метода УФ-

спектроскопии. Это позволило использовать данный метод для идентификации изучаемых соединений.

Литература

1. Сторожаков Я.А. Применение прегабалина при генерализованном тревожном расстройстве// Социальная и клиническая психиатрия, 2014. №1. С.57.
2. Wittchen H.U. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to society. *Depress Anxiety* 2002; 16: Suppl 4: 162-171.
3. Кристиан Г. Аналитическая химия: в 2 томах. Пер. с англ. - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009.
4. Харитонов Ю.Я. Аналитическая химия в 2-х томах. - М.: «Высшая школа» 2003.
5. British Pharmacopoeia (2007)
6. Luciana Petrone, Mariela Baldut, Silvina L. Bonafede, Laura D. Simionato, Adriana I. Development and Validation of a NonAqueous Titrimetric Assay for the Determination of Pregabalin in Bulk Drug // *Pharmaceutical Chemist Review*. Volume 1. 2015.
7. Приказ МЗ №346н от 12.05.2010 г. « Об утверждении порядка организации и производства судебно – медицинских экспертиз в государственных судебно – экспертных учреждениях РФ»

Түйін

О.В. Салтыкова¹, Г.М. Родионова¹, Н.Н. Чадова²

¹ - И.М. Сеченов атындағы бірінші МММУ (Сеченов университеті) жоғары кәсіптік білім беру федералды мемлекеттік автономды білім беру мекемесі, Мәскеу қ., Ресей

² - «Мемлекеттік дәрілік заттар және тиісті тәжірибе институты» федералдық бюджеттік мекемесі Мәскеу қ., Ресей

ПРЕГАБАЛИН ЖӘНЕ ЛОРАЗЕПАММЕН ӨТКІР УЛАНУДЫҢ ХИМИЯ-ТОКСИКОЛОГИЯЛЫҚ ТАЛДАУЫ

Анксиолитиктер медициналық тәжірибеде үрейлі жағдайларды түзетудің ең кең қолданылатын құралдары болып табылады. Прегабалин монотерапияда да, лоразепам сияқты басқа анксиолитиктермен комбинацияларда да қолданылады. Алайда, оң емдік әсермен қатар, бұл препараттар белгілі бір жағдайларда (артық дозалау, артық пайдалану, ағзаның жоғары сезімталдығы кезінде) адам ағзасына уытты әсер етеді. Анксиолитиктермен улану дәрілік препараттармен улану арасында жетекші орынға ие. Прегабалин және лоразепаммен улану көбінесе 16-30 жастағы жастар арасында кездеседі, олар оны есірткі әсерін алу үшін қабылдайды. Прегабалин мен лоразепамды ұзақ уақыт қолдану, олардың өзара біріктірілуіне қарамастан, психологиялық және физикалық тәуелділікті тудыруы мүмкін [1].

Кілт сөздер: анксиолитиктер, прегабалин, лоразепам, үрейлі жағдайлар

Summary

O.V. Saltykova¹, G.M. Rodionova¹, N.N. Chadova²

¹ - Federal state autonomous educational institution of higher professional education I. M. Sechenov first MSMU (Sechenov University), Moscow, Russia

² - Federal budgetary institution «State Institute of medicines and good practices», Moscow, Russia

CHEMICAL-TOXICOLOGICAL INVESTIGATION OF POISONINGS BY PREGABALIN WITH LORAZEPAM

Anxiolytics are the most widely used means of correction of anxiety in medical practice. Pregabalin is used both in monotherapy and in combination with other anxiolytics such as lorazepam. However, along with the positive therapeutic effect, these drugs in certain conditions (overdose, abuse, hypersensitivity) have a toxic effect on the human body. Anxiolytic poisoning occupies a leading position among drug poisoning. Poisoning with pregabalin and lorazepam is most common among young people 16-30 years old, who take it for narcotic effect. Long-term use of pregabalin and lorazepam, regardless of their combination with each other, can cause psychological and physical dependence [1].

Keywords: anxiolytics, pregabalin, lorazepam, anxiety disorders

МРНТИ 76.31.31

Т.А. Миррахимова

Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧИСЛОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ЖИДКОГО ЭКСТРАКТА CYNARA SCOLYMUS L.

Резюме

Определены числовые показатели и установлен химический состав основных действующих веществ жидкого экстракта артишока колючего (*Cynara scolymus* L.) выращиваемого в Узбекистане. Определение основных действующих веществ методом ВЭЖХ в экстракте показали высокое содержание хлорогеновой кислоты (5119,32 мкг/мл), цинарозида (2843,97 мкг/мл) и кофейной кислоты (344,26 мкг/мл). Сумма дубильных веществ в пересчете на танин определенная перманганатометрическим методом составило 2,36%.

Ключевые слова: *Cynara scolymus* L., жидкий экстракт, хлорогеновая кислота, биологически активные вещества, сухой остаток.

Химическая природа биологически активных веществ артишока колючего и их биологическая активность интенсивно изучается во многих странах мира. Экстракты и настойки на основе артишока используется в медицинской практике в лечении метаболического синдрома и диспепсии, как гепатопротектор, понижает уровень холестерина в сыворотке крови, они обладает спазмолитическими свойствами и противовоспалительной активностью, улучшает пищеварение. Препараты из артишока назначают пациентам с атеросклерозом.

Большинство фенольных соединений экстрактов артишока содержат хлорогеновую кислоту.

Целью исследования является определение числовых показателей и изучение некоторых биологически активных веществ жидкого экстракта артишока колючего выращиваемого в Узбекистане.

Экспериментальная часть. Для характеристики числовых показателей жидкого экстракта на основе артишока колючего нами определены следующие показатели как описание, pH, тяжелые металлы, сухой остаток, плотность, содержание спирта согласно методикам ГФ [2].

Определение тяжелых металлов проводили для 1 мл препарата (табл.1).

Таблица 1 - Числовые показатели жидкого экстракта артишока колючего

№	Определяемые показатели	Полученные результаты
1	Описание	Жидкость коричневого цвета с характерным запахом и горьковатым вкусом
2	pH	5,14
3	Тяжелые металлы	Соответствует требованиям ГФ
4	Сухой остаток, %	14,24
5	Плотность, г/см ³	1,076
6	Содержание спирта, %	23,86

Количественное содержание некоторых биологически активных веществ (БАВ) в жидком экстракте разбавленным этиловым спиртом (v/v, 1:10) изучали методом обращено - фазной ВЭЖХ на приборе Agilent Technologies 1100 серии укомплектованного дегазатором G1379A, 4-х градиентным насосом 1311A и детектором VWD G1314. Колонка Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 (4,6x250 мм), предколонка 2,1x12,5 мм, размером частиц 5 мкм, подвижная фаза: раствор А- 10% ацетонитрил в 0,1% фосфорной кислоте (pH 2,2), раствор В- 50% ацетонитрила в 0,1% фосфорной кислоте (pH 2,2). Разделение проводили используя линейный градиент концентрации раствора В от 0 до 100% в течение 25мин. Скорость потока 1 мл/мин, температура колонки комнатная (20°C), давление в стартовых условиях градиента не более 100 бар, детектирование пиков проводили при УФ 300 нм. Объем инъекции на колонку - 10 µl [3].

Таблица 3 - Количественный состав некоторых биологически активных веществ жидкого экстракта артишока колючего, установленный методом ВЭЖХ

№	Идентифицированные вещества	Время удерживания, мин	Площадь пика, mAU*s	Содержание веществ, мкг/мл
1	Хлорогеновая кислота	7,452	66181,08	5119,32
2	Рибофлавин	8,615	741,41	192,27
3	Кофейная кислота	9,226	15647,42	344,26
4	Рутин	10,228	559,15	81,21
5	Цинарозид	11,112	24740,00	2843,97
6	Скутеларин	12,108	2283,97	153,18
7	Салициловая кислота	16,665	2598,46	303,91
8	Лютеолин	16,750	444,22	22,43
9	Кверцетин	17,111	381,11	31,57
10	Коричная кислота	19,048	1887,93	55,09

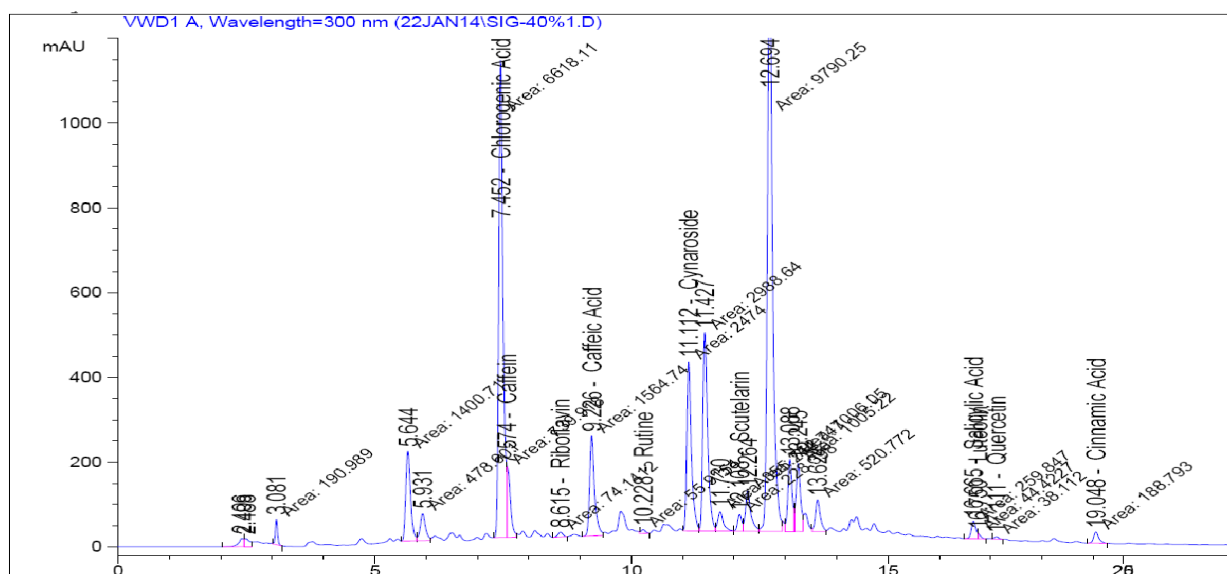


Рисунок 1 - Хроматограмма жидкого экстракта артишока

Таблица 4 - Количественный состав дубильных веществ жидкого экстракта артишока колючего

№	Количество найденных веществ, %	Метрологические характеристики
1	2,33	$\bar{X} = 2,36$ $S = 0,02397$ $S_{\bar{x}} = 0,01071$ $\Delta \bar{X} = 0,06160$ $\Delta \bar{X} = 0,02754$ $\varepsilon = 2,61$ $\varepsilon_{\bar{x}} = 1,16$
2	2,35	
3	2,36	
4	2,38	
5	2,39	

Приготовление стандартных образцов проводили следующим образом; точную навеску стандартных образцов растворяли в соответствующем растворителе. Затем из равных объемов (200 мкл) исходных растворов готовили стандартную смесь. Для проверки или уточнения калибровки использовали стандартные растворы, полученные разведением исходных. Полученные результаты по определению основных БАВ приведены ниже (табл. 3 и рис. 1).

Таким образом, результаты количественного определения некоторых БАВ в жидком экстракте артишока колючего показали высокое содержание хлорогеновой кислоты (5119,32 мкг/мл), цинарозида (2843,97 мкг/мл) и кофейной кислоты (344,26 мкг/мл).

Также нами определены дубильные вещества методом перманганатометрии согласно ГФ (табл. 4).

Как видно из полученных данных, содержание дубильных веществ в жидком экстракте составило 2,36%.

Выводы. Таким образом, определены числовые показатели и установлено количественное содержание основных групп биологически активных веществ жидкого водно-спиртового экстракта артишока колючего ВЭЖХ и титриметрическим методами анализа. По результатам количественного определения основных действующих веществ методом ВЭЖХ в экстракте показали высокое содержание хлорогеновой кислоты (5119,32 мкг/мл), цинарозида (2843,97 мкг/мл) и кофейной кислоты (344,26 мкг/мл). Сумма дубильных веществ в пересчете на танин определенная перманганатометрическим методом составило 2,36%.

Литература

1. Энциклопедия лекарственных растений: пер. /с испан., под ред. Жерара Шенюэ.- Испания: Ридерз Дайджест, 2004.- 351 с.
2. High Performance Liquid Chromatography in Phytochemical Analysis /edited by M.W. Hajnos, J. Sherma. - New York: Marcel Dekker, 2011. - 975 p.
3. Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. - 11 изд. - М.: Медицина, 1990. - Вып. 2. — 398 с.

Түйін

Т.А. Миррахимова

Ташкент фармацевтикалық институты, Ташкент қ., Өзбекстан Республикасы

CYNARA SCOLYMUS L СҰЙЫҚ СЫҒЫНДЫСЫНЫҢ КЕЙБІР БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ ЗАТТАРЫН АНЫҚТАУ ЖӘНЕ САНДЫҚ КӨРСЕТКІШТЕРДІ АНЫҚТАУ.

Өзбекстанда өсірілетін тікенді артишоктың (*Cynara Scolymus L*) сұйық сығындысының негізгі әсер ететін заттарының сандық көрсеткіштері анықталды және химиялық құрамы белгіленді. Экстрактіндегі негізгі әсер етуші заттар ЖЭСХ әдісімен анықталды. Әдістемеге сай, хлороген қышқылы (5119,32 мкг/мл), цинарозид (2843,97 мкг/мл) және кофе қышқылының (344,26 мкг/мл) жоғары мөлшерде екені байқалды. Перманганатометриялық әдіспен танинге есептегенде илік заттарының сомасы 2,36% құрады.

Кілт сөздер: *Cynara scolymus L.*, сұйық сығынды, хлороген қышқылы, биологиялық белсенді заттар, құрғақ қалдық.

Summary

T.A. Mirrahimova

Tashkent pharmaceutical institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

DEFINITION OF NUMERICAL INDICATORS AND STUDYING OF SOME BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF LIQUID EXTRACT OF CYNARA SCOLYMUS L.

Numerical indicators are defined and the chemical compound of the basic operating substances of a liquid extract of an artichoke prickly (*Cynara scolymus L.*) grown up in Uzbekistan. Definition of the basic operating substances by method HELCh in an extract have shown the high maintenance chlorogenic acids (5119,32 mkg/ml), cinarozid (2843,97 mkg/ml) and coffee acid (344,26 mkg/ml). The sum of tannins of recalculation on tannin defined has made 2,36 %.

Keywords: *Cynara scolymus L.*, a liquid extract, chlorogenic acid, biologically active substances, the dry rest.

МРНТИ 76.31.31

З.А. Зупарова, Н.К. Олимов

Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ЧИСЛОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРАВЫ ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ ВЫРАЩИВАЕМОЙ В УЗБЕКИСТАНЕ

Резюме

Определены такие числовые показатели эхинацеи пурпурной выращиваемой в Узбекистане, как влажность и зольность лекарственно-растительного сырья. По результатам исследований влажность высушенного сырья составило 9,13% и зольность составило 0,15%. Полученные результаты будут использованы при стандартизации сырья эхинацеи пурпурной.

Ключевые слова: эхинацея пурпурная, влажность, зольность, стандартизация, сырьё.

Лечебные свойства эхинацеи пурпурной обусловлены уникальным химическим составом всех частей растения. Эхинацея богата эфирным маслом, антиоксидантами, незаменимыми органическими кислотами, в ее составе есть витамины А, С и Е. Кроме витаминов, в листьях, цветах и корнях эхинацеи пурпурной есть и микроэлементы. Это железо, кальций, селен, кремний. Такой состав микроэлементов дает возможность препаратам из эхинацеи участвовать в кроветворении, формировании костей, зубов и ногтевых пластин, а также волос [1,2]. А микроэлемент селен сегодня включается практически во все биологически активные добавки (БАД) как мощный антиоксидант. Вместе с витаминами С и Е селен связывает свободные радикалы и выводит их из организма. Благодаря этому предупреждается раннее старение клеток, а также развитие злокачественных новообразований. Такой витаминно-минеральный состав эхинацеи пурпурной обуславливает ее противовоспалительные, противоаллергические, противомикробные свойства. Полисахариды, в больших количествах содержащиеся в корнях эхинацеи пурпурной обладают иммуностимулирующим свойством, активизируют выработку интерферонов и помогают поврежденным тканям быстрее восстанавливаться. По данным ученых, прием препаратов изготовленных из эхинацеи пурпурной, в среднем на пятьдесят процентов увеличивает количество лейкоцитов в крови. Вместе с этим увеличивается активность защитных свойств печени.

В фармакологии используются все части пурпурной эхинацеи начиная от её листочков, стебля, листьев и, заканчивая корнем и соцветиями [1]. Обусловлено это тем, что данное растение широко используется в фармакологии в качестве лечебного средства, которое обладает уникальными лечебными свойствами. Лечебный эффект достигается благодаря присутствию в составе растения множества полезных элементов.

Целью данного исследования является изучения некоторых числовых показателей травы эхинацеи пурпурной выращиваемой в Узбекистане.

Экспериментальная часть. Анализ проводили рекомендованным методом [3] в двукратной повторности. В работе использованы аналитические весы, сушильный шкаф, эксикатор. Лабораторную пробу травы после тщательного перемешивания рассыпали тонким слоем на доске и из разных мест отбирали около 5 г травы на каждое определение. Каждую пробу травы брали отдельными составными частями из разных мест образца в 3-4 приема. Отобранные образцы осторожно дробили в ступке, затем переносили в предварительно высушенные и взвешенные бюксы и, закрыв крышками, взвешивали на аналитических весах. Высушивание проб травы производили в сушильном шкафу при 100-105°C в течение 4-х часов. По истечении указанного времени бюксы с навесками быстро вынимали из шкафа, закрывали крышками и помещали в эксикатор на 10-15 мин. Охлажденные и взвешенные бюксы снова помещали в сушильный шкаф на 30 мин, затем вынимали, охлаждали и взвешивали. Так повторяли до достижения постоянного веса.

Постоянный вес считался достигнутым в том случае, когда разница между взвешиваниями не превышала 0.001 г.

Влажность травы в % (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{(P_1 - P_2) \cdot 100}{P},$$

где P₁- вес высушенного сырья до высушивания, г;

P₂ - вес высушенного сырья после высушивания, г;

P - навеска сырья, г.

За окончательный результат принимали среднее из двух параллельных определений. Расхождения между параллельными определениями не превышало 0,3%. Полученные результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Результаты определение влажности высушенного сырья эхинацеи пурпурной

№	Вес бюкса, г	Вес бюкса с исходной навеской, г	Навеска, г	Результаты взвешивания после сушки	Сухое вещество, %	Среднее значение, %
Опыт 1	14,068	15,158	1,104	15,058	9,05	9,13
Опыт 2	15,876	16,918	1,053	16,821	9,2	

Определение зольности проводили путем сжигания навески в муфеле при температуре 600-800°C, в течении 2-3 часов, до исчезновения наличия в золе органических веществ, в виде черных частиц. Содержание золы определяли по разности между массой тигля до и после прокаливании в муфеле, выраженной в процентах к исходной навеске, по формуле:

$$Z = M_1 - M_2 * 100 / N,$$

Где M_1 - масса тигля с навеской до высушивания, г;

M_2 - масса тигля с навеской после высушивания, г;

N- масса навески, г.

Полученные результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2 - Результаты определение зольности высушенного сырья эхинацеи пурпурной

№ Тигля	Вес тигля, г	Вес тигля с исходной навеской, г	Навеска, г	Результаты взвешивания после сжигания, г	Вес золы, г	Среднее значение, %	Зола, %
Опыт 1	16,903	18,290	1,387	17,117	0,15	0,15	0,15
Опыт 2	16,869	18,122	1,253	17,066	0,15		0,15

Выводы. Изучены такие числовые показатели эхинацеи пурпурной выращиваемой в Узбекистане, как влажность и зольность сырья. По результатам влажность высушенного сырья составило 9,13% и зольность составило 0,15%.

Литература

1. Лучник А.Н. "Энциклопедия декоративных растений умеренной зоны" М.: Институт технологических исследований, 1997. - 464 с
2. Вакуленко В.В., Е.Н.Зайцева, Т.М.Клеверская и др.; Сост. Н.П.Николаенко. "Справочник цветовода" - 2-е изд. - М.: Колос, 1997. - 446 с
3. Ермаков А.И., Арасимович В.В. 1982. В кн.: Методы биохимического исследования растений. М. с. 430.

Түйін

З.А. Зупарова, Н.К. Олимов

Ташкент фармацевтикалық институты, Ташкент қ., Өзбекстан Республикасы

ӨЗБЕКСТАН АУМАҒЫНДА ӨСЕТІН ЭХИНАЦЕЯ ШӨПТЕРІНІҢ КЕЙБІР САНДЫҚ КӨРСЕТКІШТЕРІН ЗЕРТТЕУ

Өзбекстан аумағында өсірілетін эхинацея дәрілік өсімдік шикізатының ылғалдылығы мен жалпы күлі сияқты сандық көрсеткіштері анықталды. Зерттеу нәтижелері бойынша кептірілген шикізаттың ылғалдылығы 9,13% құрады және жалпы күлі 0,15% құрады. Алынған нәтижелер қызыл күрең эхинацея шикізатын стандарттау кезінде пайдаланылады.

Кілт сөздер: қызыл күрең эхинацея, ылғалдылық, жалпы күл, стандарттау, шикізат.

Summary

Z.A. Zuparova, N.K. Olimov

Tashkent pharmaceutical institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

STUDYING OF SOME NUMERICAL INDICATORS OF GRASS ECHINACEA PURPLE GROWN UP IN UZBEKISTAN

Such numerical indicators echinacea purple grown up in Uzbekistan, as humidity and ashes of medicinal vegetative raw materials are defined. By results of researches humidity of the dried up raw materials was made by 9,13 % and зольность has made 0,15 %. The received results will be used at raw materials standardization echinacea by the purple.

Keywords: echinacea purple, humidity, ashes, standardization, raw materials.

МРНТИ 76.31.35

Н.Б. Саидкаримова

Ташкентский фармацевтический институт, Ташкент, Республика Узбекистан

НОВЫЙ ПОДХОД К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ПОДЛИННОСТИ ХЛОРАМФЕНИКОЛА В МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

Резюме

Хлорамфеникол является антибиотиком широкого спектра действия, обладающим высокой активностью в отношении группы кишечных бактерий. Совершенствование аналитических методов исследований хлорамфеникола является одной из наиболее актуальных задач, стоящих перед фармацевтами. В результате проведенных исследований методом Рамановской спектроскопии разработан метод определения хлорамфеникола в мягкой лекарственной форме.

Ключевые слова: Рамановская спектроскопия, хлорамфеникол, синтамицин, линимент, колебание

Хлорамфеникол (синтамицин) (ХФ) - антибиотик широкого спектра действия, активный против грамположительных и грамотрицательных бактерий, который был выделен из *Streptomyces venezuelae* в 1947 году. Его структура была выяснена в 1949 году, и он стал первым антибиотиком, который был синтезирован химическими методами [1]. Известно, среди ряда веществ, которые могут контаминировать продовольственное сырье и пищевые продукты, важное место занимают ветеринарные препараты, используемые как для лечения, так и в качестве стимуляторов роста животных. Наиболее сильнодействующими лекарственными препаратами, используемыми в ветеринарной практике, являются антибиотики. Кроме того, наличие этих антибиотиков может затруднить бактериологические исследования качества продуктов животного происхождения.

В настоящее время для определения ХФ используются ряд методов анализа, такие как спектрофотометрический, высокoeffективная жидкостная хроматография [2-3], объемные и микробиологические методы.

Существующие методы анализа недостаточно специфичны и воспроизводимы, а также не дают возможность обнаружить остаток ХФ. При производстве лекарственных препаратов важно использование методик анализа, которые отличаются своей экспрессивностью и воспроизводимостью. Применение таких методов анализа для определения остатков ХФ в пищевых продуктах животного происхождения обеспечит безопасность потребителей [4]. На сегодняшний день ХФ применяются в виде линимента синтамицина, при гнойных ранах и ожогах, копытной гнили у овец.

Цель исследования. Использование Рамановской спектроскопии для определения ХФ в линименте синтамицина и внедрение его в практику контрольно-аналитических лаборатории фармацевтического производства.

Материалы и методы исследования. В качестве объектов анализа были выбраны линимент синтамицина, которого активным фармацевтическим ингредиентом является хлорамфениколом, и его стандартный образец.

Анализы проводились на приборе Рамановского спектрометра фирмы "Enhanced Spectroscopy", марки "R-532". Параметры прибора: спектральный диапазон от 100 до 6000 см^{-1} , спектральное разрешение 5-8 см^{-1} , входная щель 20-30 мкм, голографическая дифракционная решетка 1800 линий/мм, а также одномодовый лазер мощностью 30 МВт с длиной волны 532 нм.

Результаты и их обсуждение. Были проведены анализа линимента синтамицина, стандартного образца ХФ, а также основы линимента - масло касторового. В результате проведенных работ были получены спектры комбинационного рассеяния света исследуемых образцов, которые представлены на рисунках 1-3. Из рисунка 1 видно, характерные пики хлорамфеникола расположены на 1105, 1346, 1597 см^{-1} в спектре комбинационного рассеяния. Наличие связи ν C-N может быть продемонстрировано колебаниями при относительно высоких интенсивностях на 1105 см^{-1} . Видно, что ν -NO₂ _{sym} находится на уровне 1346 см^{-1} , а ν -C(O)NH- функциональная группа на уровне 1598 см^{-1} .

Кроме того, также можно видеть, в Рамановском спектре соединения отметили полосу комбинационного рассеяния при 1683 см^{-1} характерную для ν C=O связи. Бензольный фрагмент представлен полосами деформационных колебаний C-H связи при 1244 см^{-1} и валентных колебаний при 3003 см^{-1} . Рамановская полоса при 754 см^{-1} подтвердилось наличием валентных колебаний связи ν C-Cl, а в области 843 см^{-1} на уровне связи ν N-O.

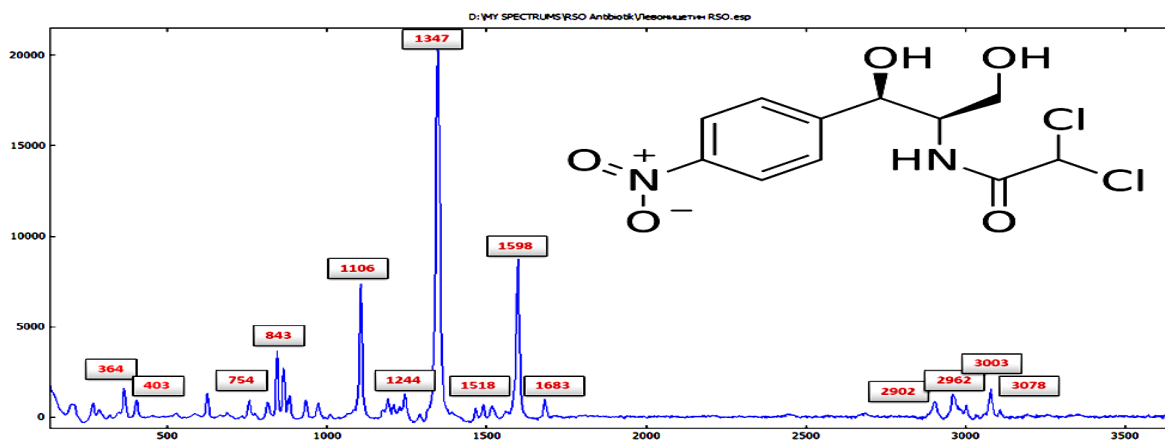


Рисунок 1. Рамановский спектр стандартного образца хлорамфеникола

Точно такие пики были обнаружены в линименте синтамицина (Рис.2). Было выявлено, что касторовое масло не влияет на результаты определения ХФ в линименте.

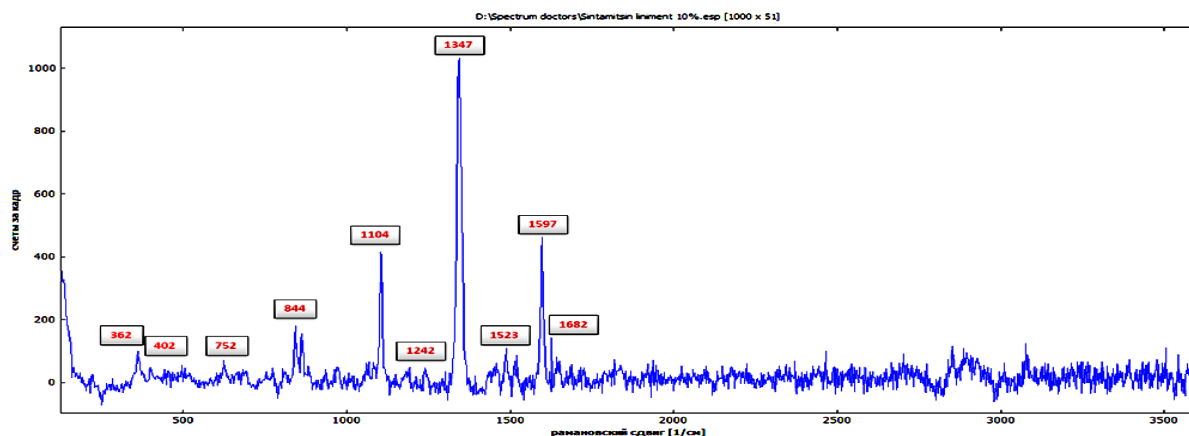


Рисунок 2. Рамановский спектр линимента синтамицина

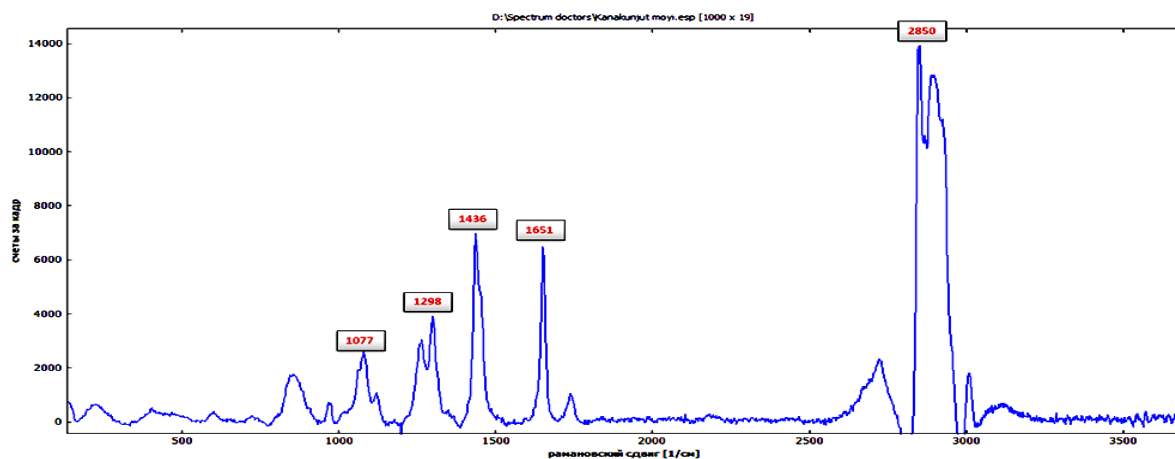


Рисунок 3. Рамановский спектр касторового масла

Мягкие лекарственные формы были проанализированы с помощью спектроскопии комбинационного рассеяния. Результаты исследований показали, что в спектрах Рамана образца препарата линимента синтамицина интенсивность валентных колебаний рассеяния света С-О- карбонильной и амидной групп значительно уменьшилась [4]. При этом колебания высокочастотных длин волн на уровне 3000 см⁻¹ не обнаружены.

Вывод: Впервые с помощью Рамановской спектроскопии были проанализированы мягкие лекарственные формы. Получен и проанализирован спектр комбинационного рассеяния линимента синтамицина, согласно которому характерные пики соответствуют функциональным группам в структуре хлорамфеникола. Данное исследование показывает, что Рамановский спектр линимента аналогичен стандартному образцу.

Литература

1. Emilio Meaurio, Eva Sanchez-Rexach, Amaia Butron, Jose-Ramon Sarasua. The conformation of chloramphenicol in the ordered and disordered phases// Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy 211 (2019). -383–392 p. www.elsevier.com/locate/saa.
2. ГУ НИИ питания РАМН (В.А.Тутельян, С.А.Хотимченко, С.А.Шевелева, В.К.Кирничная, Т.В.Киселева, Н.Г.Орлова, Н.Р.Ефимочкина, Н.В.Барбер), Московским государственным университетом им. М.В.Ломоносова (А.М.Егоров, А.Ю.Колосова, Ж.В.Самсонова). МУК 4.1.1912-04 Определение остаточных количеств левомицетина (Хлорамфеникола, Хлормецитина) в продуктах животного происхождения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и иммуоферментного анализа. Дата введения 2004-05-01.
3. Т.С.Уланова, Т.Д. Карнажицкая, Е.О. Пшеничникова, Э.А. Нахиева. Разработка методики определения хлорамфеникола в мясных продуктах// Анализ риска здоровью. № 4. 2013 г. с. 82-90
4. Wei Ji, Weirong Yao. Rapid surface enhanced Raman scattering detection method for chloramphenicol residues// Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy 144 (2015). -125–130 p. www.elsevier.com/locate/saa.

Түйін

Н.Б. Саидкаримова

Ташкент фармацевтикалық институты, Ташкент қаласы, Өзбекстан Республикасы

ЖҰМСАҚ ДӘРІЛІК ТҮРДЕГІ ХЛОРАМФЕНИКОЛДЫҢ ТҮПНҰСҚАЛЫҒЫН АНЫҚТАУДЫҢ ЖАҢА ТӘСІЛІ

Хлорамфеникол - ішек бактерияларының тобына қарсы жоғары белсенділігі бар кең спектрлі антибиотик. Хлорамфениколнің аналитикалық зерттеу әдістерін жетілдіру фармацевтер алдында тұрған ең өзекті мәселелердің бірі болып табылады. Раман спектроскопия әдісімен жүргізілген зерттеулер нәтижесінде жұмсақ доза түрінде хлорамфениколді анықтау әдісі жасалды.

Кілт сөздер: Раман спектроскопиясы, хлорамфеникол, синтамицин, линимент, тербеліс

Summary

N.B. Saidkarimova

Tashkent pharmaceutical institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

A NEW APPROACH TO THE DETERMINATION OF THE AUTHENTICITY OF CHLORAMPHENICOL IN SEMI-SOLID DRUG FORM

Chloramphenicol is a broad-spectrum antibiotic with high activity against a group of intestinal bacteria. The improvement of methods for analyzing chloramphenicol is one of the most actual task, which is facing pharmacists. As a result of the research, the method of determining the semi-solid drug form of chloramphenicol by Raman spectroscopy has been developed.

Key words: Raman spectroscopy, chloramphenicol, syntamycin, liniment, vibration

МРНТИ 31.19.29

А.М. Суханова^{1,2}, И.Б. Перова², В.И. Гегечкори¹, Г.М. Родионова¹, К.И. Эллер²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», г. Москва, Российская Федерация

АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СИБУТРАМИНА В СОСТАВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ СИБУТРАМИНА В БАД К ПИЩЕ АНОРЕКСИГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

Резюме

Актуальной проблемой на сегодняшний день является проблема недекларируемого добавления сильнодействующего анорексигенного препарата сибутрамина к биологически активным добавкам (БАД) к пище, который входит в Перечень сильнодействующих и ядовитых веществ. На данный момент в Российской Федерации отсутствует нормативная документация для определения подлинности как субстанции сибутрамина, так и определения возможности фальсифицированных сибутрамином БАД к пище. Целью настоящей работы является анализ зарубежной литературы для получения необходимой информации для последующей разработки методик анализа сибутрамина в лекарственных препаратах и БАД к пище.

Ключевые слова: сибутрамин, ожирение, анорексигенный препарат, биологически активные добавки (БАД) к пище, аналитические методики.

На сегодняшний день проблема избыточного веса и ожирения становится все более обсуждаемой в обществе [1]. Зачастую, в связи с нехваткой времени и, как правило, сидячим образом жизни, население гонится за легкими способами похудения, такими как прием лекарственных препаратов для похудения. На фармацевтическом рынке наиболее эффективным среди лекарственных средств для похудения является препарат сибутрамин, который отпускается по рецепту, что усложняет доступность потребления населением. В связи с этим население общество прибегает к потреблению БАД к пище анорексигенного действия. Однако существует и обсуждается проблема фальсификации пищевых добавок для достижения заявленной эффективности от приема БАД к пище [2,3]. Данная проблема является серьезной и требует особого внимания, поскольку сибутрамин входит в Перечень сильнодействующих и ядовитых веществ и вызывает широкий спектр побочных эффектов: головную боль, боль в груди, тахикардию, вазодилатацию, сердцебиение, анорексию, беспокойство, бессонницу, инсульт [4].

Цель исследования. Провести анализ зарубежной литературы об аналитических методиках идентификации анорексигенного препарата сибутрамина и его количественного определения в лекарственных препаратах и БАД к пище для дальнейшей разработки аналитических методик на территории Российской Федерации.

Материалы и методы. Источники литературы, используемые во время выполнения исследования.

Результаты и обсуждение. По химической структуре сибутрамин имеет сходство с амфетамином и представляет собой – (±) – 1 – (4 – хлорфенил) – N,N – диметил – альфа – (2-метилпропил) циклобутанметанамин (в виде гидрохлорида) (рисунок 1).

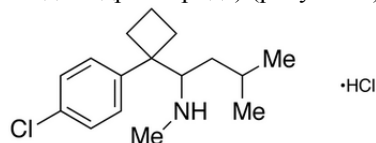


Рисунок 1. Сибутрамин (Sibutramine)

Наиболее простыми способами определения сибутрамина являются спектральные методы, а именно УФ (ультрафиолетовая) - и ИК (инфракрасная) - спектрофотометрия [5,6,7]. Как правило, используемая длина варьируется от 220 нм до 224 нм. Стоит отметить, что аналитическая длина волны в методе обращено-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)

составляет 224 нм при использовании УФ детектора. Для подтверждения исследуемого соединения применяют MS-детектор, способный давать точную информацию о качественном составе пробы. Детектируемое отношение массы к заряду составляет m/z 280. Благодаря своей простоте, точности и доступности ВЭЖХ можно широко использовать в качестве рутинного метода идентификации сибутрамина [9,10,11]. Среди хроматографических методов наименее распространен метод газовой хроматографии (ГХ). Как правило, для данного метода используют MS – детектор с предварительной дериватизацией тетраметилсилианом, смесью йодметана и ацетона, а также N-метил-N-триметилсилил-трифторацетамидом, йодидом аммония. Данный метод обладает такими преимуществами как простота использования растворителя, высокая точность и селективность, однако метод требует предварительной дериватизации, что усложняет его использование в лабораторных условиях [12].

Наименее доступным для отечественных лабораторий является метод капиллярного электрофореза, который позволяет определить энантиомеры сибутрамина, применяя дериватизацию. Данный метод имеет ряд недостатков, таких как подготовка прибора к анализу, а также растворение в дистиллированной воде, однако сибутрамин является солью, поэтому данный растворитель подходит для лекарственного препарата. Стоит отметить, что анализ проводят в кислой среде фосфатного буфера, используя циклодекстрин, додецилсульфат для образования энантиомеров [13,14,15]. Неселективным методом определения сибутрамина в БАД к пище является метод спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР), также метод не требует предварительной подготовки информации о структуре компонентов, содержащихся в пробе, что является главным преимуществом в скрининге анализируемого вещества или комплекса соединений. Метод позволяет изучить лекарственный препарат в целом, обеспечивая данными обо всей структуре [16,17,18].

Выводы. По результатам изучения источников зарубежной литературы можно сделать вывод о возможности использования физико-химических, а именно спектральных и хроматографических методов анализа сибутрамина в составе лекарственных средств, а также для определения нелегального добавления препарата к БАД к пище анорексигенного действия. На сегодняшний день в Российской Федерации разрабатываются методики определения сибутрамина для контроля качества субстанции, лекарственных препаратов, содержащих изучаемое сильнодействующее вещество, а также БАД к пище, что позволит уменьшить вероятность появления фальсификатов на фармацевтическом рынке.

Литература

1. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2018/en/, свободный.
2. Adulteration of Dietary Supplements by the Illegal Addition of Synthetic Drugs: A Review / T. Rocha, J. S. Amaral, M. Beatriz, P.P. Oliveira // Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. – 2016. – №15. – P. 43 – 62.
3. Tran K. Prescription drugs and dietary supplements for weight loss / K. Tran, K. Richards, R.E. Smith // Advanced in obesity, weight management and control. – 2015. – №3 (1). – P. 159 – 165.
4. Регистр лекарственных средств России [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/>, свободный.
5. Extractive spectrophotometric methods for determination of sibutramin hydrochloride in pharmaceutical formulation using some acidic triphenylmethane dyes / M. Chennaiah, T. Veeraiah, T. Kumar, G. Venkateshwarlu // International Journal of Chemical Sciences. – 2011. – № 9 (3). – P. 1451-1462.
6. UV spectrophotometric, derivative spectrophotometric and RP-HPLC-DAD determination of sibutramine / G. Kilicarslan, E. Imamoglu, A. Kucuk, A. Ozdemir // Reviews in Analytical Chemistry. – 2011. – №29. – P. 169-196.
7. Validation of an Analytical Method for Determination of Sibutramine Hydrochloride Monohydrate in Capsules by Uv-Vis Spectrophotometry / D. Maluf, P. Farago, S. Barreira et al. // Latin American Journal of Pharmacy. - 2007. - № 26. - P. 909–912.
8. Valarmathi R. Spectrophotometric Methods for the Determination of Sibutramine hydrochloride from capsules / R. Valarmathi // Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2003. – № 65. – P. 647 – 648.
9. Development and validation of an analytical method by RP-HPLC for quantification of sibutramine hydrochloride in pharmaceutical capsules / M. Chorilli, R. Bonfilio, R. da S. Chicarelli, H. Regina, R.N. Salgado // Analytical Methods. – 2011. – № 3. – P. 985 – 990.
10. Development and validation of a column high-performance liquid chromatographic method for determination of sibutramine in capsules / I.C. Diefenbach, M. Friedrich, M.R. Dos Santos, C.F. Bittencourt // J AOAC Int. – 2009. – № 92(1). – P. 148-151.

11. Simultaneous determination of sibutramine and N-Di-desmethylsibutramine in dietary supplements for weight control by HPLC-ESI-MS / Z. Huang, S. Xiao, D. Luo et al. // Journal of chromatographic science. 2008. – № 46. – P. 707 – 711.
12. Strano-Rossi S. Detection of sibutramine administration: a gas chromatography/mass spectrometry study of the main urinary metabolites / S. Strano-Rossi, C. Colamonicì, F. Botrè // Rapid Commun Mass Spectrom. – 2007. – № 21(2). – P. 79–88.
13. Enantiometric separation of sibutramine by capillary zone electrophoresis / G. Hancu, A. Hilochie, A-R. Vlad et al. // J. Braz. Chem. Soc. – 2016. – № 26. – P. 1116-1120.
14. Chiral Discrimination of Sibutramine Enantiomers by Capillary Electrophoresis and Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy / Y.J. Lee, S. Choi, J. Lee et al. // Arch. Pharm. Res. – 2012. – № 35 (4). – P. 671-681.
15. Detection of sibutramine and phenolphthalein in functional foods using capillary electrophoresis / D. Wang, R. Man, M. Shu et al. // Analytical Methods. – 2016. – № 8 (3). – P. 621 – 626.
16. Analysis of adulterated herbal medicines and dietary supplements marketed for weight loss by DOSY ¹H-NMR / J. Vaysse, S. Balayssac, V. Gilard et al. // Food Additives & Contaminants: Part A. – 2010. – № 27 (7). – P. 903-916.
17. Standardless ¹H NMR determination of pharmacologically active substances in dietary supplements and medicines that have been illegally traded over the Internet. / Y.B. Monakhova, T. Kuballa, S. Löbell-Behrends et al. // Drug Test. Anal. – 2013. – № 5. – P. 400-411.

Түйін

А.М. Суханова^{1,2}, И.Б. Перова², В.И. Гегечкори¹, Г.М. Родионова¹, К.И. Эллер²

¹ - И.М. Сеченов атындағы бірінші МММУ (Сеченов университеті) жоғары кәсіптік білім беру федералды мемлекеттік автономды білім беру мекемесі, Мәскеу қ., Ресей

² - «Тамақтану, биотехнология және тағам қауіпсіздігі Федералды зерттеу орталығы» федералдық мемлекеттік бюджеттік ғылым мекемесі, Мәскеу қ., Ресей

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТАР ҚҰРАМЫНДАҒЫ СИБУТРАМИНДІ АНЫҚТАУДЫҢ АНАЛИТИКАЛЫҚ ӘДІСТЕРІ. ӘДІСТЕМЕЛЕРДІ ТАҒАМДА ЖӘНЕ ББҚ-ДАҒЫ СИБУТРАМИННІҢ АНОРЕКСИГЕНДІК ӘСЕРІН АНЫҚТАУҒА ҚОЛДАНУ

Бүгінгі таңдағы өзекті мәселелердің бірі күшті анорексигендік әсер беретін күшті және уытты әсер ететін заттардың тізбесіне кіретін сибутрамин препаратының тағамға және биологиялық белсенді қоспаларға (ББҚ) декларацияланбаған түрде қосылуы мәселесі болып табылады. Қазіргі уақытта Ресей Федерациясында сибутрамин субстанциясының өзі екендігін анықтауға, сондай-ақ ББҚтардағы сибутраминнің мөлшерін анықтауға арналған нормативтік құжаттама жоқ. Осы жұмыстың мақсаты дәрілік препараттардағы сибутрамин және ББҚ-тарға талдау әдістемелерін әзірлеу үшін қажетті ақпарат алу үшін шетелдік әдебиетті талдау болып табылады.

Кілт сөздер: сибутрамин, семіздік, анорексигендік препарат, тағамға биологиялық белсенді қоспалар (ББҚ), аналитикалық әдістемелер

Summary

A.M. Sukhanova^{1,2}, I.B. Perova², V.I. Gegechkori¹, G.M. Rodionova¹, K.I. Eller²

¹ - Federal state autonomous educational institution of higher professional education I. M. Sechenov first MSMU (Sechenov University), Moscow, Russia

²-Federal state budgetary institution of science «Federal research center of nutrition, biotechnology and food safety», Moscow, Russia

ANALYTICAL METHODS FOR DETERMINING SIBUTRAMINE IN THE COMPOSITION OF DRUGS. THE USE OF METHODS FOR DETERMINING SIBUTRAMINE IN DIETARY SUPPLEMENTS ANOREXIGENIC ACTION

An urgent problem today is the problem of undeclared addition of a potent anorexigenic drug sibutramine to biologically active additives (BAA) to food, which is included in the List of potent and toxic substances. At the moment, in the Russian Federation there is no regulatory documentation to determine the authenticity of both the substance of sibutramine and to determine the possibility of adulterated dietary SUPPLEMENTS with sibutramine. The purpose of this work is to analyze foreign literature to obtain the necessary information for the subsequent development of methods for the analysis of sibutramine in medicines and dietary SUPPLEMENTS.

Key words: sibutramine, obesity, anorexigenic drug, biologically active additives (BAA) to food, analytical methods.

МРНТИ 76.09.29

В.А. Чернякова, А.С. Материенко, Ю.С. Маслий, В.А. Грудько
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК АНАЛИЗА ЛИДОКАИНА ГИДРОХЛОРИДА В СОСТАВЕ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ

Резюме

Была изучена возможность применения описанных методик идентификации лидокаина гидрохлорида в составе комбинированного стоматологического геля. Разработана и исследована методика спектрофотометрического количественного определения лидокаина гидрохлорида по образованию ассоциата с тропеолином 00 в составе многокомпонентного стоматологического геля. Статистические данные подтверждают точность определения и отсутствие систематической ошибки. Данные методики могут быть использованы при разработке аналитической документации на анализируемую лекарственную форму, а также для анализа субстанции в других многокомпонентных препаратах.

Ключевые слова: стоматологические гели, идентификация, количественное определение, спектрофотометрия, лидокаина гидрохлорид, экстракционная фотометрия

Введение. Одним из наиболее актуальных вопросов современной стоматологической практики является лечение воспалительных заболеваний пародонта, слизистой оболочки полости рта, а также похожих по этиологии патологий, которые возможны при использовании протезов различных конструкций [1-2]. Причинами таких заболеваний очень часто являются инфекционные поражения слизистой оболочки. Результаты многих научных исследований было доказано, что ведущим этиологическим фактором в развитии стоматологических патологий является микробный налет - ассоциации микроорганизмов, которые индуцируют воспаление [3-4].

Основная цель лечения стоматологических заболеваний заключается в необходимости уменьшения количества микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности, а также контроль их образования, что становится возможным при местном применении антисептиков [5-6]. Для лечения подобных заболеваний широко применяют лекарственные вещества, проявляющие противовоспалительное и антимикробное действия. Однако стоматологические заболевания часто сопровождаются таким неприятным симптомом как боль, поэтому многие из лекарственных средств для лечения стоматологических патологий содержат в своем составе местноанестезирующие средства. Их введение в лекарственную форму наряду с противовоспалительными препаратами позволяет уменьшить болевой симптом и улучшить самочувствие пациента во время лечения.

Одной из самых распространенных лекарственных форм для лечения стоматологических заболеваний являются гели. Данная лекарственная форма позволяет обеспечить терапевтическое действие за счет локального применения и пролонгированности действия, кроме того, она позволяет обеспечивать высокую биодоступность.

Цель исследования. При создании нового лекарственного средства, одним из необходимых этапов при его регистрации является разработка методик контроля качества всех действующих компонентов препарата. Целью данного исследования является разработка методик анализа одного из действующих веществ геля, а именно – лидокаина гидрохлорида.

Материалы и методы. Объектом исследования является стоматологический гель, в состав которого входят настойка «Фитодент», холина салицилат и лидокаина гидрохлорид.

Холина салицилат в сочетании с растительной настойкой «Фитодент» обеспечивают антимикробные, противовоспалительные и ранозаживляющие свойства, а лидокаина гидрохлорид в составе геля используется как местноанестезирующее средство для купирования боли, которая часто сопровождает стоматологические заболевания.

В ходе проведения экспериментальных исследований использовали: реактивы и вспомогательные вещества, которые отвечают требованиям Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ), аналитические весы Axis ANG200 (Польша) и мерную посуду класса А. Измерение оптической плотности проводили на спектрофотометре Evolution 60S (USA).

Результаты и обсуждение. Для разработки методик идентификации анализируемого компонента в составе стоматологического геля, нами была предпринята попытка воспроизвести описанные в литературе методики. В результате проведенных исследований, для идентификации лидокаина гидрохлорида в составе комбинированного стоматологического геля предлагается проведение реакции с концентрированной азотной кислотой и спиртовым раствором калия

гидроксид, реакции комплексообразования с кобальта хлоридом и реакции на хлориды с серебра нитратом в азотнокислой среде [7]. Для подтверждения специфичности был приготовлен гель плацебо, который не содержал в своем составе анализируемый компонент и показано, что другие действующие вещества, а также вспомогательные вещества геля не мешают проведению описанных выше реакций идентификации.

Одним из наиболее широко распространенных физико-химических методов анализа лекарственных веществ является спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях спектра [7].

Для проверки возможности использования метода прямой спектрофотометрии при разработке метода количественного определения лидокаина гидрохлорида в составе комбинированного стоматологического геля, нами был проведен анализ спектров поглощения лидокаина гидрохлорида, холина салицилата и модельного образца геля в УФ и видимой областях спектра.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что определить лидокаина гидрохлорид методом прямой спектрофотометрии невозможно в связи с наличием в составе геля холина салицилата, который также поглощает УФ излучение.

Многие органические вещества, в том числе и аминопроизводные, можно определять экстракционно-фотометрическим методом, используя в качестве реактива красители. Указанный метод используют при определении вещества в сложной прописи, когда другие компоненты смеси мешают проведению анализа. Также экстракционно-фотометрический метод часто используют при определении малых концентраций веществ, которых недостаточно для определения их светопоглощения [8-9]. Учитывая все описанное выше, мы спланировали использование экстракционно-фотометрического метода для количественного определения лидокаина. Метод основан на образовании в умеренно кислой среде (рН 3,4) ассоциата лидокаина с тропеолином 00 и его последующей экстракцией хлороформом.

Для исключения влияния других компонентов на определение лидокаина гидрохлорида по разработанной методике, был проведен анализ модельной смеси геля, которая не содержала в своем составе анализируемый компонент. Исследования проводились в условиях, которые были заложены в методику определения лидокаина гидрохлорида с образованием ассоциата (рис. 1).

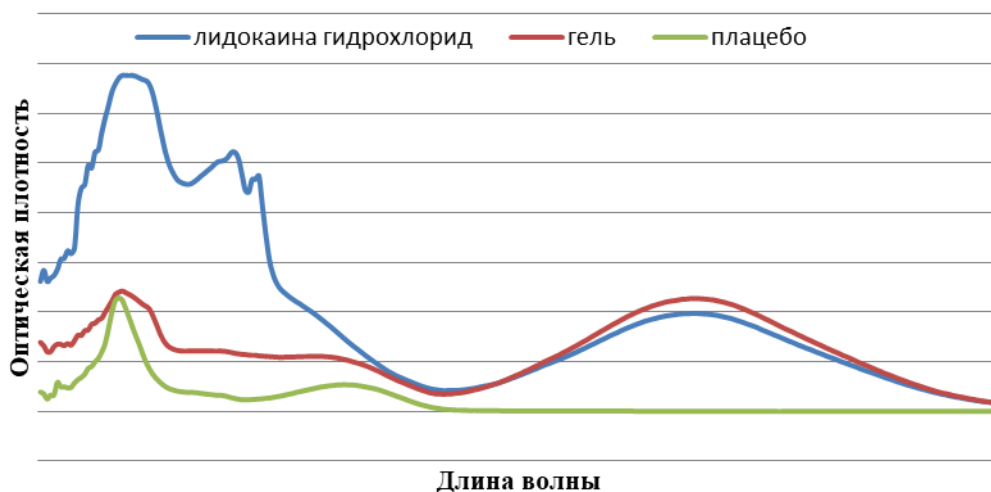


Рис.1. Абсорбционные спектры экстрактов ассоциата лидокаина гидрохлорида с тропеолином 00, полученных в эксперименте с раствором РСО лидокаина гидрохлорида, экспериментальным образцом геля и плацебо геля

В результате проведенных экспериментальных исследований была разработана следующая методика количественного определения лидокаина гидрохлорида:

2,0 г геля (точная навеска) помещают в мерную колбу емкостью 100 мл, добавляют 60 мл воды, взбалтывают до растворения геля, доводят объем раствора до метки тем же растворителем и тщательно перемешивают. Полученный раствор фильтруют через бумажный фильтр, отбрасывая первые порции фильтрата.

В делительную воронку вместимостью 50 мл помещают 6 мл воды, 5 мл фосфатного буферного раствора с рН 3,4, добавляют 1 мл раствора анализируемого образца геля, 3 мл раствора тропеолина 00, интенсивно перемешивают в течение 1 мин и через 2 мин добавляют 5 мл хлороформа. Смесь интенсивно перемешивают в течение 3 мин, дают расслоиться в течение 2 мин и осторожно сливают хлороформный слой в мерную колбу емкостью 25 мл. К остатку в делительной воронке добавляют 5 мл хлороформа, интенсивно встряхивают в течение 3 мин, дают смеси расслоиться, сливают хлороформный слой в ту же мерную колбу и процедуру повторяют еще раз. Объем экстракта доводят хлороформом до метки и тщательно перемешивают.

Оптическую плотность полученного хлороформного экстракта измеряют при длине волны 412 нм, как компенсационный раствор используя хлороформ.

Параллельно проводят опыт с 4 мл раствора стандартного образца лидокаина гидрохлорида, который готовят по следующей методике: около 0,05 г (точная навеска) стандартного образца лидокаина гидрохлорида помещают в мерную колбу емкостью 100 мл, добавляют 60 мл воды, перемешивают до растворения и доводят до метки тем же растворителем. 10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу емкостью 50 мл и доводят до метки водой.

По разработанной методике было проведено количественное определение лидокаина гидрохлорида в составе экспериментальных образцов геля с последующей статистической обработкой полученных результатов (табл. 1).

Таблица 1 - Результаты количественного определения лидокаина гидрохлорида с использованием разработанной методики

№ опыта	Масса навески геля, г	Оптическая плотность, А	Содержание лидокаина г/х в геле, г
1	2,0184	0,207	1,2172
2	2,1540	0,216	1,1903
3	2,1776	0,225	1,2265
4	1,9936	0,201	1,1968
5	2,1906	0,223	1,2083
6	1,9974	0,208	1,2361

Оптическая плотность раствора сравнения (ФСО лидокаина гидрохлорида) (A_{cm}) = 0,201

Масса навески ФСО лидокаина гидрохлорида (m_0) = 0,0497 г

Масса геля 60,0 г.

Результаты статистической обработки (табл. 2) свидетельствуют о том, что относительная ошибка разработанной методики количественного определения содержания лидокаина гидрохлорида в пробе составляет 1,1%, что не превышает относительной ошибки спектрофотометрических определений, поэтому предложенная методика может быть использована для определения содержания лидокаина гидрохлорида в составе исследуемого геля.

Таблица 2 - Статистическая обработка результатов количественного определения лидокаина гидрохлорида в геле

Найдено лидокаина гидрохлорида, г	Метрологические характеристики
1,2172	$\bar{X}_{ср.} = 1,2125$ $S^2 = 0,000306$ $S = 0,017504$ $P, \% = 95$ $\Delta \bar{X}_{ср.} = 0,01439$ $\varepsilon, \% = 1,19$
1,1903	
1,2265	
1,1968	
1,2083	
1,2361	

Выводы:

1. В результате проведенных исследований, для идентификации лидокаина гидрохлорида в составе комбинированного стоматологического геля предлагается проведение реакций с концентрированной азотной кислотой и спиртовым раствором калия гидроксида, реакция комплексообразования с кобальта хлоридом и реакция на хлориды с серебра нитратом в азотнокислой среде.

2. Разработана и исследована методика спектрофотометрического количественного определения лидокаина гидрохлорида по образованию ассоциата с тропеолином 00 в составе многокомпонентного стоматологического геля. По разработанной методике было проведено количественное определение лидокаина гидрохлорида в экспериментальных образцах стоматологического геля. Статистическая обработка результатов эксперимента показала, что относительная ошибка метода составляет 1,19%.

3. Было установлено, что метрологические характеристики разработанной методики не превышают максимально допустимых значений критериев, поэтому она может быть использована в процессе контроля качества анализируемого стоматологического геля.

Литература

1. Грудянов, А. И. Заболевания пародонта / А. И. Грудянов. – М. : МИА, 2009. – 336 с.
2. WHO: The World Oral Health Report 2003. – Geneva: WHO, 2003. – 38 p.
3. Пародонтология: Национальное руководство / Под ред. Л. А. Дмитриева. – М. : Изд-во «ГЭОТАР-Медиа», 2014. – 704 с.
4. Микроэкология полости рта и ее роль в развитии стоматологических заболеваний: монография / В. С. Крамарь, С. В. Дмитриенко, Т. Н. Климова и др. – Волгоград : Бланк, 2010. – 250 с.
5. Профилактика патологии слизистой оболочки рта у пациентов со съёмными зубными протезами / Л. Р. Сарап, Л. Ю. Бутакова, Ю. А. Зенкова и др. // Клиническая стоматол. – 2007. – № 1. – С. 40–43.
6. Харенко, Е. А. Мукоадгезивные лекарственные формы (обзор)/Е. А. Харенко, Н. И. Ларионова, Н. Б. Демина // Хим.-фармац. журн. – 2009. – Т. 43, № 4. – С. 21–29.
7. 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.
8. Amin A.S., El-Didamony A.M.Colorimetric determination of benzocaine, lignocaine and procaine hydrochlorides in pure form and in pharmaceutical formulations using p-benzoquinone // Analytical Science. – 2003. – Vol. 19 (10). – P. 1457–1459.
9. Иванов В. М., Адамова Е. М., Фигуровская В. Н. Ализариновый красный как окрашенный реагент для экстракционно-фотометрического и цветометрического определения некоторых местноастизирующих органических оснований // Журнал аналитической химии. – 2010. – Т. 65, № 9. – С. 934–942.

Түйін

В.А. Чернякова, А.С. Материенко, Ю.С. Маслий, В.А. Грудько
Ұлттық фармацевтика университеті, Харьков қ., Украина

МОЛОЦОМОНДЫҚ ДЕНТАЛДЫ ГЕЛДЕГІ ЛИДОКАИН ГИДРОХЛОРИДЫН АНЫҚТАУДЫҢ АНАЛИТИКАЛЫҚ ӘДІСТЕРІ

Біріктірілген стоматологиялық гель құрамында лидокаин гидрохлориді сәйкестендірудің сипатталған әдістерін қолдану мүмкіндігі зерттелді. Көп компонентті стоматологиялық гель құрамында тропеолинмен 00 ассоциатын құру бойынша лидокаин гидрохлориді спектрофотометриялық сандық анықтау әдістемесі әзірленді және зерттелді. Статистикалық деректер анықтаудың дәлдігін және жүйелі қатенің жоқтығын растайды. Осы әдістемелер талданатын дәрілік түрге талдау құжаттамасын әзірлеу кезінде, сондай-ақ басқа көп компонентті препараттарда субстанцияларды талдау үшін пайдаланылуы мүмкін.

Кілт сөздер: стоматологиялық гель, идентификация, сандық анықтау, спектрофотометрия, лидокаин гидрохлориді, экстракциялық фотометрия

Summary

V.A. Chernyakova, A.S. Materiienko, Yu.S. Maslii, V.A. Hrudko
National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine

DEVELOPMENT ANALYTICAL METHODS FOR DETERMINATION OF LIDOCAINE HYDROCHLORIDE IN THE MULTICOMPONENT DENTAL GEL

The possibility of using the described methods for identification of lidocaine hydrochloride as part of a combined dental gel has been studied. The technique of spectrophotometric quantitative determination of lidocaine hydrochloride by the formation of ion associate with tropeolin 00 in a multicomponent dental gel has been developed and studied. The statistical data confirm the accuracy of the determination and the absence of a systematic error. These techniques can be used in the development of analytical documentation for the analyzed dosage form, as well as for the analysis of the substance in other multi-component preparations.

Keywords: dental gels, identification, quantitative determination, spectrophotometry, lidocaine hydrochloride, extraction photometry

**Подсекция: «ПРИРОДНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ:
ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКИЕ И ФИТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ»**

МРНТИ 14.35.09

И.В. Попов, О.И. Попова, Т.А. Суржанская

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,
г. Пятигорск, Россия

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ *OSIMUM BASILICUM* L. ТРАВЫ

Образцы травы базилика благородного заготовлены с экспериментального участка ботанического сада ПМФИ в июле 2018 года. Для обнаружения флавоноидов из сырья были получены водно-спиртовые извлечения (экстрагент – 70% этанол), с которыми были проведены качественные реакции. Также изучение флавоноидов в извлечениях осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) восходящим способом на пластинках «Сорбфил ПТСХ-АФ-Ф-УФ» в системе бутанол – уксусная кислота ледяная – вода в соотношении 4:1:2. В результате проведенных качественных реакций было установлено присутствие в траве базилика благородного флавоноидов. Методом ТСХ в спиртовом извлечении из травы базилика благородного были идентифицированы 4 соединения флавоноидной природы: кверцетин, рутин, гиперозид, лютеолин.

Ключевые слова: *Ocimum basilicum* L., Lamiaceae, флавоноиды, тонкослойная хроматография.

Растения семейства яснотковые (Lamiaceae) всегда представляли интерес для фармакогнозии. В России в медицине и фармации используется около 10 только официальных растений семейства Lamiaceae. Это мята перечная, шалфей лекарственный, душица, чабрец, тимьян обыкновенный, Melissa, пустырник, лаванда. Не говоря о таких, еще не ставших фармакопейными, но уже достаточно изученных представителях Lamiaceae как розмарин, иссоп, котовник, лофант (многоколосник) и многих других [1].

В настоящее время в России и сопредельных странах СНГ, характеризующихся умеренным континентальным климатом с четко выраженными временами года, очень популярно культивирование различных растений семейства Lamiaceae. Это связано с тем, что яснотковые в основном травянистые растения, которые могут быть введены в культуру как однолетние. Для их выращивания достаточно нескольких месяцев безморозного периода. Одним из таких растений является базилик благородный (*Ocimum basilicum* L.). Исторической родиной базилика благородного считаются Индия и Иран, однако еще в древности базилик стали выращивать как пряность в странах Южной Европы, а затем и в более северных регионах [2].

В России культура выращивания базилика насчитывает более 300 лет. В процессе селекции были выведены различные сорта *Ocimum basilicum*, которые можно разделить на 2 фенотипа: фиолетовый – всё растение имеет ярко-фиолетовую окраску, и зеленый – всё растение имеет зеленую окраску. Базилик благородный имеет сильный ароматный запах и своеобразный пряный вкус, широко используется в пищевой промышленности, может употребляться также в свежем виде как зелень [3].

О лечебных свойствах базилика известно давно. Его применяют при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: спазмы желудка и желчевыводящих путей, различные нарушения пищеварения. Кроме того базилик благородный известен в народной медицине различных народов Европы и Азии при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, нервных расстройствах, связанных с утомлением, общей слабостью. Имеются сведения, что употребление базилика в больших количествах может оказывать мочегонный эффект [4].

Ранее нашими исследованиями травы базилика благородного были определены органические соединения извлекаемые водой: аскорбиновая кислота, органические кислоты, дубильные вещества [5, 6]. Проведено исследование эфирного масла и определен его компонентный состав [7]. Однако определенный интерес представляет изучение фенольных соединений травы базилика извлекаемых спиртом этиловым. В этом отношении важной группой биологически активных веществ, проявляющей биологическую активность являются флавоноиды. Основные фармакологические эффекты флавоноидов – это капилляроукрепляющее действие, мочегонное и желчегонное. В последние годы флавоноиды все больше представляют интерес как природные антиоксиданты,

которые обычно оказывают свое целебное действие в комплексе с другими фенольными соединениями какого-либо лекарственного растения [8]. Именно полный комплекс биологически активных веществ (БАВ) таких растений семейства *Lamiaceae* как шалфей лекарственный, душица обыкновенная, мелисса лекарственная, проявляет свое лечебное действие.

Не смотря на то, что вышеуказанные эфиромасличные растения давно введены в медицинскую практику, включены в фармакопеи СССР и РФ, в том числе новейшую ГФ РФ XIV изд. (год выхода 2018) [9], в последние годы эти растения снова стали предметом изучения фармакогностами не столько как источники эфирного масла (компонентный состав которого давно изучен), а как источники фенольных соединений (флавоноиды, фенилпропаноиды, дубильные вещества и др.).

В этой связи изучение флавоноидов травы базилика благородного становится особо актуальным, тем более что *Ocimum basilicum* относится к семейству *Lamiaceae*, которое нам уже дало десятки ценных лекарственных растений.

Цель исследования. Изучение флавоноидов травы базилика благородного, культивируемого в Ставропольском крае Российской Федерации.

Материалы и методы. Образцы травы базилика благородного 2 сортов: «фиолетовый» и «зеленый», заготовленные с экспериментального участка ботанического сада ПМФИ в фазу активного цветения в июле 2018 года, высушенная в проветриваемом помещении, без попадания прямых солнечных лучей при комнатной температуре 25-26° С. Условия сушки подобраны в соответствии с требованиями для предотвращения потери эфирного масла.

Сырье измельчали до размеров частиц, проходящих через сито с диаметром отверстий 1 мм.

Результаты и обсуждения. На первом этапе важно было определить наличие флавоноидов в исследуемом сырье. Для этого были выбраны и проведены качественные реакции с извлечениями из травы базилика благородного.

Учитывая, что флавоноиды в растениях могут находиться как в форме гликозидов (например рутин, цинарозид, гиперозид), так и в форме агликонов (например кверцетин, лютеолин), наиболее полное извлечение всей суммы флавоноидов наблюдается при использовании в качестве экстрагента спирта этилового 70% [8, 10]. Поэтому для качественного определения флавоноидов из сырья было получено водно-спиртовое извлечение (экстрагент – 70% этанол). Сырье заливали экстрагентом в соотношении 1:10 и кипятили в колбе с обратным холодильником на водяной бане в течение 30 минут, затем полученное извлечение фильтровали.

Было получено 2 извлечения:

- 1) Образец №1 – из травы базилика благородного, сорт «фиолетовый»;
- 2) Образец №2 – из травы базилика благородного, сорт «зеленый».

С полученными извлечениями проводили следующие реакции: цианидиновая проба; реакция с алюминия хлорида раствором; реакция с аммония гидроксида раствором; реакция с железа (III) хлоридом раствором 3%; реакция с ацетата свинца основного раствором; борно-лимонная реакция – специфическая реакция на 5-оксифлавоны и 5-оксифлавонолы.

Результаты проведенных качественных реакций на флавоноиды в извлечениях из травы базилика благородного представлены в таблице 1.

Таблица 1- Результаты качественных реакций на флавоноиды в извлечениях из травы *Ocimum basilicum*

Реактив	Результат реакции Образец №1	Результат реакции Образец №2
Цинковая пыль + конц. HCl + нагревание (Цианидиновая проба)	Оранжево-красное окрашивание	Оранжево-красное окрашивание
Алюминия хлорид	Желтое окрашивание	Желтое окрашивание
Аммония гидроксид	Желто-зеленое окрашивание	Желто-зеленое окрашивание
Железа (III) хлорид	Синее окрашивание	Синее окрашивание
Свинца ацетат основной	Желтый осадок	Желтый осадок
Борная кислота + лимонная кислота	Ярко-желтое окрашивание	Ярко-желтое окрашивание

Дальнейшее изучение флавоноидов в извлечениях из травы базилика благородного, в том числе идентификацию соединений флавоноидной природы путем сравнения со стандартными образцами осуществляли с помощью метода тонкослойной хроматографии (ТСХ) восходящим

способом на пластинках «Сорбфил ПТСХ-АФ-Ф-УФ» (г. Краснодар, Россия). Метод ТСХ является известным и доступным, позволяющим в извлечениях установить индивидуальные химические соединения, включая соединения фенольной природы.

Для нанесения на линию старта, отмеченной на расстоянии 10 мм от края пластинки, использовали специальные капилляры. Наносили точечно спиртовые извлечения из травы базилика благородного, а также растворы «свидетелей» – стандартные образцы индивидуальных веществ, соединений фенольной природы. В качестве «свидетелей» были использованы: рутин (ООО «Фармамедикал», Россия); кверцетин (ООО «Сигмабиосинтез», Россия); гиперозид (Fluka, Германия) и лютеолин (ООО «Сигмабиосинтез», Россия).

После нанесения всех растворов пластинку высушивали досуха и помещали в хроматографическую камеру с системой растворителей.

Для хроматографирования была выбрана система бутанол – уксусная кислота ледяная – вода (БУВ) в соотношении 4:1:2 [10].

Когда линия растворителя проходила до линии финиша, хроматограмму вынимали из камеры и высушивали досуха. Высушенную хроматограмму просматривали в Уф-свете. Проводили обработку пластины парами аммиака (для увеличения интенсивности свечения пятен), высушивали и вновь просматривали в Уф-свете. Затем пластину обрабатывали раствором железа (III) хлорида, высушивали и вычисляли значения R_f .

По результатам коэффициентов хроматографической подвижности и окраски зон адсорбции веществ на хроматограммах, сравнивая со стандартными образцами, в извлечениях из травы базилика благородного идентифицировали: кверцетин, рутин, гиперозид и лютеолин. Результаты анализа хроматографической пластинки приведены в таблице 2.

Таблица 2 - Результаты хроматографирования извлечений травы *Ocimum basilicum*

Вещество	Значение R_f Образец №1	Значение R_f Образец №2
Лютеолин	0,57±0,02	0,57±0,01
Рутин	0,66±0,01	0,66±0,02
Гиперозид	0,73±0,01	0,73±0,02
Кверцетин	0,85±0,01	0,85±0,02

Выводы. В результате проведенных качественных реакций было установлено присутствие в траве базилика благородного флавоноидов.

Методом тонкослойной хроматографии в системе растворителей бутанол – уксусная кислота ледяная – вода в присутствии свидетелей в спиртовом извлечении из травы базилика благородного были идентифицированы 4 соединения флавоноидной природы: кверцетин, рутин, гиперозид, лютеолин.

Также было установлено, что флавоноиды травы базилика благородного фиолетового сорта и зеленого сорта полностью идентичны. На основании этого можно сделать вывод, что сортовая принадлежность базилика благородного не влияет на компонентный состав флавоноидов.

Наличие флавоноидов в траве базилика благородного, делает данный вид сырья перспективным средством, обладающим антиоксидантными свойствами для лечения многих патологий.

Дальнейшие исследования будут направлены на изучение количественного анализа суммы флавоноидов травы *Ocimum basilicum* L.

Литература

1. Миролюбова О.В., Парфeyников С.А., Попов И.В., Попова О.И. Инновации в создании сырьевой базы для производства фитопрепаратов в Южном Федеральном Округе // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. Пятигорск, 2008. С. 632-634.
2. Попов И.В., Попова О.И. Основные направления социально-гигиенического мониторинга при заготовке лекарственного растительного сырья на современном этапе // Новая Аптека. 2011. № 9-1. С. 15-18.
3. Попов И.В. Возможности реализации фармакопрофилактической помощи сборами для сохранения и укрепления здоровья населения на региональном уровне // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. Волгоград, 2013. С. 444-446.

4. Суржанская Т.А. Определение основных биологически активных веществ надземной части базилика благородного (*Ocimum basilicum* L.) // Беликовские чтения: материалы VI Всероссийской научно-практической конференции. Пятигорск, 2018. С. 267-271.
5. Суржанская Т.А. Исследование биологически активных веществ *Ocimum basilicum* L., извлекаемых водой // Молодые ученые в решении актуальных проблем науки: Материалы VIII Международной научно-практической конференции. Владикавказ, 2018. С. 155-157.
6. Суржанская Т.А. Определение органических кислот в траве базилика благородного (*Ocimum basilicum* L.) // Во имя жизни и здоровья: Материалы 71-й Международной научно-практической конференции. Пятигорск, 2018. С. 201-208.
7. Попов И.В., Суржанская Т.А., Попова О.И., Папаяни О.И. Компонентный состав эфирного масла *Ocimum basilicum* L. и его антимикробная активность // Перспективы лекарственного растениеводства: сборник конференции. 2018. С. 513-517.
8. Тохсырова З.М., Попов И.В. Попова О.И. Исследование фенольных соединений листьев и побегов розмарина лекарственного (*Rosmarinus officinalis* L.), интродуцированного в ботаническом саду Пятигорского медико-фармацевтического института // Химия растительного сырья. 2018. № 3. С. 199-207.
9. <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>
10. Шейхмагомедова П.А. Фитохимическое исследование фацелии пижмолистной (*Phacelia tanacetifolia* Beth.) // Материалы 67-й Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием. Махачкала: ИПЦ ДГМУ, 2019. С. 575-578.

Түйін

И.В. Попов, О.И. Попова, Т.А. Суржанская
Пятигорск медико-фармацевтикалық институт – ВолгММУ филиалы Пятигорск қ., Ресей

OCIMUM BASILICUM L. ШӨБІНІҢ ҚҰРАМЫНДА ФЛАВОНОИДТАРЫН ЗЕРТТЕУ

2018 жылы ПМФИ ботаникалық бағында игілік насыбайгүл шөбінің үлгілері дайындалды. Флаваноидты анықтау үшін шикізаттан сулы-спиртті сығынды алынды және сапалық реакциялар жасалды. Сонымен қатар флаваноидты жұқа қабатты хроматография әдісімен бутанол-сірке қышқылы-судың 4:1:2 қатынасында анықтады. Зерттеу нәтижесінде игілік насыбайгүл шөбінің құрамында флаваноид бар екендігі анықталды. ЖКХ әдісін қолдану барысында флаваноидты қосылыстардың төрт түрі анықталды; кверцетин, рутин, гиперозид, лютеолин.

Кілт сөздер: *Ocimum basilicum* L., Lamiaceae, флаваноидтар, жұқақабатты хроматография.

Summary

I.V. Popov, O.I. Popova, T.A. Surzhanskaya
Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of FSBEI HE VolgSMU Ministry of Health of Russia

DETERMINATION OF FLAVONOIDS OF THE OCIMUM BASILICUM L. HERB

Samples of the *Ocimum basilicum* herb were harvested from the experimental site of the Botanical garden of the PMFI in July 2018. For detection of flavonoids from the raw material were obtained water-alcohol extractions (extractant – 70% ethanol), which was conducted by qualitative reactions. Also, the study of flavonoids in the extracts was carried out by thin-layer chromatography (TLC) ascending method on the plates "Sorbfil PTSH-AF-F-UV" in the system of butanol – acetic acid ice – water in a ratio of 4:1:2. By TLC method in alcohol extraction from the herb of *Ocimum basilicum* were identified 4 compounds of flavonoid nature: quercetin, rutin, hyperoside, luteolin.

Keywords: *Ocimum basilicum* L., Lamiaceae, flavonoids, thin-layer chromatography.

МРНТИ 14.35.09

Д.А.Коновалов, С.П. Лукашук¹, Ж.С. Токсанбаева²

Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,
г. Пятигорск, Российская Федерация
Южно-Казахская медицинская академия, г. Шымкент, Казахстан

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРАКТИВНЫХ ФОРМ ОБУЧЕНИЯ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ФАРМАКОГНОЗИИ

В статье представлены интерактивные методы обучения. Рассматриваются возможности и практическое значение использования данных методов в системе высшего фармацевтического образования. Центральное место в статье отведено анализу интерактивных форм обучения в образовательном процессе при изучении дисциплины фармакогнозия.

Ключевые слова: интерактивные методы обучения, кейс-технологии, дискуссия, тренинг, малые группы.

Федеральный государственный стандарт высшего профессионального образования третьего поколения изменил ориентиры отечественной системы образования: на первый план выдвинуты профессиональные компетенции. Первостепенную роль при подготовке выпускника фармацевтического вуза играют активные и интерактивные формы обучения. Интерактивные методы обучения основаны на взаимодействии обучающихся между собой. К ним относятся: кейс-технологии, видеоконференции, круглый стол, мозговой штурм, деловые и ролевые игры (TBL-team based learning), работа в малых группах, дебаты, учебные групповые дискуссии, творческие задания, видеоконференция и другие [1].

Целью исследования является апробация в учебном процессе интерактивных форм обучения (малой группы) и оценка их результативности.

Интерактивное обучение – это, прежде всего, диалоговое обучение, в ходе которого осуществляется взаимодействие между студентами и преподавателями.

Материалы и методы. На занятиях по фармакогнозии в ПМФИ и ЮКМА применяются следующие интерактивные методы: работа в малых группах, круглый стол, кейс-технологии, видеоконференции, деловые и ролевые игры, и др. [1,2,3,4].

Цель интерактивных методов состоит в создании комфортных условий обучения, при которых студент чувствует свою успешность, интеллектуальную состоятельность.

Задачами интерактивных форм обучения являются:

- повышение побуждения у студента интереса к предмету фармакогнозии и формируемым компетенциям;
- самостоятельный поиск путей решения поставленных задач;
- установление контактов и взаимодействия между студентами, умение работать в команде;
- формирование у студентов собственного мнения по изучаемой проблеме;
- формирование профессиональных компетенций у студентов.

Интерактивное обучение повышает мотивацию, вовлеченность студентов в решение профессиональных задач, дает толчок последующей активности участников, делает процесс обучения более осмысленным. Работа в малых группах способствует развитию навыков общения и взаимодействия между участниками группы, приводит к смене социальных ролей в зависимости от ситуации, развивает навыки самоанализа, способствует разрешению конфликтов и приводит к компромиссному решению.

В педагогике различают несколько моделей обучения: пассивная и активная, а также интерактивная – что означает «взаимодействие». Интерактивные формы обучения предусматривают моделирование профессиональных ситуаций провизора.

Интерактивные формы обучения включают как практические занятия, так и лекции, среди которых выделяют проблемные, лекции с запланированными ошибками, лекции бинарные (с учётом междисциплинарных связей), лекция-визуализация, лекции пресс-конференции, лекция-диалог и дискуссия. При этом формируется обратная связь лектора со студентами, моделирование сложных профессиональных задач, формирование способности отстаивать свои убеждения.

К лекциям-дискуссиям относится мозговая атака, которая способствует выражению своих мыслей при решении профессиональных задач. Эта форма используется для коллективного решения профессиональных проблем, их отбора и критической оценке. Во время дискуссии осуществляется активное взаимодействие всех студентов, просматривается обратная связь между преподавателем и

студентами. Дискуссия помогает формированию практических навыков студентов, моделирование сложных профессиональных задач и умение оценивать, формировать свои убеждения.

Бинарная лекция (или лекция вдвоем) позволяет представлять лекционный материал по смежным дисциплинам по одной и той же теме (фармакогнозия – фармацевтическая технология, фармакогнозия- фармацевтическая химия, фармакогнозия-фармакология). При этом осуществляется решение основных фармацевтических задач.

Лекция-диалог осуществляется через подачу серии вопросов, на которые студенты отвечают в ходе лекции.

Проблемная лекция. Лектор по ходу изложения учебного материала акцентирует внимание на проблемной ситуации и вовлекает студентов в их решение, таким образом, студенты самостоятельно приходят к правильному выводу.

К кейс-технологиям относятся:

- ситуационные задачи и упражнения;

Ситуационные задачи широко внедряются в учебный процесс кафедры фармакогнозии ПМФИ при обучении студентов 3,4,5 курсов. Решение их способствует овладению студентами профессиональными компетенциями.

- игровое проектирование и метод ролевых игр

Ролевые игры позволяют сформировать у студентов навыки безопасных и грамотных решений в будущей профессиональной деятельности.

Кейс-технологии эффективно используются при обучении фармакогнозии как одной из профессиональных дисциплин [1, 2, 3,4,5].

Результаты и обсуждение. В учебном процессе использование интерактивных методов обучения объединяет всех студентов в процесс познания предмета, а совместная деятельность означает, что каждый вносит индивидуальный вклад в овладение профессиональными компетенциями по фармакогнозии: установление подлинности лекарственного растительного сырья с помощью методов фармакогностического анализа, отличие лекарственного растительного сырья от примесей освоение приемов заготовки лекарственного растительного сырья различных морфологических групп, освоение приемов сушки и хранения сырья в соответствии с НТД

Работа в студенческой группе предполагает использование ролевых игр (роль заведующего аптекой, сотрудника аналитической службы, сотрудника, выполняющего функции заготовки лекарственного растительного сырья).

Интерактивные методы основаны на работе студентов с нормативными документами, приказами и другими различными источниками информации. При работе в малых группах создается благоприятная образовательная среда общения между студентами, которая характеризуется открытостью, равенством их аргументов, накоплением совместной оценки и контроля результатов работы. Роль преподавателя в малых группах обусловлена направляющей активностью и коррекцией формируемых знаний и компетенций. Преподаватель является помощником в работе нескольких малых групп студентов.

Во время производственной практики в мае 2018-2019 учебного года в ПМФИ студенты 4 курса факультета фармации Южно-Казахской медицинской академии совместно с группой иностранных студентов ПМФИ участвовали в проведении занятия по теме «Лекарственное растительное сырьё, содержащее антраценпроизводные».

Практическое занятие было проведено на основании Меморандума о сотрудничестве между ПМФИ и ЮКМА в рамках академической мобильности и обмена профессорско- преподавательского состава.

Академическая группа была распределена на четыре подгруппы, каждая из которых выполняла определенные задачи: обращала внимание на отличительные признаки официальных видов сырья и примесей; выполняли качественные реакции на антраценпроизводные, поясняли методы хроматографического и количественного определения в соответствии с Фармакопеей 14 издания.

При подготовке к занятию были учтены следующие моменты:

- определена цель занятия; - подготовлено техническое оборудование и реактивы;

- определены основные вопросы и их последовательность в ходе занятия и подобраны практические примеры в виде ситуационных задач, например, «Укажите особенности использования коры крушины в медицинских целях. Обоснуйте сроки заготовки и применение коры». «Назовите отличительные морфолого-анатомические признаки официальных видов сырья и примесей» и др.

- использованы наглядные материалы: гербарные образцы растений и лекарственного растительного сырья.

Занятие строилось по следующей схеме:

- пояснение преподавателем цели занятия с использованием интерактивных форм обучения;
- блок-информация по теме занятия в форме видео;
- самостоятельная работа студентов в малых группах;
- практическая демонстрация качественных реакций на группы БАВ;
- обмен мнениями; - подведение итогов занятия. Тестирование

Данная форма занятия вызвала интерес у студентов и способствовала активной познавательной деятельности, в анкетах, которые студенты заполнили в конце занятия дана высокая оценка уровня проведения и качеству данного материала.

Выводы. Результаты занятия с использованием интерактивных форм обучения (работа в малых группах) привело к:

- развитию навыков общения и взаимодействия в академической группе;
- формированию правил совместной профессиональной деятельности;
- развитию профессиональных навыков и компетенций в студенческой группе;
- способности решать профессиональные задачи в неконфликтной обстановке;
- формированию мотивации к межличностному взаимодействию не только в аудитории, но и во внеучебных ситуациях.

В организации учебного процесса формируются морально-профессиональные отношения «преподаватель – группа», происходит корректировка знаний. Преподаватель выступает в роли лидера. Интерактивные методы обучения основаны на приобретаемом опыте студента. Они повышают мотивацию и вовлеченность в решение обсуждаемых проблем

Внедрение интерактивных форм обучения в учебный процесс - одно из важнейших направлений совершенствования подготовки специалистов провизоров в современном высшем фармацевтическом учебном заведении.

Литература

1. Гуцин Ю.В. Интерактивные методы обучения в высшей школе// Психологический журнал Международного университета природы, общества и человека «Дубна»-2012. №2. С.1-18
2. Гулакова М.В., Харченко Г.И. Интерактивные методы обучения в вузе как педагогическая инновация//Концепт.-2013.№.11(27)
3. Дмитриева Е.Л и др. Применение интерактивных методов в образовательном процессе высшей школы //Ученые записки. Электронный научный журнал Курского государственного университета.-2014.-№1 (29).
4. Современные образовательные технологии: учебное пособие / под редакцией Н.В. Бордовской. – 2-е изд., стер. – М.:КНОРУС, 2011. – 432 с.
5. Ступина, Технологии интерактивного обучения в высшей школе: учебно-методическое пособие / С.Б. Ступина. – Саратов: Издательский центр «Наука», 2009. – 52 с.

Түйін

Д.А.Коновалов, С.П. Лукашук¹, Ж.С. Тоқсанбаева²

Ресей денсаулық сақтау министрлігінің ФМББМ ЖОО ВолгММУ филиалы - Пятигорск медико-фармацевтикалық институты, Пятигорск қаласы, Ресей Федерациясы
Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент қаласы, Қазақстан Республикасы

ФАРМАКОГНОЗИЯНЫ ОҚЫТУДА ИНТЕРАКТИВТІ ОҚЫТУ ӘДІСТЕРІН ҚОЛДАНУ

Мақалада интерактивті оқыту әдістері талқыланды. Жоғары фармацевтикалық білім алу жүйесінде осы әдістерді қолдану және оның тәжірибелік маңызы қарастырылған. Орталық орынды мақалада фармакогнозия пәнін оқығанда интерактивті оқыту әдістерін қолданылғаны талданған.

Кілт сөздер: интерактивті оқыту әдістері, кейс-технологиялар, дискуссиялар, тренинг, кіші топтар.

Summary

D.A.Kononov, S.P. Lukashuk¹, J.S. Toxanbayeva²

Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute (PMPI), Branch of Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Pyatigorsk, Russia
South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan

APPLICATION OF INTERACTIVE FORMS OF TRAINING IN THE STUDY OF PHARMACOGNOSY

The article presents interactive teaching methods. The possibilities and practical importance of using these methods in the system of higher pharmaceutical education are considered. The central place in the article is devoted to the analysis of interactive forms of education in the educational process of the pharmacognosy discipline.

Key words: interactive teaching methods, case technology, discussion, training, small groups.

МРНТИ 76.31.31

Я.С. Трембала¹, И.Л. Дроздова¹, М.А. Усачев¹, М.А. Омиралиев², К.К. Орынбасарова²

Курский государственный медицинский университет¹, Курск, Россия

Южно-Казахстанская медицинская академия², Шымкент, Казахстан

ИЗУЧЕНИЕ АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ НАДЗЕМНЫХ ВЕГЕТАТИВНЫХ ОРГАНОВ ВЕРБЕЙНИКА ТОЧЕЧНОГО (LYSIMACHIA PUNCTATA L.)

Резюме

В статье приведены результаты изучения анатомических признаков вегетативных органов вербейника точечного (*Lysimachia punctata* L.) семейства первоцветные (Primulaceae), широко распространенного в странах СНГ. В результате проведенных исследований выявлены характерные диагностические признаки листа и стебля, которые позволяют достоверно идентифицировать лекарственное растительное сырье, и могут быть использованы при разработке нормативной документации по разделу «Микроскопические признаки». Анатомические признаки вегетативных органов (листа и стебля) вербейника точечного изучены впервые.

Ключевые слова: вербейник точечный, *Lysimachia punctata*, стебель, лист, анатомические признаки, идентификация растительного сырья.

Введение. Род Вербейник (*Lysimachia*) насчитывает около 60 видов травянистых многолетников, распространены во всех регионах, кроме Арктики; однако, наибольшее число видов встречается в умеренных районах Северного полушария [5,6]. Свое название вербейник получил по сходству формы листьев вербейника с листьями некоторых видов ивы (вербы) [1]. Родиной вербейника считается Китай [2]. Одним из наиболее распространенных видов является вербейник точечный (*Lysimachia punctata*) [2]. Вербейник точечный – это Европейско-малоазиатский вид [7]. Представляет собой слабовеетвистое многолетнее травянистое растение с прямыми побегами, достигающими 70-100 см в высоту, которые нередко образуют заросли [2,8]. Листья яйцевидные, длиной до 8 см, плотно прилегают к стеблям. Цветки диаметром до 2 см, венчик состоит из 5 лепестков золотисто-желтого цвета с оранжевыми пятнами в центральной части; собраны в колосовидное соцветие длиной до 40 см.

Встречается по сырым лугам, по берегам рек [8]. За счет декоративного внешнего вида и неприхотливости вербейник точечный является популярным видом. Широко культивируется и используется в ландшафтном дизайне для оформления клумб, альпийских горок и рокариев; иногда дичает [26,7].

Преимуществом вербейника является то, что он отличается устойчивостью холодам и может произрастать как в тени, так и на солнце, может расти и развиваться на любых почвах, а также нормально переносит засуху и переувлажнение [2].

Вербейник точечный содержит различные классы БАВ. Так, в надземной части установлено наличие флавоноидов (мирицетин, кверцетин), антоцианов (цианидин, дильфинидин). В подземных органах обнаружен бензохинон – эмбелин [8]. В траве количественно определена сумма флавоноидов в пересчете на кверцетин (0,59%) и содержание каротиноидов (0,0195%). Выделены четыре фракции полисахаридного комплекса, среди которых преобладают пектиновые вещества (10,67%) [10].

В народной медицине надземная часть вербейника точечного используется при заболеваниях пищеварительной системы, при диарее, как вяжущее средство [5]. Настои и отвары из этого растения применяют при желудочно-кишечных и легочных заболеваниях, воспалениях кожи, мигрени. Помимо этого, компрессы, пропитанные свежим соком вербейника, помогают снизить болезненность укусов животных и насекомых и предотвратить осложнения [2]. В эксперименте эмбелин проявляет цитотоксическую активность в отношении клеток линий В16 и ХС [11].

Перспективность внедрения вербейника точечного в научную медицину обусловлена содержанием в нем различных классов БАВ, значительной сырьевой базой (в т.ч. за счет возможности культивирования), а также историческими сведениями о его применении в народной медицине.

Возможность внедрения вербейника точечного в научную медицину вызывает необходимость установления морфолого-анатомических признаков, которые будут использоваться при диагностике лекарственного сырья.

Цель работы: изучение анатомического строения надземных вегетативных органов вербейника точечного и выявление микродиагностических признаков лекарственного растительного сырья.

Объект исследования – надземные вегетативные органы (стебель, лист) вербейника точечного. Образцы сырья были собраны в окрестностях г. Курска и г. Тулы в фазу массового цветения вербейника точечного.

Материалы и методы. Для проведения исследований использовали образцы сырья, фиксированные в спирте этиловом 70%, а также в смеси: спирт этиловый 96% - вода очищенная – глицерин (в соотношении 1:1:1) [4]. Изучение анатомического строения проведено согласно общим фармакопейным статьям Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания (ОФС.1.5.1.0002.15 «Травы» и ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов») [4] и Государственной фармакопеи Республики Казахстан (статья «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья») [3]. Микропрепараты изучали с помощью светового микроскопа «Биолам». Снимки изготовленных микропрепаратов сделаны с помощью цифрового фотоаппарата и обработаны в графическом редакторе PhotoScape v3.5. Анатомическая терминология дана по И.А. Самылиной и О.Г. Аносовой [9].

Результаты и обсуждение.

В результате проведенных исследований были впервые описаны микродиагностические признаки вегетативных органов (стебель, лист) вербейника точечного.

Строение стебля. Стебель на поперечном срезе округлый с выраженными удлинёнными ребрами (рис.1 А, 1Б). Клетки эпидермиса на ребрах и грани вытянутые вдоль оси стебля, прямостенные с прямыми или скошенными концами. На эпидермисе заметна продольная морщинистость кутикулы. Имеются устьица аномоцитного типа (рис.1В). Обнаружены простые волоски следующих типов: 2-3х клеточные тонкостенные тупоконечные (рис.1Г); 2-3х клеточные толстостенные остроконусовидные с бородавчатой кутикулой (рис.1Д); многоклеточные тонкостенные остроконусовидные (рис. 1Е); многоклеточные тонкостенные со спадающимися стенками (рис.1Ж); многоклеточные тупоконусовидные тонкостенные волоски с толстостенной базальной клеткой (рис.1З); одноклеточные тонкостенные округло-конические (рис.1И). Имеется два типа железок с бурым содержимым. Наиболее часто встречаются железки с четырехклеточной головкой и 1-2клеточной ножкой (рис.1И), реже – железки с восьмиклеточной головкой (рис.1К).

Первичная кора хорошо выражена. Колленхима однослойная, уголкового типа. Клетки паренхимы первичной коры овальные, тонкостенные с довольно крупными межклетниками, расположены в 3-4 ряда. В клетках обнаружены включения игольчатых кристаллов (рис.1 Л). Наибольшее количество кристаллических включений наблюдается в ребрах. Эндодерма состоит из одного ряда овальных клеток с заметными поясками Каспари. Центральный цилиндр имеет непучковое строение. На периферии центрального цилиндра по всему периметру располагается 1-3х слойное кольцо клеток перициклической склеренхимы. Проводящие элементы флоэмы представлены мелкими тонкостенными клетками. Ксилема состоит из довольно крупных радиально расположенных сосудов, древесных волокон и склерофицированной паренхимы. В центре стебля располагается хорошо развитая основная паренхима, состоящая из клеток овальной или круглой формы с выраженными межклетниками.

Строение листа. Вдоль жилок и по краю листовой пластинки клетки эпидермиса прямостенные прозенхимные. В средней части листа клетки эпидермиса на обеих его сторонах извилисто-стенные (рис. 2А, 2Б), но контур клеток нижнего эпидермиса более извилистый. Устьица аномоцитного типа сосредоточены в основном на нижнем эпидермисе (рис. 2Б). На обеих сторонах листа встречаются простые одноклеточные остроконусовидные тонкостенные волоски (рис. 2В, 2Г). Имеются простые многоклеточные волоски, описанные выше для стебля (остроконусовидные тонкостенные часто со спадающимися стенками, остроконусовидные тонкостенные волоски с толстостенной базальной клеткой, толстостенные остроконусовидные с продольной складчатостью кутикулы) (рис. 2В, 2Г, 2Д, 2Е). Обнаружены железки с четырехклеточной головкой, аналогичные описанным для стебля (рис. 2Ж) и вместилища схизогенного типа с бурым содержимым (рис. 2З).

Строение черешка. Черешок листа на поперечном срезе округло-треугольной формы с выраженным желобком и удлинёнными латеральными выростами (рис. 3 А). На поверхности черешка обнаружены типы волосков, описанные выше для стебля и листа (простые многоклеточные остроконусовидные тонкостенные волоски, часто со спадающимися стенками, простые многоклеточные тонкостенные тупоконусовидные, простой двух-многоклеточные остроконусовидные толстостенные) (рис. 3Б, 3В, 3Г). Встречаются железки аналогичные описанным выше для листа (рис. 3Д). В центре поперечного среза черешка располагается один крупный продолговатый закрытый коллатеральный пучок, а в латеральных выростах – по одному маленькому проводящему пучку. (рис. 3А). В паренхиме обнаружены включения игольчатых кристаллов (рис. 3Е).

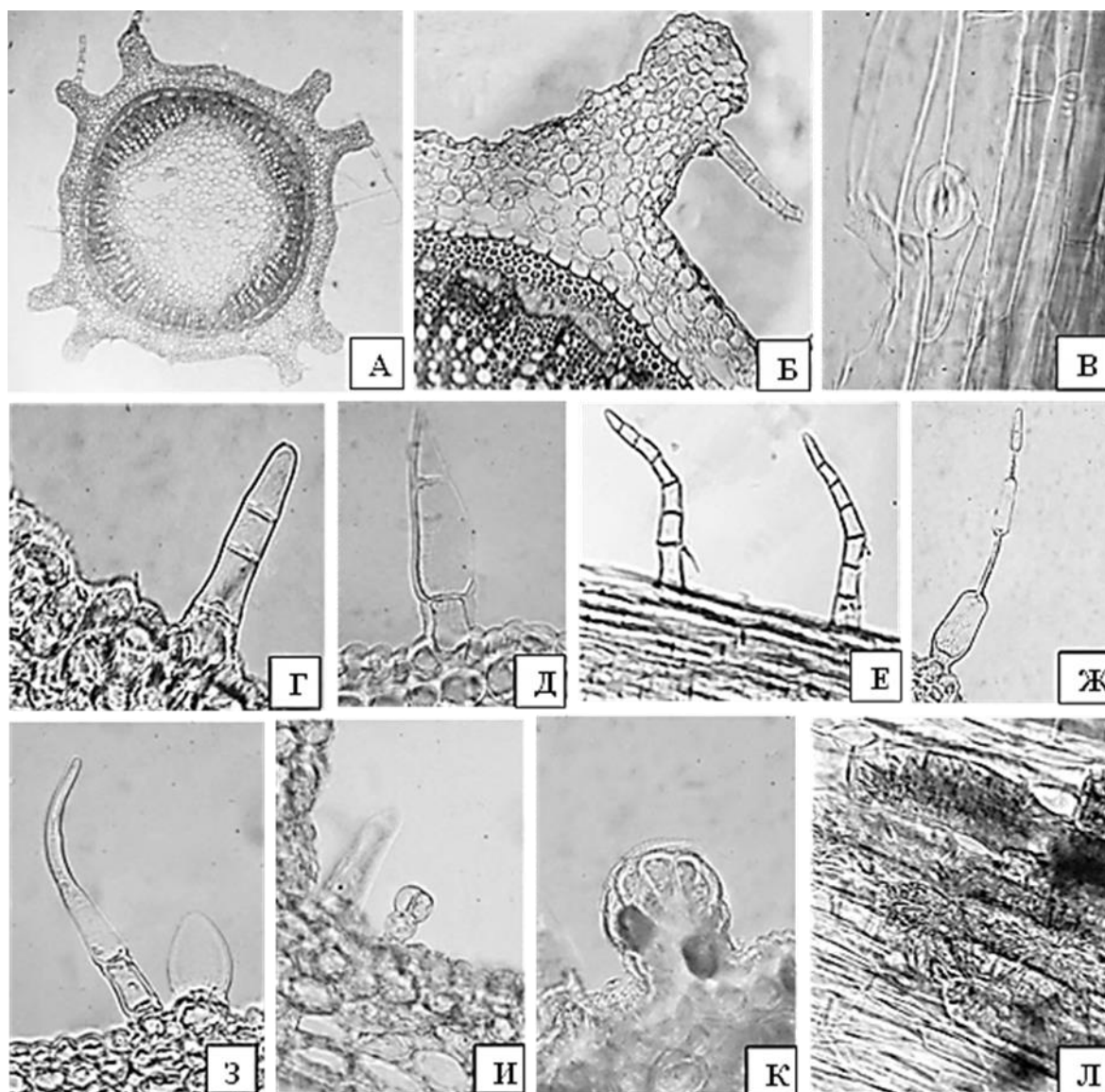


Рис. 1. Фрагменты стебля (Ув. $\times 35$, $\times 80$, $\times 140$, $\times 200$, $\times 280$, $\times 400$): А, Б – фрагменты поперечного среза стебля; В – клетки эпидермиса; Г – простой тонкостенный тупоконусовидный волосок; Д – простой толстостенный остроконусовидный волосок; Е – простые тонкостенные остроконусовидные волоски; Ж – простой тонкостенный волосок со спадающими стенками; З – простой тупоконусовидный тонкостенный волосок с толстостенной базальной клеткой и одноклеточный тонкостенный округлоконусовидный волосок; И, К – железы; Л – игольчатые кристаллы.

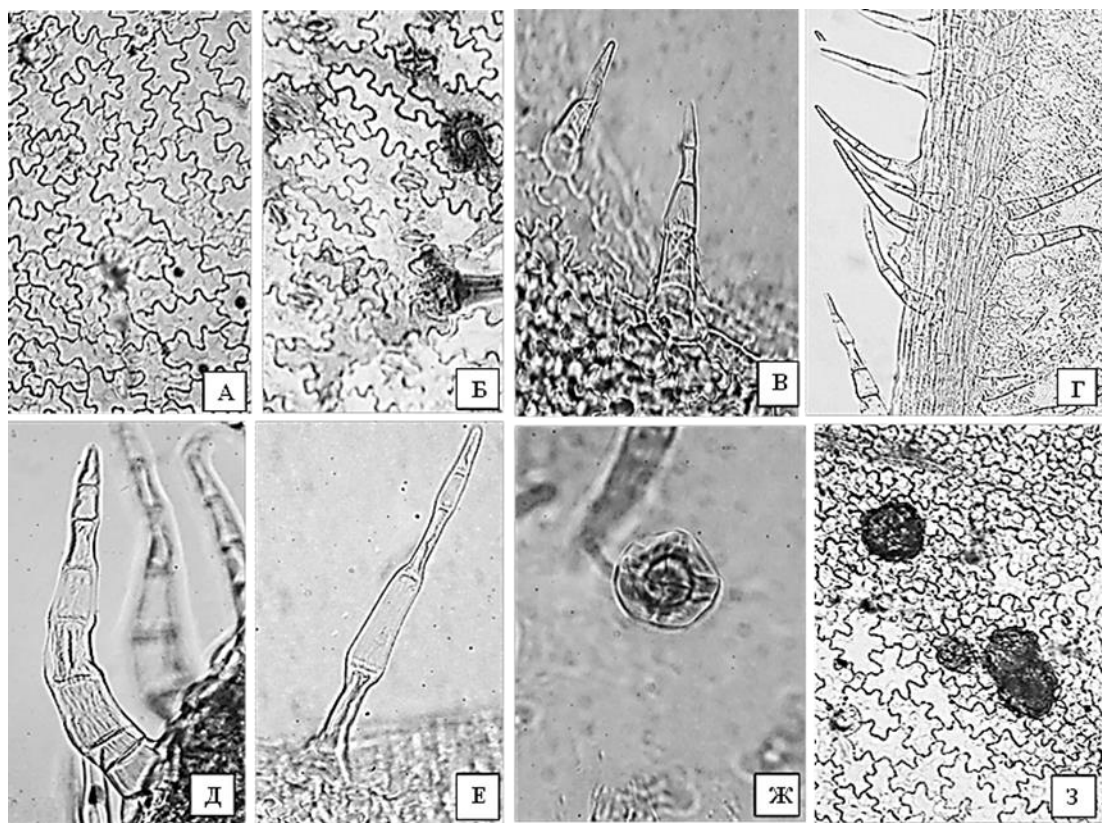


Рис. 2. Фрагменты листа (Ув. $\times 90$, $\times 200$, $\times 400$): А, Б – клетки верхнего (А) и нижнего (Б) эпидермиса, устьища аномоцитного типа; В,Г – простые одноклеточные и многоклеточные тонкостенные остроконусовидные волоски на поверхности листа (В) и по жилке (Г); Д – простые многоклеточные толстостенные остроконусовидные волоски с продольной складчатостью кутикулы; Е – простые многоклеточные остроконусовидные тонкостенные волоски с толстостенной базальной клеткой; Ж – железа с 4-клеточной головкой; З – вместилища схизогенного типа с бурым содержимым.

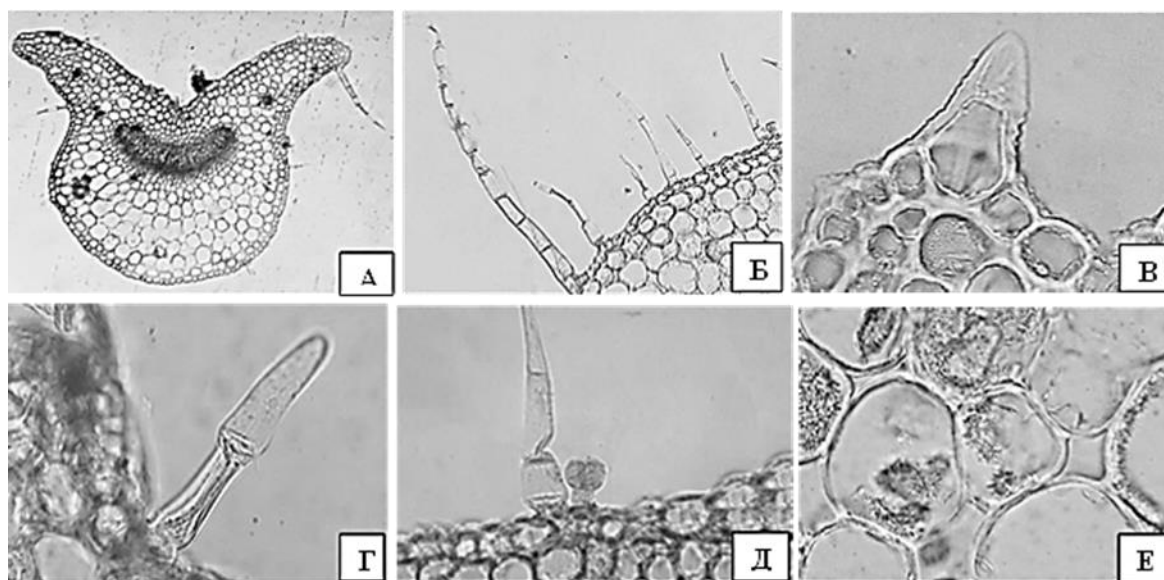


Рис. 3. Фрагменты черешка (Ув. $\times 56$, $\times 200$, $\times 400$): А – поперечный срез черешка; Б – простые многоклеточные остроконусовидные тонкостенные волоски; В – простой двухклеточный

остроконусовидный толстостенный волосок с бородавчатой кутикулой; Г – простой двухклеточный тупоконусовидный волосок; Д – железка и простой многоклеточный тонкостенный волосок со спадающимися стенками; Е – игольчатые кристаллы.

Таким образом, впервые проведено исследование анатомического строения надземных вегетативных органов (стебель, лист) вербейника точечного. В результате были описаны микродиагностические признаки вегетативных органов вербейника точечного, характерные и для других растений семейства Primulaceae, что согласуется с данными литературных источников [9]. Кроме того, установлены отличительные диагностические признаки, которые позволяют достоверно проводить идентификацию вегетативных органов вербейника точечного. Результаты исследований могут быть использованы при разработке нормативных документов по разделу «Подлинность» (микроскопические признаки) на новый вид лекарственного растительного сырья.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Впервые проведен микроскопический анализ надземных вегетативных органов вербейника точечного (стебля, листа).
2. Установлены микродиагностические признаки, которые могут быть использованы для определения подлинности вербейника точечного.

Литература

1. Бугаёв, И.В. Научные и народные названия растений и грибов / И.В. Бугаёв. – Томск: ТМЛ-Пресс, 2010. – 688 с.
2. Вербейник точечный: описание культуры, посадка и уход в открытом грунте. <http://cveti-rasteniya.ru/verbejnik-tochechnyj.html>, свободный (дата обращения 15 июля 2019 г.)
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. 1. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2008. – 592 с.
4. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Том II. [Электронный ресурс] // Федеральная электронная медицинская библиотека. – Режим доступа: http://femb.ru/femb/pharma_copea.php, свободный (дата обращения 15 июля 2019 г.)
5. Дикорастущие полезные растения России / Отв. ред. А.Л. Буданцев, Е.Е. Лесиовская. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2001. – 663 с.
6. Киселева, К.В. Флора средней полосы России / К.В. Киселева, С.Р. Майоров, В.С. Новиков. – М.: ЗАО «Фитон+», 2010. – 544 с.
7. Маевский, П.Ф. Флора средней полосы европейской части России / П.Ф. Маевский. – 11-е изд. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2014. – 635 с.
8. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т.2. Семейства Actinidiaceae-Malvaceae, Euphorbiaceae-Haloragaceae / Отв. ред. А.Л. Буданцев. СПб.: Тов-во научных изданий КМК, 2009. – 513 с.
9. Самылина, И.А. Фармакогнозия. Атлас: в 3-томах. / И.А. Самылина, О.Г. Аносова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т.1. – 192 с.
10. Текеева, Д.И. Химический состав травы вербейника точечного (*Lysimachia punctata* L.) / Д.И. Текеева, С.Л. Аджаихметова, С.П. Лукашук // В сборнике: Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции сборник научных трудов. – Пятигорск, 2018. – С. 127-131.
11. Podolak, I. Cytotoxic activity of embelin from *Lysimachia punctata* / I. Podolak, F. Galanty, Z. Janeczko // Fitoterapia. – 2005, Vol. 76. – № 3-4. – P.333-335.

Түйін

Я.С. Трембалья¹, И.Л. Дроздова¹, М.А. Усачев¹, М.А. Омиралиев², К.К. Орынбасарова²
Курск мемлекеттік медицина университеті¹, Курск, Ресей
Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы², Шымкент, Қазақстан

НҮКТЕЛІК ТАЛҚҰРАЙДЫҢ (*LYSIMACHIA PUNCTATA* L.) ЖЕР ҮСТІ ВЕГЕТАТИВТІ МҮШЕЛЕРІНІҢ АНАТОМИЯЛЫҚ ҚҰРЫЛЫСЫН ЗЕРТТЕУ

Бұрынғы ТМД елдерінің аумағында кеңінен таралған наурызгүл тұқымдасына жататын нүктелік талқұрайдың жер үсті бөлігінде орналасқан вегетативті мүшелерінің анатомиялық құрылысын зерттеу нәтижелері келтірілген. Зерттеу нәтижесінде нормативті құжаттың «Микроскопиялық белгілері» бөлімін дайындау кезінде қолданылатын жапырағының және сабағының диагностикалық белгілері анықталды. Нүктелік талқұрайдың анатомиялық диагностикалық белгілері алғаш рет зерттелді.

Кілт сөздер: нүктелік талқұрай, *Lysimachia punctata*, сабағы, жапырағы, анатомиялық белгілері, өсімдік шикізатын идентификациялау.

Summary

Trembalya¹ Ya.S., Drozdova¹ I.L., Usachev¹ M.A., Omirali² M.A., Orynbasarova² K.K.

1 - Kursk state medical University, Kursk, Russia

2 - South Kazakhstan medical Academy, Shymkent, Kazakhstan

STUDY OF THE ANATOMICAL STRUCTURE OF THE OVERGROUND VEGETATIVE ORGANS OF A LYSIMACHIA PUNCTATA L.

The article presents the results of studying the anatomical features of the vegetative organs of *Lysimachia punctata* L. family Primulaceae, widespread in the CIS countries. The result of the research revealed the characteristic diagnostic features of leaf and stem, that allow to reliably identify medicinal plant material, and can be used in the development of regulatory documents for «Microscopic features». Anatomical characteristics of vegetative organs (leaf and stem) of *Lysimachia punctata* L. were studied for the first time.

Key words: *Lysimachia punctata* L., stem, leaf, anatomic features, raw material identification.

МРНТИ 76.31.31

А.А. Гайнетдинова¹, Н.К. Жалалова¹, С.Р. Хасанова¹, К.К. Орынбасарова²

1-Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

2-Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Казахстан

ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ БОЯРЫШНИКА АЛМА-АТИНСКОГО

Резюме

В статье рассматриваются исследования антиоксидантной активности различных видов сырья боярышника алма-атинского. Для определения антиоксидантной активности использовали метод спектрофотометрии, основанной на аутоокислении адреналина. Согласно полученным данным, все исследуемые извлечения обладают антиоксидантной активностью (АОА более 10%). Наибольшей антиоксидантной активностью обладают настой листьев боярышника алма-атинского. Антиоксидантная активность боярышника алма-атинского листьев, цветков и в целом побегов оказалась выше, чем в плодах. Следовательно, дальнейшее изучение листьев и побегов боярышника алма-атинского является перспективным.

Ключевые слова: побеги боярышника алма-атинского, природные антиоксиданты, спектрофотометрия, адреналин.

Актуальность. Результаты эпидемиологических исследований последних лет указывают на ухудшение показателей здоровья населения практически всех регионов России. Большинство заболеваний человечества – следствие воздействия неблагоприятных факторов внешней среды (радиация, ультрафиолет, озон, загрязнение воздуха токсичными соединениями, курение и т.д.) и активации внутренних механизмов образования активных форм кислорода (воспалительные, онкологические заболевания, нервный стресс и др.). [2]

Одним из наиболее эффективных подходов в профилактике здоровья является использование продуктов функционального питания, которые, наряду с питательными компонентами (белки, жиры, углеводы), содержат в своем составе микронутриенты, необходимые для обеспечения физиологических потребностей организма и поддержания гомеостаза в норме. Особо важны микронутриенты, обеспечивающие антиоксидантную защиту.

Наиболее известными микронутриентами-антиоксидантами являются витамины С, Е, А, D, К; микроэлементы цинк, селен [3]. Одним из источников природных антиоксидантов является боярышник. Интерес к боярышнику вызван также многообразием его использования в пищевой и медицинской промышленности.

В цветках боярышника содержатся эфирные масла, дубильные вещества (2,9-9,67%), флавоноиды (ацетилвитексин, витексин, гиперозид, кверцитрин), органические кислоты (кофейная, хлорогеновая), ацетилхолин, холин; в плодах – органические кислоты (1,87-4,2%), стероиды; тритерпеноиды (кратегусовая кислота), витамин С (до 30 мг%), каротин (0,5 мг%), дубильные вещества, флавоноиды (гиперозид, рутин), сорбит [4]. Препараты боярышника применяют при начальной стадии гипертонической болезни, головокружении, одышке, бессоннице, неврозах в климактерическом периоде, стенокардии, атеросклерозе, сужении мозговых сосудов, нарушении ритма сердца, при повышенной функции щитовидной железы [1].

Одним из перспективных и развивающихся направлений современной медицины и фармации является введение в практику нового вида уже изученного рода и нового вида сырья боярышника – побегов боярышника. За рубежом изучают листья для качественной замены или совместного использования наравне с плодами и цветками боярышника [4]. Поэтому введение в официальную медицину нового вида уже изученного рода и нового вида лекарственного растительного сырья – побегов боярышника алма-атинского является актуальным.

Цель: определить антиоксидантную активность различных видов сырья боярышника алма-атинского.

Материалы и методы. Объектом исследования стали побеги, листья, цветки и плоды боярышника алма-атинского, собранные в 2017-2018 гг на территории Кыргызстана. Из побегов, листьев и цветков боярышника алма-атинского получали настои в соотношении 1:10, из плодов – отвар. Антиоксидантную активность определяли согласно следующей методике: к 4 мл 0,2М раствора карбоната натрия (рН=12) добавляли 0,1 мл 0,1% раствор адреналина. Через 10 мин измеряли оптическую плотность при длине волны 347 нм в кювете толщиной 1 см (A_0). К 4 мл 0,2М раствора карбоната натрия (рН=12) добавляли 0,06 мл настоя побегов боярышника алма-атинского и 0,1 мл 0,1% раствор адреналина. Через 10 мин измеряли оптическую плотность при длине волны 347 нм в кювете толщиной 1 см (A_1). АОА рассчитывается по формуле $(A_0 - A_1) \times 100 / A_0$ [5]. В качестве препарата сравнения использовали 0,05% раствор аскорбиновой кислоты.

Результаты и обсуждение. При определении антиоксидантной активности измерена оптическая плотность полученных растворов и рассчитаны показатели антиоксидантные активности листьев, цветков, плодов и побегов боярышника алма-атинского (таблица 1).

Таблица 1 - Результаты определения антиоксидантной активности

Исследуемый раствор	АОА, %
Настой листьев	74,8
Настой цветков	53,5
Настой побегов	58,4
Отвар плодов	52,5
0,05% раствор аскорбиновой кислоты (препарат сравнения)	95,7

Согласно полученным данным, все исследуемые извлечения обладают антиоксидантной активностью (АОА более 10%). Наибольшей антиоксидантной активностью обладают настой листьев боярышника алма-атинского.

Выводы. Таким образом, мы провели исследование антиоксидантной активности различных видов сырья боярышника алма-атинского. Антиоксидантная активность боярышника алма-атинского листьев, цветков и в целом побегов оказалась выше, чем в плодах. Следовательно, дальнейшее изучение листьев и побегов боярышника алма-атинского является перспективным.

Литература

1. Гусейнов, Д.Я. Фармакология боярышника. – Б.: Азернешр. – 1985. – 154с.
2. Здравоохранение Российской Федерации. М.: Медицина. 2006. №5. С.22-25.
3. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Зиновьев Е.В. Антиоксидантная терапия в клинической практике. Изд-во Санкт-Петербурга. 2003. 120с.
4. Евдокимова, О.В. О перспективном виде лекарственного растительного сырья – побегах боярышника / О.В. Евдокимова, И.А. Самылина, М.В. Кашникова//Фармация. –Т.43. - №4. – С. 28-30.
5. Сирота, Т.В. Способ определения антиоксидантной активности супероксиддисмутазы и химических соединений / Т.В. Сирота. - Заявка №99103192 (003673), приоритет от 24.02.1999.

Түйін

А.А. Гайнетдинова¹, Н.К. Жалалова¹, С.Р. Хасанова¹, К.К. Орынбасарова²

1-Башқұрт мемлекеттік медицина университеті, Уфа, Ресей

2-Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент, Қазақстан

АЛМАТЫ ДОЛАНАСЫНЫҢ АНТИОКСИДАНТТЫ БЕЛСЕНДІЛІГІН АНЫҚТАУ

Алматы доланасының түрлі шикізатынан антиоксиданттық қасиетін зерттеу қарастырылады. Антиоксидантты белсенділікті адреналиннің аутоотығығы негізделген спектрофотометрия әдісімен

анықтады. Алынған зерттеу нәтижелері арқасында сығындының барлығы антиоксидантты қабілеттілік көрсететіні анықталды. Алматы доласының жапырағынан дайындалған тұнба өте жоғары антиоксидантты белсенділікті көрсетті. Алматы доласының жапырағынан, гүлінен, сабағынан дайындалған тұнбаның антиоксидантты белсенділігі жемісінен дайындалған тұнбаның антиоксидантты белсенділігінен жоғары. Сондықтан Алматы доласының жапырағын және сабағын зерттеу перспективті болып келеді.

Кілт сөздер: Алматы доланысының сабағы, табиғи антиоксиданттар, спектрофотометрия, адреналин.

Summary

A.A. Gainetdinova¹, N.K. Jalalova¹, S.R. Khasanova¹, K.K. Orynbasarova²

Bashkir State Medical University¹, Ufa, Russia

²South Kazakhstan Medical Academy², Shymkent, Kazakhstan

STUDY OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF HAWTHORN ALMA-ATA

The article deals with the study of antioxidant activity of Hawthorn Alma-Ata. For the determination of antioxidant activity use spectrophotometry. According to the data obtained, all the studied extracts have antioxidant activity (AOA more than 10%). The greatest antioxidant activity have infusion of leaves of hawthorn Alma-ata. Antioxidant activity of Alma-Ata hawthorn leaves, flowers and shoots on the whole proved to be higher than in the fruit. Study of the leaves and shoots of Hawthorn Alma-Ata is promising.

Key words: shoots Hawthorn Alma-Ata, natural antioxidants, spectrophotometry, adrenaline.

МРНТИ 76.31.31.

А.А. Гайнетдинова, Н.К. Жалалова, С.Р. Хасанова

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И АНАТОМО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЫРЬЯ БОЯРЫШНИКА АЛМА-АТИНСКОГО

Резюме. В статье представлены исследования морфологических и микроскопических признаков различных видов сырья боярышника алма-атинского. Исследованы плоды, цветки и побеги боярышника алма-атинского. Внешние признаки и микроскопический анализ проводили согласно ГФ XIV издания. Установили морфологические признаки и анатомо-диагностические признаки побегов, цветков и плодов боярышника алма-атинского. Полученные морфологические и анатомо-диагностические признаки сырья боярышника алма-атинского имеют сходное строение с фармакопейными видами боярышника и могут являться перспективным источником лекарственного растительного сырья

Ключевые слова: плоды, цветки, побеги, боярышник алма-атинский, микроскопия.

Актуальность: плоды и цветы боярышника приносят огромную пользу здоровью. Интерес к боярышнику вызван также многообразием его использования в пищевой и медицинской промышленности. В цветках боярышника содержатся эфирные масла, дубильные вещества, флавоноиды, органические кислоты; в плодах - органические кислоты, стероиды; тритерпеноиды, витамин С, каротиноиды, дубильные вещества, флавоноиды, сахара [4,6]. Препараты боярышника расширяют коронарные сосуды и сосуды головного мозга, снижают возбудимость нервной системы, усиливает снабжение сердца и мозга кислородом, улучшает обмен веществ. Их применяют внутрь при начальной стадии гипертонической болезни, головокружении, одышке, бессоннице, неврозах в климактерическом периоде, стенокардии, атеросклерозе, сужении мозговых сосудов, нарушении ритма сердца, при повышенной функции щитовидной железы. Жидкий экстракт плодов входит в состав препарата Кардиовален, применяемого при ревматическом пороке сердца, кардиосклерозе с нарушением кровообращения I-III стадии [3].

Одним из перспективных и развивающихся направлений современной медицины и фармации является введение в практику новых видов лекарственного растительного сырья. Одним из мало изученных видов является боярышник алма-атинский. Ареал боярышника алма-атинского охватывает Среднюю Азию, в том числе Киргизию [5]. Введение его в качестве дополнительного источника сырья боярышника является актуальным.

Целью исследований явилось проведение макро - и микроскопического анализа плодов, цветков и побегов боярышника алма-атинского.

Материалы и методы. Объектом исследования стали плоды, цветки и побеги боярышника алма-атинского, собранные: цветки и побеги - в период цветения, плоды – в период плодоношения в 2017-2018 гг на территории Кыргызстана. Внешние признаки и микроскопический анализ проводили согласно ГФ XIV издания [1].

Результаты и обсуждение. Плоды боярышника алма-атинского представляют собой плоды темно-красные, крупные эллипсоидальные, диаметром до 1 см, косточек 2-3 штуки, неправильной широко-треугольной формы, сжатые с боков, поверхность шероховатая, мелкоямчатая. Побеги боярышника алма-атинского состоят из смеси стеблей, цветков и листьев. Стебли 4-7 см, с серо-коричневой перидермой, Листья простые, черешковые (черешок 1-2 см, серо-зеленый), обратнойцевидные, ромбовидной формы, перисто-лопастные. Зубцы начинаются от половины листа. Основание клиновидное, верхушка заостренная. Размеры листа: 3-4 см в длину, 2,5 -3,5 см в ширину. Цветки собраны в щитковидные соцветия по 9-16 цветков. Венчик цветков желто-белый. На стеблях колючки отсутствуют. При исследовании микроскопии листьев боярышника алма-атинского обнаружилось, что клетки эпидермиса верхней стороны листа слегка извилистые (рис.1), с ярко-выраженной складчатостью кутикулы; нижний эпидермис с более извилистыми клетками, устьица крупные, встречаются на обеих сторонах листовой пластинки (преимущественно на нижней стороне). Устьичный аппарат аномоцитного типа. Волоски встречаются только простые, одноклеточные, тонкостенные, у основания волоска клетки эпидермиса образуют розетку. Обнаружено большое количество друз оксалата кальция, особенно по жилкам листовой пластинки. Клетки эпидермиса черешка листа боярышника алма-атинского продолговато-удлиненные, с четковидными утолщениями. Устьица на эпидермисе черешка крупные, устьичный аппарат аномоцитного типа (рис.2).

Также на эпидермисе черешка встречаются простые волоски, одноклеточные, тонкостенные. При исследовании анатомо-диагностических признаков цветков боярышника алма-атинского обнаружены клетки эпидермиса венчика продолговато-удлиненные, прямостенные, со складчатостью кутикулы, так же встречаются сосочковидные клетки (рис.4). Устьица крупные, устьичный аппарат аномоцитного типа. Некоторые клетки содержат коричневое содержимое. Имеются округлые железки. Клетки эпидермиса чашелистика продолговатые, многоугольные, со складчатостью кутикулы. Устьица крупные, устьичный аппарат аномоцитного типа. Имеются крупные друзы оксалата кальция. Волоски одноклеточные, простые, толстостенные, в местах прикрепления клетки эпидермиса содержат коричневое содержимое (рис.3). На поверхности эпидермиса чашечки встречаются железки круглой формы на ножке. При микроскопировании плодов боярышника алма-атинского обнаружено, что плоды имеют прямоугольные окончатые клетки эпидермиса, толстостенные, многоугольные, неизвилистые с желто-бурым содержимым (рис.5). Встречаются склереиды, которые образуют скопления или встречаются поодиночке. Клетки мякоти продолговатые с тонкими стенками, с красно-коричневым содержимым. Имеются одноклеточные простые толстостенные волоски.

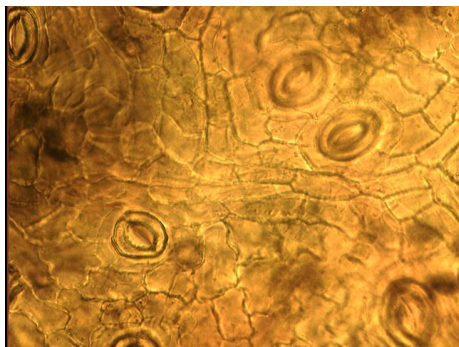


Рисунок 1 – верхний эпидермис листа

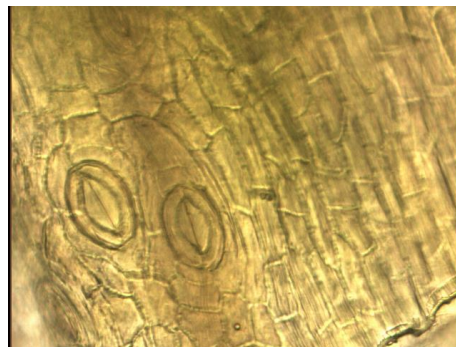


Рисунок 2 – эпидермис черешка



Рисунок 3 – эпидермис и волски чашечки

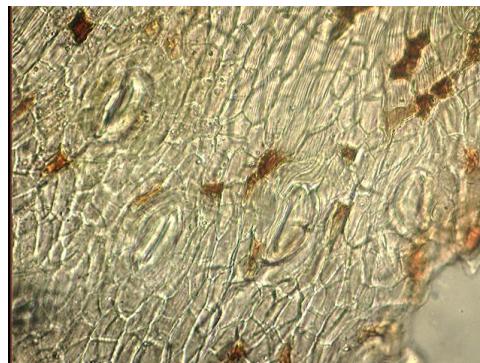


Рисунок 4 – эпидермис цветка

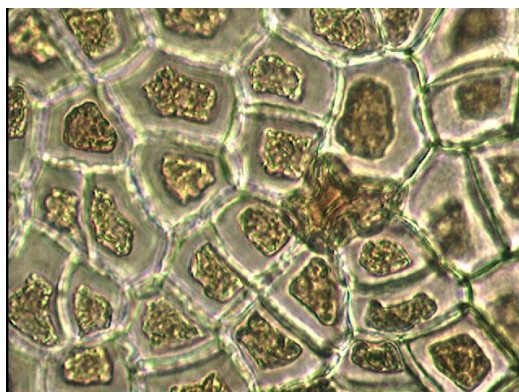


Рисунок 5 – эпидермис плодов

Выводы. Таким образом, мы провели макроскопический анализ сырья боярышника алма-тинского и установили морфологические признаки побегов, цветков и плодов боярышника алма-тинского. При проведении микроскопического анализа сырья установлены анатомо-диагностические признаки побегов, цветков и плодов боярышника алма-тинского. При сравнении полученных данных с нормативной документацией на сырье боярышника [2], можно сделать вывод, что морфологические и анатомо-диагностические признаки сырья боярышника алма-тинского имеют сходное строение с официальными видами боярышника и могут являться перспективным источником лекарственного растительного сырья.

Список литературы

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. - М.: Москва, 2018. - Ч. 4. - 1845 с. - Режим доступа: <http://www.femb.ru/feml>
2. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. - М.: Москва, 2018. - Ч. 2. - 1451с. - Режим доступа: <http://www.femb.ru/feml>
3. Гусейнов, Д.Я. Фармакология боярышника. – Б.: Азернешр. – 1985. – 154с.
4. Евдокимова, О.В. О перспективном виде лекарственного растительного сырья – побегах боярышника / О.В. Евдокимова, И.А. Самылина, М.В. Кашникова //Фармация. –Т.43. - №4. – С. 28-30.
5. Лазьков Г.А., Султанова Б.А. Кадастр флоры Кыргызстана. Сосудистые растения. Б.: 2014. – 126 с.
6. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т.2. / Под ред. А.Л. Буданцева. - СПб.; М.: Товарищество научных изданий КМК, 2009. - 513 с.

Түйін

А.А. Гайнетдинова, Н.К. Жалалова, С.Р. Хасанова
Башқұрт мемлекеттік медицина университеті, Уфа, Ресей

АЛМАТЫ ДОЛАНАСЫ ШИКІЗАТЫНЫҢ МОРФОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ АНАТОМИЯЛЫҚ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ БЕЛГІЛЕРІН ЗЕРТТЕУ

Алматы доланасы шикізатының әртүріне морфологиялық және микроскопиялық талдау жұмыстары жүргізілді. Алматы доланасының гүлдері, сабағы және жемістері зерттелді. Морфологиялық және

анатомиялық белгілері МФ XIV сәйкес жүргізілді. Алматы доланасының морфологиялық – анатомиялық белгілері фармакопеялық долананың түрінің белгілеріне сәйкес келеді. Сондықтан өсімдіктегі шикізатты дайындаудың перспективті көзі болып табылады.

Кілт сөздер: жемістер, гүлдер, сабағы, микроскопия, алматы доланасы

Summary

A.A. Gainetdinova, N.K. Jalalova, S.R. Khasanova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL RESEARCH HAWTHORN ALMA-ATA

The article presents the study of morphological and microscopic features of various types of raw hawthorn Alma-ata. Fruits, flowers and shoots of the hawthorn of Alma-ata were studied. External signs and microscopic analysis were carried out according to Pharmacopoeia 14th edition edition. Established morphological features and anatomic and diagnostic signs of the shoots, flowers and fruits of hawthorn Alma-ata. The obtained morphological and anatomical and diagnostic signs of raw hawthorn Alma-ata have a similar structure and can be a promising source of medicinal plant raw materials

Key words: fruits, flowers, shoots, hawthorn Alma-ata, microscopy

МРНТИ 76.31.31.

О.А. Гибадуллина¹, А.К. Зырянова¹, К.А. Пупыкина¹, К.К. Орынбасарова²

Башкирский государственный медицинский университет¹, г. Уфа, Россия

Южно – Казахстанская медицинская академия², Шымкент, РК

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ДЕНДРАНТЕМЫ ЗАВАДСКОГО В РАЗНЫЕ ФАЗЫ ВЕГЕТАЦИИ

Резюме

В статье приведены результаты количественного определения содержания суммы дубильных веществ в траве, соцветиях и листьях дендрантемы Завадского в различные периоды вегетации растения. Установлено, что в большем количестве дубильные вещества накапливаются в листьях дендрантемы Завадского собранных в фазу плодоношения растения, а в меньшем количестве в траве собранной в фазу бутонизации растения.

Ключевые слова: дендрантема Завадского, дубильные вещества, количественное определение, фаза вегетации.

Дендрантема Завадского (*Dendranthema Zawadskii* (Herbich) Tzwel.) семейство сложноцветные Asteraceae – редкий скально-горно-степной реликт, встречающийся в 4-х районах Башкирского Предуралья [1]. Многолетнее растение высотой 15-50 см. Корневище тонкое, разветвленное. Стебли одиночные или немногочисленные, прямостоячие или восходящие, обильно облиственные, простые или в верхней части слабоветвистые. Листья с точечными железками, редко и прижатоволосистые до почти голых, прикорневые и нижние стеблевые до 8 см длиной и 4 см шириной, на длинных, узкокрылатых черешках; пластинки их в очертании от яйцевидных до почти округлых, дважды перисто-рассеченные или отдельные; средние стеблевые листья на более коротких, часто ширококрылатых черешках, обычно упрощенные; самые верхние листья цельные или перисто-лопастные. Корзинки одиночные или в количестве 2-5 на верхушке стебля и его облиственных боковых ветвей, обычно не образующие щитка; обертки 10-20 мм в диаметре и около 4,5-6 мм высоты; листочки их с довольно широкой, светлой или буроватой перепончатой каймой. Язычковые цветки розовые, красновато-сиреневые, розовато-фиолетовые, редко белые с отгибом 12-26 мм длиной и 3-6 мм шириной, венчики трубчатых цветков около 2,5-3 мм длиной. Семянки 1,8-2,5 мм длиной и 0,5-0,6 мм шириной, без коронки. Цветет в июле-сентябре. Дендрантема Завадского распространена в европейской части России, в Западной и Восточной Сибири, на Дальнем Востоке. В природе растет на каменистых известняковых склонах, в степях и в горных сосновых лесах [5].

Дендрантема Завадского является ценным декоративным и лекарственным растением и представляет интерес для изучения в научной медицине, так как известно, что соцветия или всю траву

используют в тибетской медицине в качестве жаропонижающего, противовоспалительного средства при пневмонии, бронхитах, кашле, простуде, заболеваниях горла, противоглистного, гипотензивного, общеукрепляющего средства [2]. Химический состав дендрантемы изучен недостаточно, что подтверждает актуальность настоящих исследований. Определение содержания дубильных веществ в растительных объектах интересно в связи с их высокой биологической ролью и накопление их зависит от возраста, фазы развития, места произрастания, климатических и почвенных условий.

Целью настоящего исследования является изучение содержания и особенностей накопления дубильных веществ в дендрантеме Завадского, собранной в различные периоды вегетации.

Материалы и методы. Объектами исследования служили образцы сырья дендрантемы Завадского, собранные в Ботаническом саду-институте Уфимского научного центра РАН. Образцы хранили в сухом, чистом, хорошо вентилируемом помещении, без прямого попадания солнечных лучей. При расчетах количественного содержания дубильных веществ учитывали показатель влажности. Содержание влаги или потерю в массе при высушивании растительного сырья за счет гигроскопической влаги определяли по методике Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIV издания.

Результаты и их обсуждение. Для количественного определения различных групп биологически активных веществ в лекарственном растительном сырье необходим показатель потери в массе при высушивании, который учитывается при расчете числовых показателей. Результаты исследования потери в массе при высушивании (влажности) сырья надземной части дендрантемы Завадского представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Содержание влажности в образцах дендрантемы Завадского

№ п/п	Вид сырья и период вегетации	Влажность %
1	Трава в период бутонизации	5,49±0,16
2	Соцветия в период цветения	5,53±0,13
3	Листья в период цветения	5,74±0,15
4	Соцветия в период плодоношения	4,21±0,12
5	Листья в период плодоношения	4,24±0,14

Определение содержания дубильных веществ в исследуемых образцах дендрантемы Завадского проводили по следующей методике [3]: 2 г (точная навеска) измельченного сырья, просеянного сквозь сито с диаметром отверстий 3 мм помещают в коническую колбу вместимостью 500 мл, заливают 250 мл нагретой до кипячения воды и кипятят с обратным холодильником на электрической плитке с закрытой спиралью в течение 30 мин при периодическом перемешивании. Жидкость охлаждают до комнатной температуры и процеживают около 100 мл в коническую колбу 200-250 мл через вату так, чтобы частицы сырья не попали в колбу. Затем отбирают пипеткой 25 мл полученного извлечения в другую коническую колбу вместимостью 750 мл, прибавляют 500 мл воды, 25 мл раствора индигосульфокислоты и титруют при постоянном перемешивании раствором перманганата калия (0,02 моль/л) до золотисто-желтого окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл раствора перманганата калия (0,02 моль/л) соответствует 0,004157 г дубильных веществ в пересчете на танин. Содержание дубильных веществ (X) в процентах в пересчете на абсолютно сухое сырье вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(V - V_1) \cdot 0,004157 \cdot 250 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot 25 \cdot (100 - W)}, \text{ мгде}$$

где V- объем раствора перманганата калия (0,02 моль/л), израсходованного на титрование извлечения, в миллилитрах;

V₁ - объем раствора перманганата калия (0,02 моль/л), израсходованного на титрование в контрольном опыте, в миллилитрах;

0,004157- количество дубильных веществ, соответствующее 1 мл раствора перманганата калия (0,02 моль/л) (в пересчете на танин), в граммах;

M - масса сырья в граммах;

W - потеря в массе при высушивании сырья в процентах;

250 - общий объем извлечения в миллилитрах;

25 - объем извлечения, взятого для титрования, в миллилитрах.[3]

Объем раствора перманганата калия (0,02 моль/л), израсходованного на титрование в контрольном опыте равен 1,3 мл.

Результаты исследования дубильных веществ в надземной части дендрантемы Завадского представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Содержание дубильных веществ в образцах дендрантемы Завадского

№ п/п	Наименование пробы сырья	Содержание дубильных веществ %
1	Трава в фазу бутонизации	4,8±0,12
2	Соцветия в фазу цветения	4,2±0,10
3	Листья в фазу цветения	6,6±0,15
4	Соцветия в фазу плодоношения	5,0±0,14
5	Листья в фазу плодоношения	7,8±0,16

Таким образом, анализируя полученные результаты, можно отметить, что содержание дубильных веществ отличается в количественном отношении. Так, в большем количестве дубильные вещества накапливаются в листьях собранных в фазу плодоношения растения, а в меньшем количестве в траве собранной в фазу бутонизации растения. Исходя из этого можно сказать, что возраст растения и фаза вегетации влияют на накопление дубильных веществ в дендрантеме Завадского.

Выводы: Изучены особенности накопления дубильных веществ в дендрантеме Завадского, собранной в различные периоды вегетации. Установлено, что дубильные вещества накапливаются в наибольшем количестве в листьях собранных в фазу плодоношения растения второго года вегетации.

Литература

1. Красная книга Республики Башкортостан. Т. 1. Редкие и исчезающие виды высших сосудистых растений. Уфа: Китап, 2001. 280 с.
2. Шретер А. И. Лекарственная флора Дальнего Востока. - М.: Медицина, 1975. - 328 с.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. – Том II, IV. - Москва, 2018 // <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>.
4. Новиков В. С., Губанов И.А. Популярный Атлас определитель дикорастущие растения, 2006

Түйін

О.А. Гибадуллина¹, А.К. Зырянова¹, К.А. Пупыкина¹, К.К. Орынбасарова²

Башқұрт мемлекеттік медицина университеті¹, Уфа, Ресей

Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы², Шымкент, ҚР

ВЕГЕТАЦИЯНЫҢ ТҮРЛІ ФАЗАСЫНДА DENDRANTHEMA ZAWADSKII ЖЕР ҮСТІ БӨЛІГІНДЕГІ ІЛІК ЗАТТАРДЫҢ МӨЛШЕРІН БАҒАЛАУ

Dendranthema Zawadskii шөбінің, гүлшоғырының, жапырағының құрамындағы ілік заттардың сандық мөлшері анықталған. Сонымен қатар ілік заттардың мөлшері гүлдеу кезінде шөбіне қарағанда жеміс байлау кезінде өте жоғары болады.

Кілт сөздер: дендрантема Завадск, ілік заттар, сандық талдау, вегетация фазасы

Summary

O. A. Gibadullina¹, A. K. Zyryanova¹, K. A. Pupykina¹, K. K. Orynbasarova²

Bashkir State Medical University¹, Ufa, Russia

²South Kazakhstan Medical Academy², Shymkent, Kazakhstan

ASSESSMENT OF TANNINS IN THE ABOVE-GROUND PART *DENDRANTHEMA ZAWADSKII* IN DIFFERENT PHASES OF VEGETATION

Summary: In article results of quantitative measurement of the amount of tannins in the herbae, the flores and folia of *Dendranthema Zavadsky* in different vegetation periods of plants. It was found that in a larger amount of tannins accumulate in the leaves collected in the folia *Dendranthema Zavadsky* phase of the plant, and in a smaller amount in the grass collected in the budding phase of the plant.

Key words: *Dendranthema Zavadsky*, tannins, quantification, phase of vegetation.

МРНТИ 14.35.09

Д.Р. Улямаева, К.А. Пупыкина, Г.Г. Шайдуллина

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЕНДРАНТЕМЫ ЗАВАДСКОГО

Резюме

В статье приведены результаты изучения качественного и количественного состава дендрантемы Завадского, интродуцированной в Республике Башкортостан. Определено количественное содержание эфирных масел, каротиноидов, дубильных веществ, органических кислот, макро- и микроэлементов в цветках и листьях дендрантемы Завадского и установлено их различное распределение в данных органах.

Ключевые слова: дендрантема Завадского, биологически активные вещества, качественный анализ, количественный анализ.

Одной из актуальных задач здравоохранения является расширение ассортимента отечественных лекарственных средств растительного происхождения за счет внедрения в лечебную практику новых растений. Дендрантема Завадского – *Dendranthema Zawadskii* (Herbich) Tzvel., семейство сложноцветные (*Asteraceae*) распространена в европейской части России, в Западной и Восточной Сибири, на Дальнем Востоке. Растет на каменистых, щебнистых склонах, галечниках, в разреженных лесах, в среднегорном и верхнегорном поясах, предпочитает солнечные открытые места.

Дендрантема представляет интерес для изучения в научной медицине, так как известно, что соцветия или вся трава растения использовались в тибетской медицине в качестве жаропонижающего, противовоспалительного средства при пневмонии, бронхитах, кашле, простуде, заболеваниях горла. Настойку травы принимали при болезнях мочевого пузыря, в качестве противоглистного, гипотензивного, общеукрепляющего средства.

Растение представляет собой редкий вид, с дизъюнктивным ареалом. Многолетнее травянистое растение высотой 15-50 см. Стебли одиночные или немногочисленные, прямостоячие или восходящие, обильно облиственные, в верхней части слабовегетивные. Листья дважды перисто-рассеченные или раздельные; средние стеблевые на более коротких, часто ширококрылатых черешках, обычно упрощенные; самые верхние листья цельные или перисто-лопастные. Корзинки одиночные или в количестве 2-5 по одной на верхушке стебля, желтые с белыми краевыми язычковыми цветками, напоминающими лепестки, диаметром до 6 см. Плод - семянка, без коронки [4].

Целью исследования является изучение содержания некоторых групп биологически активных веществ в надземной массе дендрантемы Завадского.

Материалы и методы. Объектами исследования служили образцы сырья дендрантемы Завадского, собранные в Ботаническом саду-институте Уфимского научного центра РАН. Образцы хранили в сухом, чистом, хорошо вентилируемом помещении, без прямого попадания солнечных лучей. Определение содержания эфирного масла в исследуемых образцах надземной части дендрантемы Завадского проводили методом перегонки с водяным паром, содержания макро- и микроэлементов - методом атомно-абсорбционной спектроскопии в аналитических пробах, изготовленных в лабораторных условиях. Определение содержания каротиноидов проводили спектрофотометрическим пересчете на β -каротин. Количественное определение органических кислот и дубильных веществ осуществляли титриметрическим методом по фармакопейной методике [1, 2].

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования были изучены различные условия получения эфирного масла: навеска сырья в количестве 10,0 г, 15,0 г, 20,0 г, 25,0 г, 30,0 г; время перегонки 30 мин, 1 час, 1,5 часа, 2 часа. При этом было установлено, что максимальное содержание эфирного масла было получено при использовании навески сырья 30,0 г и времени экстракции 2 часа. Эфирное масло представляло собой маслянистую жидкость светло-желтого цвета приятного пряно-ароматного запаха. Результаты количественного определения отдельных групп биологически активных веществ в различных морфологических группах сырья дендрантемы Завадского представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Показатели содержания БАВ в образцах сырья дендрантемы Завадского

Наименование показателя	Листья дендрантемы	Цветки дендрантемы
Влажность, %	4,54 ± 0,17	4,21 ± 0,15
Зола общая, %	13,30 ± 0,49	12,78 ± 0,53
Эфирные масла, %	0,35 ± 0,03	0,68 ± 0,04
Каротиноиды, мг %	22,73 ± 1,02	86,73 ± 2,65
Дубильные вещества, %	7,82 ± 0,28	5,24 ± 0,21
Органические кислоты, %	4,15 ± 0,15	2,89 ± 0,11

Анализ полученных данных позволяет отметить, что в цветках дендрантемы Завадского в большем количестве накапливаются эфирные масла, каротиноиды, а в листьях – дубильные вещества и органические кислоты.

Определение содержания макро- и микроэлементов в растительных объектах представляет интерес в связи с тем, что многие из них играют определенную роль в обмене веществ, влияют на физиологические процессы, активизируют ферментные системы, играют важную роль в пластических процессах, формировании тканей организма, кроме того, в ряде случаев, проявляют фармакологическую активность [3]. Результаты исследования содержания макро- и микроэлементов в надземной части дендрантемы Завадского представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Элементный состав надземной части дендрантемы Завадского

№ п/п	Наименование Элементов	Количественное содержание макро- и микроэлементов	
		цветки	листья
		Макроэлементы, %	
1	Калий	0,43	0,71
2	Натрий	0,10	0,11
3	Кальций	2,23	1,95
4	Фосфор	0,31	0,47
		Микроэлементы, мг/кг	
5	Цинк	29,42	15,39
6	Железо	43,34	136,10
7	Медь	7,12	5,10
8	Марганец	151,16	124,68
9	Йод	0,33	0,08

Таким образом, сравнительное изучение элементного состава исследуемых образцов надземной части дендрантемы Завадского показывает, что содержание макро- и микроэлементы в цветках и листьях отличается в количественном отношении. Так, в цветках в большем количестве накапливаются микроэлементы – цинк, медь, марганец, йод, а из макроэлементов – только кальций. В листьях же, наоборот, в большем количестве накапливаются макроэлементы – калий, натрий, фосфор, а из микроэлементов – железо.

Выводы:

1. Изучен качественный и количественный состав некоторых групп биологически активных веществ в надземной части дендрантемы Завадского.
2. Выявлена значительная вариабельность по содержанию биологически активных веществ в зависимости от вида сырья дендрантемы Завадского.

Литература

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. – Том II, IV. - Москва, 2018 // <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>.
2. Ладыгина Е.А., Сафронич Л.Н., Отряшенкова В.Э. и др. Химический анализ лекарственных растений: Учеб. пособие для фармацевтических вузов. – М.: Высшая школа, 1983. – 176 с.
3. Клепцова И.А., Волкотруб Л.П., Караваев Н.Р. Особенности техногенного загрязнения лекарственных растений // Фармация. – 2001. – № 5. – С. 28-29.
4. Шретер А. И. Лекарственная флора Дальнего Востока. - М.: Медицина, 1975. - 328 с.

Д.Р. Улямаева, К.А. Пупыкина, Г.Г. Шайдуллина
Башқұрт мемлекеттік медицина университеті, Уфа, Ресей

DENDRANTHEMA ZAWADSKII БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ ЗАТТАРДЫҢ МӨЛШЕРІН АНЫҚТАУ

Башқұрт Республикасында интродуцирленген *Dendranthema Zawadskii* сапалық және сандық құрамы анықталды. Эфир майының, каротиноидтың, илік заттардың, органикалық қышқылдардың, макро- және микроэлементтердің сандық мөлшері анықталды және аталған өсімдікте илік заттардың таралуы анықталған.

Кілт сөздер: *дендрантема Завадск, биологиялық белсенді заттар, сапалық талдау, сандық талдау.*

Summary
D. R. Uljamaeva, K. A. Pupykina, G. G. Shaidullina
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

THE STUDY OF THE COMPOSITION OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF DENDRANTHEMAE ZAWADSKII

The article presents the results of studying the qualitative and quantitative composition of the *Dendranthema Zawadskii*, introduced in the Republic of Bashkortostan. The quantitative content of essential oils, carotenoids, tannins, organic acids, macro - and microelements in the flowers and leaves of *chrysanthemum sibiricum* Zavadsky and their different distribution in these organs.

Key words: *Dendranthema Zawadskii (Herbich) Tzvel.*, biologically active substances, qualitative analysis, quantitative analysis.

**Секция: «ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ В СФЕРЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ
И ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»**

**Подсекция: «СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ:
АКТУАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И НОВЫЕ ПОДХОДЫ»**

МРНТИ 76.29.30;61.45.39

Сиденко Л.Н., к.фарм.н., старший научный сотрудник лаборатории фитохимии и технологии готовых лекарственных средств, Государственного предприятия «Государственный научный центр лекарственных средств и изделий медицинского назначения», г. Харьков, Украина

Казаринов Н.А., д.фарм.н., профессор, и.о. директора, Государственного предприятия «Государственный научный центр лекарственных средств и изделий медицинского назначения», г. Харьков, Украина

**ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО
ПРЕПАРАТА В ФОРМЕ ТАБЛЕТОК**

Аннотация

Проведен комплекс экспериментальных исследований по изучению фармако-технологических и физико-химических свойств субстанции амиодарона гидрохлорид. Установлено, что амиодарона гидрохлорид производства фирмы «ZHEJIANG SANMEN KANGNING CHEMICAL CO. LTD», Китай обладает удовлетворительными объемными характеристиками, неудовлетворительной прессуемостью, по шкале текучести относится к «допустимым». Экспериментально обосновано применение метода влажной грануляции для получения твердой лекарственной формы на основе амиодарона гидрохлорида. Проведены исследования по изучению влияния содержания крахмала кукурузного на показатель качества «Распадаемость». Изучено влияние марки и концентрации связующих веществ на физико-химические, технологические свойства таблеточных масс и показатели качества таблеток. Показано, что оптимальным увлажнителем является 20 % водный раствор поливинилпирролидона К-17. Определены оптимальные количества вспомогательных веществ для получения стабильного лекарственного препарата. По результатам исследований разработан состав и предложена рациональная технология получения таблеток.

Ключевые слова: состав, технология, таблетки, амиодарон гидрохлорид, вспомогательные вещества, показатель качества.

Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. К одним из частых тяжелых осложнений данных заболеваний относится нарушение сердечного ритма. Несмотря на то, что в последние годы для лечения больных с аритмиями стали широко использоваться хирургические методы и имплантация различных технических устройств электроимпульсной терапии, фармакотерапия антиаритмическими средствами по-прежнему остается основным способом лечения нарушений сердечного ритма в широкой медицинской практике [1].

Одним из наиболее изученных и, без сомнения, самых эффективных из имеющихся антиаритмических препаратов на сегодняшний день является амиодарон [2-7]. По данным [8], таблетки амиодарона часто используются при лечении злокачественных форм желудочковых и наджелудочковых аритмий, которые сопровождаются тяжелой клинической симптоматикой и/или угрожают жизни больного и рефрактерны к терапии обычными антиаритмическими препаратами. Данный препарат продемонстрировал способность восстанавливать и сохранять синусовый ритм у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий. Амиодарон применяют также для контроля ЧСС в случае постоянной формы фибрилляции предсердий.

Таким образом, не уменьшающаяся потребность в препаратах на основе амиодарона, относительная дешевизна готовой лекарственной формы отечественного производства по сравнению с импортными аналогами, указывают на целесообразность ее создания и производства.

Целью исследования является разработка и стандартизация состава и технологии лекарственного препарата в форме таблеток на основе амиодарона гидрохлорида.

Материалы и методы исследования. Объектами исследования были субстанция амиодарона гидрохлорид производства фирмы «ZHEJIANG SANMEN KANGNING CHEMICAL CO. LTD» (Китай), соответствующая требованиям Европейской фармакопеи [9], масса для таблетирования, таблетки амиодарон по 0,2 г.

При разработке рациональной технологии таблеток и выборе оптимального увлажнителя использовали вспомогательные вещества (ВВ), соответствующие требованиям [9]: крахмал кукурузный (фирма «Roquette», Франция), лактоза моногидрат (фирма «Molkerei MEGGLE», Германия), целлюлоза микрокристаллическая (фирма «Blanver Farmoquímica LTDA», Бразилия), поливинилпирролидон марки K-17 (фирма "ISP Technologies, Inc", США), аэросил («EVONIK», Германия) и магния стеарат (фирма «FACI», Испания).

Фармацевтическая разработка (ФР) «Амиодарон», таблетки по 0,2 г проводилась как для генерического лекарственного средства. В качестве референтного препарата был выбран препарат «Кордарон» производства фирмы «Sanofi Winthrop Industrie», Франция.

Фармако-технологические свойства массы для таблетирования и готового лекарственного препарата (ЛП) изучали согласно методик ГФУ [10].

В процессе исследований изучали следующие показатели качества: описание, средняя масса, однородность массы, распадаемость, текучесть, насыпная плотность, влагосодержание, прессуемость, угол естественного откоса, растворение, истираемость, устойчивость к раздавливанию, сопутствующие примеси, количественное содержание амиодарона гидрохлорида. Для идентификации амиодарона гидрохлорида в разрабатываемых таблетках использовали метод абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области, предложенный для определения «Количественного содержания», а также метод тонкослойной хроматографии, при помощи которого проводили определение «Сопутствующих примесей» согласно ГФУ, 2.2.25, 2.2.27 [10]. Количественное содержание амиодарона гидрохлорида определяли методом абсорбционной спектрофотометрии в области от 220 нм до 300 нм с максимумом поглощения при длине волны (241 ± 2) нм по методике ГФУ, 2.2.25 [10]. Тест «Растворение» в препарате проводили в соответствии с требованиями ГФУ, 2.9.3, N [10], используя прибор с лопастью, методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области (ГФУ, 2.2.25) [10].

Результаты и их обсуждение. На начальном этапе ФР был определен целевой профиль качества и оценены критические показатели качества разрабатываемого ЛП, а также сделан выбор и обоснование оптимального компонентного состава и оптимальных количеств действующего и ВВ.

Изучение физико-химических и фармако-технологических свойств лекарственной субстанции позволяет подобрать необходимые вспомогательные вещества, а также определить рациональный способ получения таблетированных лекарственных форм (ТЛФ). Насыпная плотность, текучесть позволяют прогнозировать однородность массы в ТЛФ, содержание влаги, прессуемость – прочность ТЛФ после прессования.

Таблица 1 - Фармако-технологические свойства субстанции амиодарона гидрохлорида

№	Наименование показателей	Ед. измерений	Значения
1	Влагосодержание	%	Не более 0,5
2	Насыпная плотность: до усадки m/V_0 после усадки m/V_{1250}	г/мл	0,42 0,55
3	Текучесть	с/100 г (г/с)	400 (0,25)
4	Угол естественного откоса	град.	48 ± 1
5	Прессуемость	Н	55 ± 5
6	Коэффициент Гауснера	-	1,3
7	Сжимаемость, (индекс Карра)	%	23,63

Субстанция амиодарона гидрохлорида представляет собой белый или почти белый кристаллический порошок, очень мало растворим в воде, свободно растворим в метиленхлориде, растворим в метаноле, умеренно растворим в этиловом спирте. Результаты исследований фармако-технологических свойств субстанции представлены в табл. 1. Данные табл.1 показали, что субстанция амиодарона гидрохлорид обладает удовлетворительными объемными характеристиками. По значениям расчетных показателей сжимаемости (индекс Карра) и коэффициента Гауснера порошок амиодарона гидрохлорид относится по шкале текучести к «допустимым». Подтверждение этому является и высокое значение угла естественного откоса. Субстанция обладает плохой прессуемостью.

Следовательно, при разработке состава ЛП в форме таблеток необходимо использовать вспомогательные вещества, обеспечивающие оптимальную текучесть гранулята таблеточной массы, необходимую механическую прочность таблеток, прочность на истирание. Для получения необходимой распадаемости таблеток следует использовать вещество, обладающее хорошими разрыхляющими свойствами.

Большая дозировка действующего вещества в лекарственной форме (57 %) с показателем текучести 400 с, как одного из наиболее важных технологических параметров при разработке таблетированной лекарственной формы, исключает возможность применения технологии получения таблеток методом прямого прессования. Поэтому в данном случае целесообразно использовать технологию влажного гранулирования.

Состав ВВ и их количество подбирались с учетом определения оптимального состава массы для таблетирования, обеспечивающего необходимые технологические параметры при таблетировании таблеточной массы и экономической целесообразности.

На основании анализа компонентного состава референтного препарата и его генериков, описанных в литературе, и результатов определения физико-химических и технологических свойств субстанции, были составлены несколько фармацевтических композиций из вспомогательных веществ в различных соотношениях. При выборе эксципиентов учитывалась частота их использования в составе препаратов амиодарон и функциональное назначение. В качестве базового состава был выбран состав референтного препарата.

В качестве наполнителя при использовании метода влажного гранулирования была использована лактоза моногидрат для улучшения текучести. Крахмал кукурузный введен в качестве разрыхлителя. Скользящий эффект массы для таблетирования обеспечивает магния стеарат. Для получения необходимой распадаемости таблеток использован крахмал кукурузный, обладающий хорошими разрыхляющими свойствами. Его количество в лекарственной форме было установлено экспериментальным путем. Были исследованы ряд прописей с содержанием крахмала кукурузного от 5 до 20%. Результаты исследований представлены в табл. 2.

Таблица 2 - Влияние содержания крахмала кукурузного на распадаемость таблеток амиодарон

Содержание крахмала кукурузного в таблетке, %	Распадаемость таблеток в воде, мин.
5	13,4±0,4
10	9,3±0,3
15	8,5±0,3
20	5,2±0,5

Из данных таблицы 2 видно, что оптимальным количеством крахмала кукурузного в таблетке является 20 %. С целью получения прочных гранул с хорошими показателями текучести и прессируемости были исследованы такие увлажнители как: крахмальный клейстер (кукурузный) и водный раствор поливинилпирролидона К-17. Результаты исследований представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Данные исследований влияния используемых увлажнителей на показатели качества полученных таблеток

Наименование исследуемого показателя	Вид и концентрация используемого увлажнителя				
	Поливинилпирролидон К-17, %			Крахмальный клейстер, %	
	10	15	20	5	7
Устойчивость к раздавливанию, Н	47±3	65±2	80±4	40±5	60±3
Распадаемость, мин	7±0,5	6±1	5±1	10,5±0,3	11,5±0,5
Истираемость, %	1,3±0,18	0,94±0,09	0,55±0,1	0,98±0,05	0,76±0,01

Из представленных результатов (табл. 3) видно, что оптимальным увлажнителем является 20% водный раствор поливинилпирролидона К-17.

Как показывает опыт разработки и производства таблетированных лекарственных препаратов, необходимым условием обеспечения однородности дозирования лекарственной формы является оптимальная текучесть таблеточной массы, которая обеспечивается также введением веществ,

создающих скользящий эффект. С этой целью в состав таблеток был введен аэросил, в количестве 1,0%, который благодаря большой дисперсности частиц способствует выравниванию шероховатых поверхностей гранул, улучшая текучесть таблеточной массы. Кроме того, наличие силановых групп в аэросиле способствует проникновению влаги внутрь таблетки, разрушая ее структуру, что способствует лучшей распадаемости полученных таблеток.

Смазывающий эффект массы для таблетирования обеспечивает магния стеарат в количестве 1,0%. Текучесть полученной таблеточной массы составила 14,3 с/100 г образца (или 7 г/с), что является достаточным показателем для получения таблеток, однородных по массе. Однако, как показали дальнейшие исследования при наработке препарата в количестве 300 таблеток, наблюдалась тенденция к расслоению некоторых таблеток, что потребовало введения в их состав целлюлозы микрокристаллической в количестве 10%.

На основании проведенных исследований выбран состав ЛП: амиодарона гидрохлорид 57 %, крахмал кукурузный 20 %, микрокристаллическая целлюлоза 10 %, поливинилпирролидон К-17 4 %, аэросил 1 %, магния стеарат 1 %, лактоза моногидрат до 100 %. Правильный выбор температурного режима гранулята имеет очень большое значение для получения качественного продукта. Нами выбран оптимальный режим сушки гранул при температуре $(40 \pm 5) ^\circ\text{C}$. Для определения времени сушки гранул проведены исследования кинетики этого процесса в сушилке кипящего слоя. Результаты представлены на рис. 1.

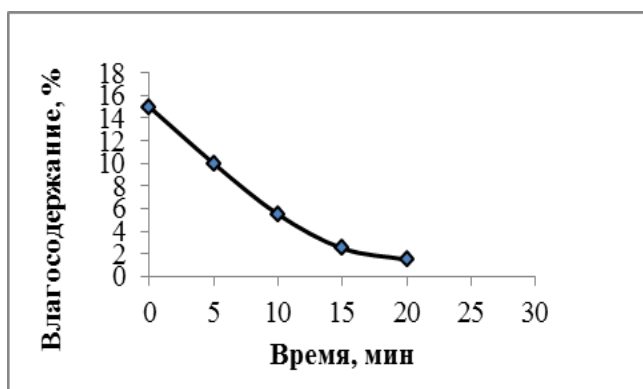


Рисунок 1 - Кинетика сушки гранул при температуре $40 \pm 5 ^\circ\text{C}$

Из данных рис.1., видно, что для достижения остаточной влажности $2 \pm 0,5$ % полученных гранул необходимо 15-20 минут.

Таблица 4 - Результаты контроля опытно-промышленных серий

Показатель	Допустимые нормы (МКК)	Результат
Описание	Таблетки плоскоцилиндрической формы, с фаской и риской белого или почти белого цвета.	Соответствует
Средняя масса	От 0,237 г до 0,263 г	0,251 г
Однородность массы	Отклонение в массе отдельных таблеток допускается в пределах $\pm 5\%$ от средней массы. Только две массы с 20 могут иметь отклонения от средней массы более 5%, но не более, чем вдвое	Соответствует
Аэросил	Не более 1 %	Соответствует
Распадаемость	Не более 15 мин	5 мин
Истираемость	Не более 1 %	0,56 %
Сопутствующие примеси	(2-хлорэтил) диэтиламина гидрохлорида - не более 0,2%; любой примеси – не более 0,5%	Соответствует
Растворение	Количество амиодарона гидрохлорида, перешедшего в раствор через 45 мин, должно быть не менее 75% и не более 115% от содержания, указанного в разделе "Состав на одну таблетку"	Соответствует
Количественное определение	Содержание амиодарона гидрохлорида в 1 таблетке должно быть от 0,190 г до 0,210 г	0,206 г

Таким образом, технологический процесс приготовления таблеток амиодарон гидрохлорид состоит из стадий: отвешивания и просеивания компонентов, приготовление увлажнителя, приготовление массы для таблетирования (смешивание и увлажнение компонентов, влажное гранулирование, сушка гранулята, сухое гранулирование, опудривание гранулята), табле-тирование, фасовка и упаковка таблеток. Апробация конечных результатов лабораторных исследований проведена в условиях промышленного производства. Физико-химические показатели качества таблеток исследуемого лекарственного средства (средние значения трех серий) приведены в таблице 4.

Выводы. 1. Проведено изучение физико-химических и фармако-технологических свойств субстанции амиодарона гидрохлорид.

2. По результатам изучения показателя качества таблеток амиодарона «Растворимость» обосновано оптимальное количество крахмала кукурузного – 20 %.

3. Проведены исследования по изучению влияния вида и концентрации связующего вещества на фармако-технологические свойства гранулята и показатели качества таблеток с амиодароном.

3. Обосновано состав и рациональную технологию получения таблетированной массы с использованием метода влажной грануляции и на основании фармако-технологических исследований гранулированных смесей и готовых таблеток на их основе в качестве увлажнителя был выбран 20% водный раствор поливинилпирролидона К-17.

Литература

1. Probst V., Trochu J.N., Le Marec H. Prevention of cardiac arrhythmias: what is the place for antiarrhythmic drugs? / Rev.Prat. 2004. V.54. № 3. P.286-290.
2. Гиляров М.Ю., Сулимов В.А. Амиодарон в XXI веке/ Врач. 2006. № 4. С. 78–87.
3. Гиляров М.Ю., Сулимов В.А. Амиодарон: особенности клинического применения/ РМЖ. 2007. № 16 (6). С. 375.
4. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S et al. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. Europace 2011; 13:329-45.
5. Шубик Ю.В. Амиодарон в международных рекомендациях по лечению аритмий / Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря. 2009. № 4 (17). Режим доступа: <https://urgent.com.ua/ru>.
6. Скирденко Ю.П., Шустов А.В., Жеребилов В.В., Николаев Н.А. Фибрилляция предсердий: современные проблемы и перспективы медицинского сопровождения, лечения и профилактики / Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016. № 12(2). С. 196-203.
7. Канорский С.Г., Коваленко Ю.С. Современная фармакотерапия фибрилляции предсердий / Российский кардиологический журнал. 2017, 7 (147). С. 171–177. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-171-177>
8. Стародубова А.В. Амиодарон. Что должен знать практикующий врач / Атмосфера. Новости кардиологии. 2011. № 1.С. 19-25.
9. European Pharmacopoeia. 9th ed. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2018. P. 1706.
10. 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”, 2015. Т. 1. 1128 с.

ТҮЙІН

Сиденко Л.Н., Казаринов Н.А.

«Дәрілік құралдар және медициналық мақсаттағы бұйымдар Мемлекеттік ғылыми орталығы»
Мемлекеттік кәсіпорын

ТАБЛЕТКА ТҮРІНДЕ АРИТМИЯҒА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТЫҢ ҚҰРАМЫН ЖӘНЕ ДАЙЫНДАУ ТЕХНОЛОГИЯСЫН НЕГІЗДЕУ

Амиодарон гидрохлориді субстанциясының фармако-технологиялық және физика-химиялық қасиеттерін зерттеу бойынша кешенді экспериментальді зерттеулер жүргізілді. «ZHEJIANG SANMEN KANGNING CHEMICAL CO. LTD (Қытай) фирмасы өндірген амиодарон гидрохлоридінің көлемдік көрсеткіші қанағаттанарлық, престелуі қанағаттанарлықсыз, ағымдық шкаласы бойынша «жіберілетін» көрсеткіштері анықталды. Амиодарон гидрохлориді негізінде қатты дәрілік түр алу үшін ылғалды түйірішкітеу әдісін қолдану эксперименталды негізделген. Зерттеу нәтижелері бойынша таблеткалардың құрамы әзірленді және тиімді технологиясы ұсынылды.

Кілт сөздер: құрам, технология, таблеткалар, амиодарон гидрохлорид, көмекші заттар, сапалық көрсеткіштер.

ABSTRACT

Sidenko L.N., Kazarinov N.A.

The State Enterprise «State Scientific Center for Drugs», Kharkiv, Ukraine

**SUBSTANTIATION OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF OBTAINING
ANTIARITHMIC DRUG IN THE FORM OF TABLETS**

A set of experimental studies on the pharmaco-technological and physico-chemical properties of the substance of amiodarone hydrochloride was carried out. It is established that amiodarone hydrochloride is manufactured by «ZHEJIANG SANMEN KANGNING CHEMICAL CO. LTD», China has satisfactory volumetric characteristics, unsatisfactory compressibility, according to the yield scale refers to «permissible». Experimentally justified the use of the method of wet granulation to obtain a solid dosage form based on amiodarone hydrochloride. Studies have been conducted to study the effect of corn starch content on the disintegration quality indicator. The effect of the brand and concentration of binders on the physicochemical, technological properties of the tablet masses and the quality indicators of the tablets was studied. It was shown that the optimal humidifier is a 20% aqueous solution of polyvinylpyrrolidone K-17. The optimal amounts of auxiliary substances to obtain a stable drug have been determined. According to the results of research, the composition has been developed and a rational technology for the production of tablets has been proposed.

Key words: composition, technology, tablets, amiodarone hydrochloride, excipients, quality indicator

МРНТИ 61.45.36

Белокуров С.С., ассистент Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, г. Санкт-Петербург, Россия, ser.j.b.777@mail.ru

Новикова К.О., Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, г. Санкт-Петербург, Россия

Флисюк Е.В., докт. фарм. наук, проф. Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, г. Санкт-Петербург, Россия

**ПОЛУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ К ПИЩЕ НА ОСНОВЕ
ЭКСТРАКТА КОРНЕЙ ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО СУХОГО ИННОВАЦИОННЫМ
МЕТОДОМ**

Резюме

В статье рассмотрена возможность получения биологически активной добавки к пище на основе сухого экстракта корней цикория обыкновенного полученного методом СВЧ сушки. В результате исследования были подобраны оптимальные наполнитель и гранулирующая жидкость для данного объекта.

Ключевые слова: БАД к пище, вибро-кавитационная экстракция, СВЧ сушка, лекарственное растительное сырье.

Введение. Проблема создания фитопрепаратов – одна из актуальных задач в современной фармации. Она может быть решена за счет повышения качества существующих и внедрения в медицинскую практику новых лекарственных средств из природных, широко распространенных источников сырья. Согласно литературным данным известно, что цикорий обыкновенный хорошо воздействует на аппетит, нормализует углеводный и липидный обмен, поэтому с давних пор используется как добавка к пище. Но вместе с тем, на сегодня нет официальных препаратов и биологически активных добавок к пище отечественного производства на основе данного вида сырья.

Целью настоящей работы явилось получение экстракта корней цикория обыкновенного сухого методом СВЧ сушки и создание на его основе БАД к пище в виде гранул.

Материалы и методы. Объектом исследования был выбран экстракт корней цикория обыкновенного сухого, который был получен на основе вибро-кавитационного извлечения.

Получение вибро-кавитационного извлечения проводили на экспериментальной вибро-кавитационной установке, изготовленной на кафедре процессов и аппаратов Санкт-Петербургского государственного Технологического института. В качестве экстрагента использовали 60% этанол. Скорость вращения гомогенизатора составила 5000 об/мин. Соотношение сырье: экстрагент -1:10. Получение экстракта цикория обыкновенного сухого проводили методом СВЧ – сушки в тонком слое на лабораторной установке по исследованию различных способов сушки материалов фирмы Меаслаб. СВЧ – сушку проводили следующим образом: 50 мл извлечения помещали на керамическую глазированную поверхность. Далее поддон с жидким извлечением помещали в лабораторную установку. Мощность СВЧ излучения составляла 800 Вт. Извлечение сушили в течение 5 минут. Каждую минуту в течение этого времени СВЧ генератор отключали, дверку установки открывали для удаления испарившейся влаги и снижения температуры поддона и для предотвращения карамелизации экстракта. По окончании сушки экстракт снимали с поддона шпателем и измельчали в ступке. В качестве вспомогательных веществ использовали: лактозу, крахмал, сахарозу; а также смеси экстракта с другими веществами. Выбирая лучшую в технологическом отношении смесь, учитывали способность веществ поглощать влагу экстрактом сухим. Гранулы получали методом влажного гранулирования с помощью гранулятора-калибратора. Для сравнения количественных признаков использовался критерий Стьюдента. Количественные данные представлены в виде среднего значения и среднеквадратического отклонения ($M \pm \delta$). Для выявления достоверности различий использовался критерий Фишера. Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты изучения физико-химических и технологических свойств экстракта корней цикория обыкновенного сухого представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Физико-химические и технологические свойства цикория обыкновенного экстракта сухого

Объект	Фракционный состав, %						Влажность, %	Сыпучесть, г/с	Насыпная масса, кг/м ³	Прессуемость, кг
	>0,5 мм	1,0-0,5 мм	0,5-0,25 мм	0,25-0,1 мм	0,1-0,063 мм	<0,063 мм				
Экстракт цикория	0	0,7	4,2	39,3	32,8	17,6	4,53 ±0,3	0,6	450 ±9	0

Для выбора оптимальной гранулирующей жидкости и наполнителя проводили влажное гранулирование смесей экстракта с наполнителем в стандартных соотношениях и условиях (масса гранулята 200 г, гранулирующей жидкости 8% от массы гранулята, скорость вращения роторного ножа 600 об/мин, размер сита 3 мм). В качестве гранулирующей жидкости использовали 96% этанол, 3% раствор желатина и 1% р-р МЦ.

Таблица 2 - Технологические параметры выбранных смесей

Состав гранулируемой массы	Увлажнитель	Фракция с размером гранул 0,2-3,0 мм, %	Сыпучесть, г/с	Прочность на истирание, %	Прессуемость, кг
Экстракт цикория: лактоза (1: 3)	96% этанол	52±3	5,1±0,4	60±5	3,0±0,1
	3% раствор желатина	67±3	4,5±0,3	78±3	5,2±0,2
	1% МЦ	86±3	9,8±0,3	98±2	4,7±0,1
Экстракт цикория: сахароза (1:3)	96% этанол	55±3	7,2±0,4	61±5	3,2±0,1
	3% раствор желатина	63±3	4,0±0,3	80±3	4,8±0,2
	1% МЦ	75±3	7,3±0,3	85±5	5,6±0,1
Экстракт цикория: крахмал (1:3)	96% этанол	40±3	7,8±0,4	54±5	3,4±0,1
	3% раствор желатина	65±3	5,5±0,3	78±3	5,1±0,2
	1% МЦ	77±3	5,1±0,3	85±5	6,9±0,1

Исходную влажность экстракта и смесей экстракта с наполнителями определяли по методике ОФС.1.4.1.0021.15 «Экстракты», а гигроскопичность - по значению влажности после выдерживания навесок по 0,5 г в камере с относительной влажностью воздуха 100% в течение 24 часов. Сыпучесть определяли по ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков». Результаты проведения влажного гранулирования экстракта цикория обыкновенного сухого с различными наполнителями и гранулирующими жидкостями представлены в таблице 2.

Выводы. Таким образом, на основании данных из таблицы 2 для гранулирования сухого экстракта цикория обыкновенного сухого в качестве оптимального увлажнителя был выбран 1% раствор МЦ. А в качестве оптимального наполнителя был выбран лактозы моногидрат.

Литература

1. Белокуров, С.С. Использование инновационных методов экстракции для получения субстанций для фитопрепаратов/С.С. Белокуров, В.И. Лукьяненко, Е.В. Флисюк // Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 8-9 ноября 2017 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2017. – С. 110-112.
2. Белокуров, С.С. Исследование сапонинового комплекса в различных экстрактах цикория обыкновенного/С.С. Белокуров// Материалы IX Российской (итоговой) научно-практической конкурсно-конференции студентов и молодых ученых «Авиценна-2018»: в 2 т. — Новосибирск: Сибмедииздат НГМУ, 2018. — Т. 2. — С. 305-306.
3. Алексеева, В.А. Получение различных экстрактов с высоким содержанием биологически активных веществ перспективными методами экстрагирования / В.А. Алексеева, Е.В. Флисюк, С.С. Белокуров // Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (46-й конференции молодых ученых и 70-й студенческой научной конференции Смоленского государственного медицинского университета)/Под ред. В.В. Бекезина, С.Ю. Абросимова, В.В. Воробьевой. – Смоленск: Изд-во СГМУ, 2018. – №1. – С. 8-9.
4. Белокуров, С.С. Сравнительный анализ различных методик для получения экстрактов с высоким содержанием биологически активных веществ / С.С. Белокуров, Е.В. Флисюк // VIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 23-24 апреля 2018 г. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2018. – С. 383-384.
5. Aswar U. et al. Effect of furostanol glycosides from *Trigonella foenum-graecum* on the reproductive system of male albino rats // *Phytotherapy research*. – 2010. – Т. 24. – №. 10. – Р. 1482-1488.
6. Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. – М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2018. — 7094 с

ТҮЙІН

Белокуров С.С., Новикова К.О., Флисюк Е.В.

Санкт-Петербург мемлекеттік химия-фармациялық университеті, Санкт-Петербург қ., Ресей

ҚАРАПАЙЫМ ЦИКОРИИ ТАМЫРЫНАН ИННОВАЦИЯЛЫҚ ӘДІСПЕН АЛЫНҒАН ҚҰРҒАҚ ЭКСТРАКТЫ НЕГІЗІНДЕГІ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ ҚОСПАНЫ ДАЙЫНДАУ

Инновациялық әдіспен алынған қарапайым цикория тамырынан негізінен экстракт алауы қажет. Зерттеу нәтижесінде берілген дәрілік құралдың оптималді толықтырғыштары және түйіршіктеу сұйықтық мөлшері анықталды.

Кілт сөздер: биологиялық белсенді қоспалар, тербелмелы-кавитациялық экстракция, кептіру, дәрілік өсімдік шикізаты.

ABSTRACT

Belokurov, S.S., Novikova K.O., Flisiuk E.V.

Saint-Petersburg state chemical-pharmaceutical University, St. Petersburg, Russia

PREPARATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE FOOD ADDITIVES BASED ON CHICORY ROOT EXTRACT ORDINARY DRY INNOVATIVE METHOD

The article considers the possibility of obtaining a biologically active food additive based on a dry extract of chicory roots obtained by microwave drying. As a result of the study, the optimal filler and granulating liquid for this object were selected.

Key words: dietary supplements, vibro-cavitation extraction, microwave drying, medicinal plant raw materials.

МРНТИ 76.31.00

Карикеев Ж.К.¹, Дооталиева С.Ч.², Садыкова А. К.³, Абдылдаева Б.М.²

¹Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники, г. Бишкек, Кыргызская Республика ²КГМА им. И. К. Ахунбаева, кафедра управления и экономики фармации, технологии лекарственных средств им. профессора Э.С. Матыева, г. Бишкек, Кыргызская Республика

³КГМА им. И. К. Ахунбаева, кафедра фармакогнозии и химии лекарственных средств, г. Бишкек, Кыргызская Республика

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ КОНДИТЕРСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Резюме

Современная фармацевтическая технология направлена на расширение спектра лекарственных форм, таких как пастилки, леденцы, содержащие биологические активные вещества из растительного сырья, что особенно актуально в педиатрической практике. В нашем исследовании предложена технологическая схема получения пастилок с водным экстрактом плодов шиповника. Выбран оптимальный состав вспомогательных компонентов для получения пастилок.

Ключевые слова: кондитерские лекарственные формы, пастилки, плоды шиповника, технология, разработка.

Введение. Кыргызстан импортозависимая страна, 95-97% лекарственных средств (ЛС) импортируется из дальнего и ближнего зарубежья. Лицензию на фармацевтическую деятельность имеют 1113 хозяйствующих субъектов, из них только 36 занимаются производством лекарственных средств. По данным департамента лекарственного обеспечения и медицинской техники (ДЛО и МТ) Кыргызской Республики (КР) отечественными разработчиками зарегистрировано 260 наименований ЛС. В основном выпускаются линименты, мази, порошки, гранулы, жевательные таблетки, биологические активные добавки (БАД), производится фасовка этилового спирта, перевязочных средств. Из общего объема производства, доля ЛС на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) (галеновые препараты, растительные сиропы, лекарственные травы, сборы и чаи) составляет 60% [1].

Флора Кыргызстана одна из богатейших по Средней Азии, включает 3927 видов из 830 родов, относящихся к 113 семействам. В Кыргызстане насчитывается около 600 видов полезных растений дикорастущей флоры: в пищевых целях используется 150 видов, 115 видов медоносов, 170 видов растений – дубителей, 86 – эфирно-масличных, 241 – сапониноносных, 69 – флавоноидоносных, 32 – смолоносных, 20 – красящих, 83 – технических растений [2]. Наиболее часто и интенсивно заготавливается 40-50 видов дикорастущих, 15 – культивируемых лекарственных растений, сырье которых поступает на международный рынок [3].

Современные тенденции в фармацевтической технологии направлены на расширение спектра лекарственных форм, в том числе и кондитерских лекарственных форм. Так, в Государственную Фармакопею Российской Федерации XIV издания вошли такие лекарственные формы, как леденцы, пастилки.

В связи с этим разработка технологии получения пастилок с содержанием экстрактивных веществ ЛРС является актуальной в нашей стране, так как пастилки в Кыргызской Республике не внедрены в отечественное производство, импортируются из стран ближнего и дальнего зарубежья.

Цель – разработка технологии получения кондитерских лекарственных форм с водным экстрактом плодов шиповника.

Материалы исследования. Плоды шиповника, собранные в Иссык-Кульской области осенью 2018 года, водный экстракт плодов шиповника; вспомогательные компоненты для получения жевательных пастилок: сахарный сироп, желатин медицинский, агар-агар, раствор глюкозы 40%.

Результаты. В Кыргызской Республике произрастают различные виды растений, содержащих витамины, такие как шиповник, виноград, клюква, облепиха, рябина, смородина и др. Сравнительная характеристика витаминсодержащего сырья приведена в таблице 1.

Водные извлечения плодов шиповника содержат до 15% витамина С, провитамин А, витамины К, Р, Е, пектины, лимонную кислоту, сахара, пентозаны, полисахариды – галактуроническая кислота (45,5 %), галактоза (5,5 %), арабиноза (4,7 %) [6; 7; 8]. Из каротиноидов наибольшее количество составляют В-каротин и ликопин [9]. Широко применяется в современной медицине в первую очередь как источник витамина С. 5-6 плодов шиповника, полностью обеспечивают суточную дозу

этого витамина. Благодаря витамину С и полифенолам, плоды шиповника оказывают выраженное антиоксидантное и противовоспалительное воздействие [10; 11; 12; 13; 14; 9; 15].

Таблица 1 - Сравнительное содержание витаминов в 100 г продуктов плодов и ягод, произрастающих в Кыргызстане (мг) [5]

Наименование растения	С	В1	В2	Каротин	Р	Е
Шиповник	470	0,05	0,33	2,60	0,60	1,71
Абрикосы	10	0,03	0,06	1,60	0,70	0,95
Виноград	6	0,05	0,02	-	0,30	-
Клюква	15	0,02	0,02	-	0,15	-
Малина	25	0,02	0,05	0,20	0,60	0,58
Облепиха	200	0,03	0,05	1,50	0,36	10,30
Рябина красная	200	-	-	1,80	0,15	2,0
Рябина черноплодная	15	0,01	0,02	1,20	0,30	1,5
Смородина красная	25	0,01	0,03	0,20	0,20	0,20
Смородина черная	200	0,03	0,04	0,10	0,30	0,72
Яблоки	16	0,02	0,03	603	0,30	0,60

Экспериментальные исследования выявили иммуномодулирующие свойства экстракта плодов шиповника [16; 17]. Плоды шиповника успешно применены для профилактики заболеваемости среди часто болеющих детей [18]. Отмечены его положительные действия при заболеваниях печени, желчного пузыря. Препараты шиповника нормализуют секрецию органов ЖКТ, оказывают седативное, кровоостанавливающее воздействие. Также определены галактолипиды, обладающие противовоспалительными свойствами [19].

Пастилки – твердая дозированная лекарственная форма, представляющая собой упруго-пластичную основу с равномерно распределенным в ней действующим веществом (веществами), предназначенная для рассасывания с целью оказания местного действия в полости рта и глотке [20].

Пастилки должны соответствовать общим требованиям ОФС «Лекарственные формы» и выдерживать испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Описание. Приводят описание формы и цвета пастилок, указывают запах – при наличии. Поверхность пастилки должна быть гладкой, однородной.

Однородность массы. Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм» (ОФС.1.4.2.0009.15).

Распадаемость. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Распадаемость таблеток и капсул» (ОФС.1.4.2.0013.15). Время распадаемости должно составлять не более 30 мин, если иное не обосновано и не указано в фармакопейной статье или нормативной документации.

Потеря в массе при высушивании или вода (ОФС.1.2.1.0010.15). Испытание проводят в соответствии с требованиями фармакопейной статьи или нормативной документации в тех случаях, когда содержание воды может влиять на физико-химические свойства основы (сохранение упруго-пластичных свойств), свойства действующего вещества (веществ), стабильность лекарственного препарата в лекарственной форме «Пастилки» и т.д.

Однородность дозирования. Пастилки должны выдерживать требования ОФС «Однородность дозирования» (ОФС.1.4.2.0008.15).

Микробиологическая чистота. Все пастилки должны выдерживать требования ОФС «Микробиологическая чистота» (ОФС.1.2.4.0002.15)

Упаковка. В соответствии с требованиями ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств» (ОФС.1.1.0019.15).

Маркировка. В соответствии с требованиями ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств» (ОФС.1.1.0019.15).

Хранение. В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственных средств» (ОФС.1.1.0010.15). В упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности лекарственного препарата, в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации.

Для получения пастилок упруго-пластичной консистенции в состав сиропов с концентрацией 55-65 % мы добавили в качестве загустителя желатин медицинский. Это снижает тенденцию к абсорбции влаги и повышает стабильность пастилок при хранении. Применение 55-65 % сиропа является оптимальным с точки зрения снижения скорости кристаллизации при получении сиропа, устойчивости к поглощению влаги и продолжительности процесса уваривания [4].

Технологическая схема изготовления пастилок состоит из вспомогательных работ и технологических процессов, которые представлены на рисунке 1.

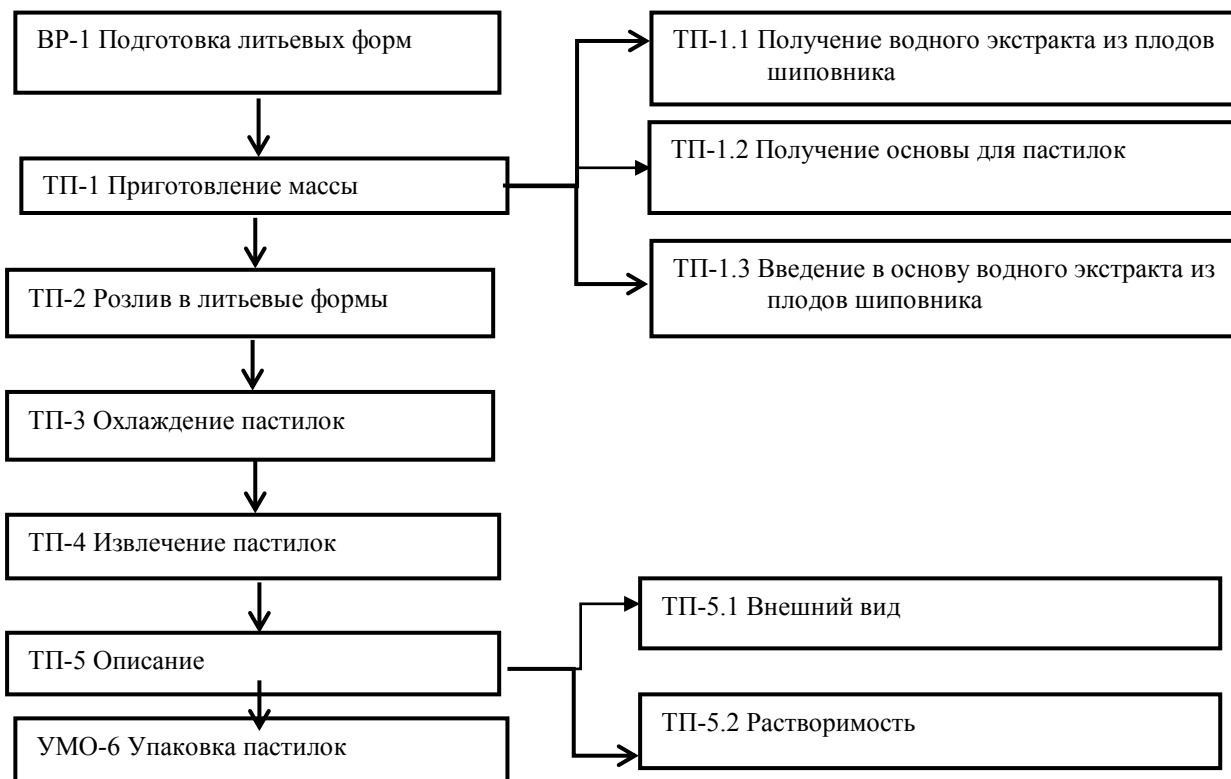


Рисунок 1 - Технологическая схема изготовления пастилок

ВР-1. Подготовка литьевых форм. В качестве литьевых форм использовали силиконовые формы. Очистку форм проводили с помощью спирто-эфирной смеси.

ТП-1 Приготовление массы

ТП-1.1. Технология получения водного экстракта. Точную навеску грубо измельченных плодов шиповника настаиваем 15 минут при комнатной температуре в смеси воды очищенной и спирта 70% (5:1), затем на кипящей водяной бане – 30 минут. Следует отметить, что 70% спирт, входящий в состав при нагревании на водяной бане улетучивается.

ТП-1.2. Приготовление основы для пастилок. Для приготовления основы нами были приготовлены три варианта прописи пастилок. Составы прописей приведены в таблице 2.

Таблица 2 - Составы прописей пастилок

Компоненты	Количество		
	Пропись №1	Пропись №2	Пропись №3
Сахарный песок	60,0	50,0	50,0
Раствор глюкозы 40%	40 мл	-	-
Желатин медицинский	10,0	-	10,0
Агар-агар	-	2,0	-
Водный экстракт плодов шиповника	20 мл	20 мл	20 мл
Вода очищенная	-	20 мл	20 мл
Рекомендуемые коррегенты вкуса: лимонная кислота	0,5	0,5	0,5

После серии проведенных экспериментов, где отбирали состав по показателям: время процесса затвердевания, растворимость, упруго-пластичная консистенция, мы остановились на рабочей прописи № 3.

В выпарительную чашку помещали воду и сахар, нагревали на электроплите с закрытой спиралью до получения сначала сахарного сиропа затем до карамелизации. Окончание процесса контролировали по температуре массы около 141⁰С.

В водный экстракт шиповника при комнатной температуре поместили желатин медицинский для набухания на 30 минут.

ТП-1.3. К охлажденной до 90⁰С карамельной массе ввели водный экстракт плодов шиповника.

ТП-2. Розлив жидкой массы в литьевые формы.

ТП-3. Охлаждение. Охлаждение производили при комнатной температуре затем в холодильнике до полного затвердевания.

ТП-4. Извлечение и взвешивание. После полного затвердевания извлекали пастилки из форм и взвешивали.

ТП-5. Описание. Пастилки светло-коричневого цвета, прозрачные, с гладкой поверхностью, однородные, без запаха. Растворимость – не более 15 минут в аппарате «вращающаяся корзинка» при температуре 37±2⁰С.

УМО-6. Упаковка. Пастилки гигроскопичны и склонны к абсорбции атмосферной влаги, поэтому каждая пастилка заворачивается в упаковку из поливинилхлорида и других полимеров или алюминиевой фольги. Условия хранения: в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25⁰С.

Заключение. Составлена технологическая схема получения пастилок с водным экстрактом плодов шиповника. Пастилки соответствуют требованиям Государственной Фармакопеи Российской Федерации - XIV по показателям однородности, гладкости поверхности, растворимости. Пастилки легко растворяются в ротовой полости, имеют сладкий вкус. Состав основы пастилок можно использовать для получения БАДов, кондитерских лекарственных форм, содержащих экстракты плодов барбариса, облепихи и других витаминных композиций лекарственных растений, произрастающих на территории Кыргызской Республики.

Литература

1. Чолпонбаев К.С. Современное состояние и проблемы фармацевтического рынка Кыргызстана / К. С. Чолпонбаев, С. Ч. Дооталиева // Вестник КГМА– Бишкек. – 2012. – С. 32-41.
2. Лазьков Г.А. Кадастр флоры Кыргызстана / Г.А. Лазьков, Б.А. Султанова // Сосудистые растения. - Бишкек, 2014. - 125 с.
3. Шалпыков К.Т. Лекарственные и ароматические растения в Кыргызстане // Мат. 3 междунар. науч.-практ. конф. «Охрана и устойчивое использование лекарственных ресурсов», посвящ. 60-лет. Акад. наук кит. традиц. медицины и 85-л. со дня рожд. акад. Алтымышева А.А.- Бишкек, 2016. – С. 122-128
4. Аллен, Лойд В. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов: учебн. пособие / Лойд В. Аллен, А.С. Гаврилов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 512 с
5. Дубровин И.И. Целительный шиповник/И.И.Дубровин // Целительные растения.–2012-6 с.
6. «Выделение и характеристика пектиновых веществ из Rosa Canina L.» / [И. Танева и др] - Пищевая наука и технология – 2013. – 40 с.
7. Isolation and structure elucidation of pectic polysaccharide from rose hip fruits (Rosa canina L.) / [M. Ognyanov and etc.] - Carbohydr. Polym. 2016. - 811 p.
8. Шуаипов К. Некоторые биохимические исследования масляного экстракта плодов шиповника / К. Шуаипов, В. Абдул, З.С. Абдулхаджиева // Успехи современной науки и образования. – 2017. -120 с.
9. «Состав и содержание биологически активных веществ в плодах шиповника» / [Г.Н. Дубцова и др.] - Вопросы питания. – 2012. –С. 86- 88
10. Daels-Rakotoarison D.A., Gressier B., Trotin F., Brunet C., Luyckx M., Dine T., Bailleul F., Cazin M., Cazin J.C. Effects of Rosa canina fruit extract on neutrophil respiratory burst - Phytother. Res. 2002 Mar., 16(2), 157-161.
11. Deliorman Orhan D., Hartevioğlu A., Küpeli E., Yesilada E. In vivo anti-inflammatory and antinociceptive activity of the crude extract and fractions from Rosa canina L. fruits - J. Ethnopharmacol. 2007, Jun 13, 112(2), 394-400.
12. Wenzig E.M., Widowitz U., Kunert O., Chrubasik S., Bucar F., Knauder E., Bauer R. Phytochemical composition and in vitro pharmacological activity of two rose hip (Rosa canina L.) preparations – Phytomedicine 2008, Oct., 15(10), 826-835

13. Lattanzio F., Greco E., Carretta D., Cervellati R., Govoni P., Speroni E. In vivo anti-inflammatory effect of Rosa canina L. extract - J. Ethnopharmacol. 2011, Sep 1, 137(1), 880-885.
14. Ивкова А.В. Антиоксидантная способность гексанового экстракта листьев шиповника / А. В. Ивкова, С. Н. Петрова // Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья. Материалы V Всероссийской конференции с международным участием. Иваново.-2012.- 216 с.
15. Петрова С.Н. Химический состав и антиоксидантные свойства видов рода Rosa / С. Н. Петрова, А. В. Ивкова // Химия растительного сырья. – 2014. С. 13-19.
16. Sadigh-Eteghad S., Tayefi-Nasrabadi H., Aghdam Z., Zarredar H., Shanebandi D., Khayat L., Seyyed-Piran S.H. Rosa canina L. Fruit Hydro-Alcoholic Extract Effects on Some Immunological and Biochemical Parameters in Rats - Bioimpacts. 2011, 1(4), 219-224.
17. Тарасова В.Н. Плоды шиповника – перспективное сырье для иммуномодулирующих напитков / В. Н. Тарасова, Л. В. Донченко // Молодежь и наука: шаг к успеху - Сборник научных статей Всероссийской научной конференции перспективных разработок молодых ученых: в 3-х томах. Курск – 2017. С. 327-329.
18. Возможности микронутриентной и фитокоррекции в повышении резистентности к простудным заболеваниям у детей [О. А. Громова и др.] – Вopr. совp. педиатрии – 2008. С. 156-160.
19. «An antiinflammatory galactolipid from rose hip (Rosa canina) that inhibits chemotaxis of human peripheral blood neutrophils in vitro» / [E. Larsen and etc.] - J. Nat. Prod. 2003. - Jul. – 995 p.
20. Пастилки (ОФС.1.4.1.0032.18) // XIV Государственная Фармакопея Российской Федерации. Том II. – Москва, 2018. – С. 2031 – 2033.

ТҮЙІН

Карикеев Ж.К.¹, Дооталиева С.Ч.², Садыкова А. К.³, Абдылдаева Б.М.²

¹Дәрі-дәрмектермен қамтамасыз ету және медициналық жабдықтармен қамтамасыз ету бөлімі,
Бішкек, Қырғыз Республикасы

²КГМА атындағы Ахунбаева И.К., Фармацияны басқару және экономика кафедрасы, дәрі-дәрмек
технологиясы профессорлар Е.С. Матиева, Бішкек, Қырғыз Республикасы

³КГМА оларды. Ахунбаева И.К., фармакогнозия және дәрілік заттар химиясы кафедрасы, Бішкек,
Қырғыз Республикасы

ОТАНДЫҚ ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫ НЕГІЗІНДЕ КОНДИТЕРЛІК ДӘРІЛІК ТҮРЛЕР ТЕХНОЛОГИЯСЫН ӘЗІРЛЕУ

Заманауи фармацевтикалық технология өсімдік материалдарынан биологиялық белсенді заттары бар лозенгтер, лозенжалар сияқты дәрілік формалардың түрлерін кеңейтуге бағытталған, бұл балалар практикасында ерекше маңызды. Біздің зерттеуімізде раушан жамбасының сулы сығындысы бар лозенгтерді алудың технологиялық схемасы ұсынылған. Лозенжаларды дайындау үшін көмекші компоненттердің оңтайлы құрамы таңдалды.

Кілт сөздер: кондитерлік дәрілік түрлер, пастилкалар, итмұрын жемістері, технология, әзірлеу.

ABSTRACT

Zh.K. Karikeev¹, S.Ch. Dootalieva², A.K. Sadykova³, B.M. Abdylidaeva²

¹Department of drug supply and medical equipment, Bishkek, Kyrgyz Republic

²KGMA named after I.K. Akhunbaeva, Department of Management and Economics of Pharmacy, Drug
Technology professors E.S. Matyeva, Bishkek, Kyrgyz Republic

³KGMA them. I.K. Akhunbaeva, Department of Pharmacognosy and Chemistry of Medicines,
Bishkek, Kyrgyz Republic

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF CONFECTIONERY DOSAGE FORMS ON THE BASIS OF DOMESTIC VEGETABLE RAW MATERIALS

Modern pharmaceutical technology is aimed at expanding the range of dosage forms, such as pastilles, lozenges containing biological active substances from plant materials, which is especially important in pediatrics. In our study, we proposed technological scheme for obtaining pastilles with an aqueous extract of rosehips. We have chosen the optimal composition of auxiliary components for the production of pastilles

Key words: confectionery dosage forms, lozenges, rosehip fruits, technology, development.

МРНТИ 31.23.15

Фарманова Н.Т.¹, Пулатова Л.Т.²

¹Ташкентский фармацевтический институт, г.Ташкент, Республика Узбекистан

²Таможенный институт ГТК, г.Ташкент, Республика Узбекистан

НЕОБХОДИМОСТЬ РАЗРАБОТКИ ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН НА ОСНОВЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ БИОПОЛИМЕРНЫХ МАТРИЦ

Аннотация

В статье представлен аналитический обзор по вопросам разработки изделий медицинского назначения на основе различных биополимеров (матриц). Авторы обращают внимание на проблемы, связанные с исследованиями по разработке эффективных, быстро действующих гемостатических средств для остановки кровотечений, а также приводится сравнительный анализ основных критериев оценки эффективности применения имеющихся гемостатических средств в хирургической практике. Приведены показатели рационального выбора отечественных биополимерных носителей с целью разработки изделий медицинского назначения, что обеспечит импортозамещение и расширение экспортного потенциала Республики Узбекистан.

Ключевые слова: хирургическая губка, коллаген, хитозан, карбоксиметилцеллюлоза, гемостатическая активность.

Одним из основных проблемных вопросов современной хирургической практики является остановка кровотечений при травмах, плановых и экстренных оперативных вмешательствах. К настоящему времени, в отношении остановки капиллярно-паренхиматозного кровотечения, разработаны и внедрены в практику различные методы, среди которых можно выделить сдавливание ткани поврежденного органа зажимом, кетгутовой сеткой, наложение гемостатических швов, применение гемостатической губки, а также фармакологические методы гемостаза. Как показывает практика, они не в полной мере отвечают требованиям современной медицины [1]. В одной из проблемных статей, написанных академиком Петровским Б.В. и соавт. (1983), подчеркивается важная роль гемостаза во время хирургического вмешательства и указывается на необходимость «дальнейших углубленных исследований в плане создания более совершенных физических, химических и биологических способов остановки кровотечения». Важно отметить, что возникающие кровотечения вызывают трудности во время операций, препятствуют последовательному точному анатомическому рассечению паренхимы, требуют переливания крови и кровезаменителей, а также обуславливают осложнения послеоперационного периода. В области хирургии органов брюшной полости, как и в других хирургических специальностях, существуют проблемы, решение которых требует использования новых, инновационных подходов. Прежде всего, это касается обеспечения быстрого, надежного и нетравматичного гемостаза при операциях на паренхиматозных органах [2].

Анализируя ассортимент полимерных матриц, следует отметить, что зарубежные производители поставляют на мировой фармацевтический рынок различные гемостатические материалы. Однако, в области разработки аппликационных гемостатических средств, существует несколько проблем их практического применения:

во-первых, применение одних в хирургии ограничено в результате низкой гемостатической активности, в том числе, возникновением спаечного процесса на поверхности повреждённых органов;

во-вторых, возможное наличие воспалительного процесса, некроза паренхимы органов, с последующим развитием инфекции, связано с токсичностью, травматичностью и антигенными свойствами данных материалов [3].

В данном направлении, особое внимание заслуживает изучение динамично развивающегося сегмента рынка перевязочных средств (ПС), а именно, раневых покрытий. Это обусловлено, с одной стороны, востребованностью новых видов ПС медициной, с другой — научно-техническими достижениями, связанными с расширением практического применения иммобилизованных лекарственных средств на полимерных носителях. Благодаря особенностям строения и специфике физико-химических свойств адсорбирующих полимерных носителей, происходит постепенное накопление гнойного материала, что позволяет многократно повысить локальную его концентрацию на пораженных органах и тканях.

Надежность остановки кровотечения во многом предопределяет благоприятное течение послеоперационного периода. Несмотря на многочисленность и разнообразие существующих на сегодняшний день методов остановки кровотечения при операциях органов брюшной полости и травмированных поверхностей, этот вопрос продолжает обсуждаться в литературе и признается далеко нерешенным.

Цель. Анализ основных тенденций, связанных с разработкой и исследованием свойств полимерных матриц, используемых в хирургической практике.

Анализ структуры полимерных матриц для практической хирургии. Критериями разработки новых перевязочных средств является – снижение цены при производстве, биологическая совместимость, удобство применения и разнонаправленное действие. Перспективным направлением терапии ожог, кожных ран и язвенных поражений, в том числе и в военно-полевых условиях, является создание раневых аппликационных покрытий на основе природных полимеров, защищающих раны от проникновения инфекций и стимулирующие репарационные процессы. Преимуществами применения являются: эффективный гемостаз, особенно при обширных капиллярных кровотечениях, при гипокоагуляционном синдроме, отсутствие ишемии, некроза тканей и выраженной воспалительной реакции, что обусловило расширение их практического применения.

На сегодняшний день, местные гемостатические средства можно классифицировать на три группы: синтетические средства (полиуретан, полиэтиленгликоль, цианоакрилаты), биологические (желатин, коллаген, фибрин), растительного происхождения (окисление целлюлозы) и их производные [4, 19]. Результаты исследований, представленных в работе [5], посвящены изучению физико-химических, медико-биологических, гемостатических свойств препарата «Гепроцел», представляющего собой поликомпозиционный гемостатический имплантат, состоящий из производных целлюлозы, связанных с ионами кальция: натриевая соль целлюлозогликолевой кислоты (Na-карбоксиметилцеллюлоза), окисленная целлюлоза и наноцеллюлоза. Проведённые исследования показали, что гемостатический имплантат «Гепроцел» не обладает местным раздражительным действием, характеризуется выраженным гемостатическим эффектом, является биodeградируемым, биологически совместимым, а также нетоксичным.

Анализ научной литературы показал, что на фармацевтическом рынке появились комбинированные препараты коллагена. Вместе с тем в промышленно выпускаемых раневых препаратах возможности этой лекарственной формы реализованы не полностью. Например, известны губки на основе коллагена - «Комбукт», альгинатов - «Альгипор» и желатины - «Губка гемостатическая с гентамицином». В большинстве своем они имеют ряд недостатков: малая гигроскопичность; недостаточная пластичность; малая заживляющая активность; плохой газообмен, что связано главным образом с недостатками гомополимерной матрицы.

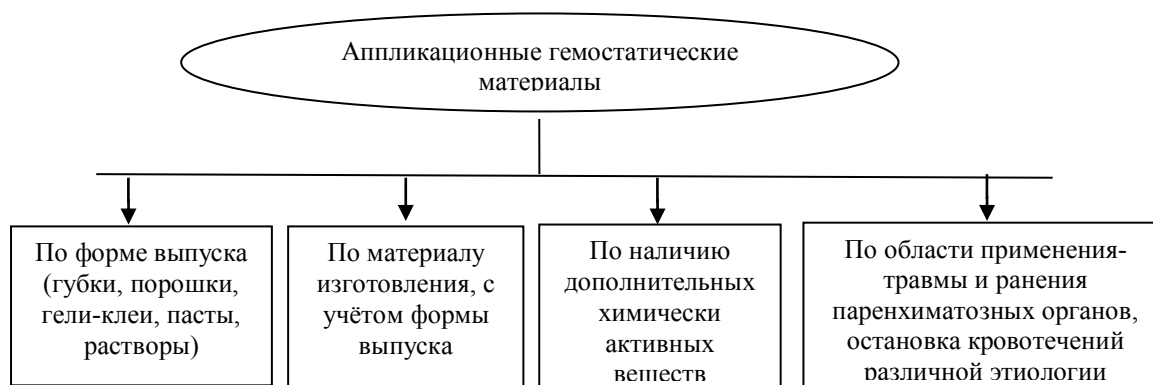


Рисунок 1 - Аппликационные гемостатические материалы

Круг лекарственных веществ, вводимых в покрытия, ограничен антисептиками и протеолитическими ферментами, которые играют вспомогательную роль в раневых процессах. Избыток антисептиков не только не способствует репарационным процессам, но часто подавляет формирование грануляционной ткани и реэпителизацию ран. В составах коммерческих губок практически отсутствуют лекарственные вещества способные эффективно стимулировать раневые процессы и обладающие ярко выраженной противовоспалительной и противошоковой активностью. Одним из них является «Тромбокол» - коллагеновая губка с сангвиритрином и высушенным тромбоцитарным концентратом. Из комбинированных гемостатических препаратов наиболее эффективным оказался «Тахокомб» (Tachocomb). Однако эффективность его проявляется лишь при

умеренном паренхиматозном кровотечении. При массивном, смешанном кровотечении он «смывается» с раневой поверхности. Препарат плохо адгезируется к неровной раневой поверхности из-за ригидности коллагеновых волокон.

Характеристика современных гемостатических средств. Появление новых аппликационных гемостатических материалов, характеризующихся системным или местным гемостатическим действием, объясняется необходимостью углублённого и детального изучения эффективности их применения в хирургической практике. Как показано на рис.1., имеющиеся на сегодняшний день аппликационные гемостатические материалы, представлены широким спектром препаратов, которые можно разделить на несколько групп [6]. Следует отметить, что результаты технического прогресса внесли свой вклад в решение этой задачи. В арсенале гемостатических средств стали использовать электро- и аргонкоагуляции. Инновационные разработки включают в себя улучшенные шовные материалы, металлические скрепки с памятью формы, большое количество синтетических клеящихся материалов и герметиков, таких как коллагеновые губки и плёнки, абсорбирующие желатиновые губки, оксигенированная целлюлоза и тканевые клеи на основе цианоакрилата. В отношении коллагена, хотелось бы отметить, что он широко используется в качестве матрицы также и для тканевой инженерии. Его сшивка может быть осуществлена различными методами, среди которых можно выделить:

- сшивка с помощью глутарового альдегида; термической обработки с целью снижения биодеструкции, в том числе и для улучшения механических свойств

Одним из преимуществ использования коллагена, является не только его способность к интегрированию в организм, но и резорбция. При этом, приведенные свойства могут изменяться в зависимости от количества сшивок [7]. Однако, несмотря на широкий спектр представленных гемостатических средств, далеко не всегда удается получить быстрый и надежный гемостаз во время операции, что увеличивает ее продолжительность, кровопотерю и вероятность возникновения осложнений в послеоперационном периоде. Рассматривая данный вопрос, хотелось бы остановиться на проведенных научных исследованиях в области изучения эффективности фибриногеновых клеевых композиций в практике хирургии печени с целью обеспечения быстрого и надежного гемостаза и герметизма культи печени. В работе представлена комплексная оценка эффективности применения раневого покрытия «Тахокомб» в хирургии печени, обоснована целесообразность использования «Тахокомба», сформулированы показания и разработаны методологические аспекты его аппликации, а также объективно отражены преимущества и недостатки применения этого раневого покрытия, с целью обеспечения окончательного гемостаза и билиарного герметизма раневой поверхности печени. Согласно полученным экспериментальным данным, аппликация раневого покрытия «Тахокомб» не только достоверно уменьшает время достижения окончательного гемостаза раневой поверхности печени в 2,5 раза, но его использование также целесообразно для остановки диффузного паренхиматозного кровотечения при резекциях печени [8].

Анализ литературных данных в отношении локальных аппликационных кровоостанавливающих средств, таких как растворы и мягкие гели, пасты, пленки, губки, тканевые и нетканые материалы показали, что наиболее эффективными гемостатическими свойствами из-за капиллярно-пористой структуры, обладает коллагеновая губка. Следует подчеркнуть, что при их изготовлении используют коллаген, извлечённый из дермы или сухожилий животных с различными добавками. При этом, высокие сорбционные свойства в сочетании со способностью моделировать поверхность раны, лежат в основе механизма её гемостатического действия, что также обуславливает процесс быстрого взаимодействия коллагена с тромбоцитами, способствуя тем самым активации их адгезивно-агрегационных свойств [9]. Эффективность применения гемостатических губок во время оперативного вмешательства, объясняется рядом их специфических особенностей, в частности, легкость отделения от основной фабричной пластинки и помещение губки на раневую поверхность, высокие абсорбционные свойства губки за счет особенностей ее структуры, высокая степень деградации, что способствует не только снижению интервала времени контакта структур оперируемого органа с имплантатом, но и возникновению антигенных реакций отторжения. Кроме того, время биodeградации можно контролировать путём добавления к основному веществу губки необходимых лекарственных ингредиентов (антибиотиков, фурациллина и т.д.), проведение местной терапии (ожоги, шрамы) за счет возможности комбинирования основного вещества губки (коллагена) с лекарственными препаратами, обеспечивающие повышение гемостаза, а также обладающие антибактериальными и противовоспалительными эффектами [10, 18].

В работах [11-12], детально освещены вопросы, связанные с исследованиями современных тенденций применения локальных аппликационных кровоостанавливающих средств. На основании полученных данных, авторами проведена сравнительная характеристика критериев оценки

эффективности применения гемостатических средств в хирургической практике, представленная в табл. 1.

Таблица 1 - Сравнительный анализ основных критериев оценки эффективности применения гемостатических средств в хирургической практике

Критерии	Гемостатическая губка «Белкозин»	«Тахокомб»	Surgicel Fibrillare	Гемостатическое средство Per Clot	Желатиновые губки Cutanplat
Возможность использования имплантата без дополнительного подшивания	+	+	+	—	+
Дополнительная обработка перед использованием	—	—	—	—	—
Способность к биодegradации	4-6 недель	3-6 недель	1-2 недели	несколько дней	4-6 недель
Использование при остановке кровотечения из паренхиматозных органов	+	+	+	+	+
Бактериостатическая и бактериоцидная активность	+	—	+	+	+

Как было отмечено выше, ключевую роль в остановке кровотечений различной этиологии, играет правильный выбор кровоостанавливающих средств. В литературе имеются сведения об остановке кровотечений в органах брюшной полости с помощью замораживания. В данном направлении были проведены исследования, связанные с изучением эффективности локального криогемостаза и проведение сравнительной оценки с местными аппликационными средствами гемостаза, такими как губка гемостатическая коллагеновая (ОАО «Лужский завод «Белкозин» Ленинградская область, г. Луга; состав: коллаген, фурацилин, борная кислота); губка Lyostypt (гемостатическая коллагеновая губка из диспергированного кислото-набухшего коллагена дермы крупного рогатого скота, Германия), губка ТахоКомб (коллагеновая губка, покрытая компонентами фибринового клея - высоконцентрированного фибриногена и тромбина, Nyscomed Austria). В работе показана возможность использования криоаппликаций на поврежденной поверхности органа, доказана высокая эффективность метода в остановке паренхиматозного кровотечения по сравнению с используемыми губками [13].

Особый интерес представляют также исследования, направленные на разработку малотравматичных методов с целью остановки паренхиматозных кровотечений при операциях и травмах, а также уменьшение выраженности спаечного процесса брюшной полости в области их имплантации на основе применения новых эффективных биологически инертных средств «Биатравм». Проведенные авторами экспериментальные исследования показали, что атравматическое раневое покрытие «Биатравм» обладает выраженной гемостатической активностью, значительно сокращающей время начала и конца свертывания крови [14].

Практическая целесообразность разработки гемостатических хирургических губок. В работе [15-17] была проведена сравнительная экспериментальная оценка аппликационных кровоостанавливающих материалов на основе карбоксиметилцеллюлозы. Высокая кровоостанавливающая эффективность и противоспаечная активность средств на основе КМЦ, объясняется губчатой матрицей материалов, высокой адгезивной способностью средства и оптимальным сроком биодеструкции препарата. Как отмечает автор, плотное прилегание материалов к раневой поверхности, механическая остановка кровотечения, высокая адгезивность объясняется способом и составом изготовления средств на основе КМЦ. Кроме того, предложен альтернативный кровоостанавливающий материал на основе коллаген-карбоксиметилцеллюлозной композиции, применение которого приводит к уменьшению степени выраженности спаечного процесса органов брюшной полости.

Из вышеприведенного анализа современных тенденций по разработке локальных аппликационных кровоостанавливающих средств, можно сделать заключение об актуальности и важности данного направления не только в области практической хирургии, но и в

фармацевтической отрасли. На сегодняшний день, в Республике Узбекистан зарегистрированы только 4 вида изделий медицинского назначения подобного действия, в частности:

- гемогубка коллагеновая (ООО «Turon Silk Pharm», Узбекистан);
- губка гемостатическая абсорбирующая желатиновая рассасывающая стерильная «Surgispon®» («Aegis Lifesciences», Индия);
- губка гемостатическая коллагеновая (Фармацевтический научно-производственный центр, «Белкозин», ЗАО Россия);
- губка коллагеновая кровоостанавливающая («Зеленая дубрава», ЗАО Россия).

В связи с этим, важность проводимых нами исследований, связанных с рациональным выбором отечественных биополимерных носителей с целью разработки изделий медицинского назначения, обладающих сорбционным, дренирующим и защитными свойствами, приобретает особенную актуальность, что непосредственно связано с выбором структуры полимерного носителя. Поставленная перед нами задача, будет решаться путем разработки технологии гемостатического покрытия на основе коллагена, в частности:

- разработка состава коллагеновой композиции для получения гемостатического покрытия и получение опытной партии по разработанному составу;
- изучение физико-химических показателей гемостатического покрытия и оценка эффективности гемостатического покрытия в условиях *«in vitro»*, разработка критериев характеризующих ее основные параметры;
- исследование оптимального состава и параметров технологического процесса получения гемостатического покрытия;
- разработка адекватной экспериментальной модели различных видов ран и изучение свойств нового отечественного гемостатического покрытия в условиях *«in vivo»* (у мелких и крупных лабораторных животных);
- доработка технологии получения гемостатического покрытия и получение лабораторных образцов, а также разработка алгоритма детализации новых кодов для гемостатического покрытия, согласно ТНВЭД Республики Узбекистан, с последующим их выделением в отдельную подсубпозицию на уровне 10-го знака;
- отработка технологии, сбор данных для стандартизации и разработки проектов НД гемостатического покрытия для представления в Главное Управление контроля качества лекарственных средств МЗ РУз для получения разрешения на клинические испытания.

Выводы: обобщая сказанное, мы считаем необходимым разработать научные основы технологии получения гемостатического покрытия с использованием отечественных биополимерных носителей, обладающего гемостатическим, ранозаживляющим, адсорбирующим, антисептическим свойствами. Созданное гемостатическое покрытие будет рекомендовано при кровотечениях, в терапии язвенных поражений кожи, лечении ожогов, ран, а также кожных заболеваниях. Реализация настоящей разработки обеспечит импортозамещение и расширение экспортного потенциала Республики Узбекистан за счет использования отечественного материала.

Литература

1. Чижиков Г.М. Новые аппликационные синтетические полимерные материалы с заданными гемостатическими и противоспаечными свойствами / Сборник инновационных идей, проектов и продуктов Окружного инновационного конвента Центрального Федерального округа. – Дубна., 2009. – С. 68.
2. Ашрафов А.А., Байрамов Н.Ю., Меликова М.Д. Современные методы рассечения паренхимы печени // Анналы хир. гепатологии. – 2000. – Т.5. – № 2. – С. 54 – 60.
3. Майстренко А.Н., Бежин А.И., Липатов В.А. Сравнительная оценка гемостатической активности новых аппликационных средств при травмах и операциях на печени и селезенке в эксперимента // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2009. – № 2. – С. 19 – 26.
4. Wellisz T., Armstrong J.K., Cambridge J., et al. The effects of a soluble polymer and bone wax on stemal healing in an animal model. Ann Thorac Surg. – 2008. – № 85. – P. 1776 – 1780.
5. Назиров Ф.Г., Садыков Р.А., Исмаилов Б.А., Ким О.В. Применение отечественного гемостатического имплантата «ГЕПРОЦЕЛ» в хирургии // Методические рекомендации. – Т. – 2019. – 24 с.
6. Шрайнер И.В. Современные гемостатические материалы в хирургии // Стенограмма лекции «XXV Всероссийская образовательная интернет сессия для врачей», М. – 2011.
7. Добровольская И.П. Полимерные матрицы для тканевой инженерии / И.П. Добровольская, В.Е. Юдин, П.В. Попрадухин, Е.М. Иванькова/ Пб.: Издательско- полиграфическая ассоциация университетов России, 2016. – 224 с.

8. Бунатян А.Г. Эффективность применения раневого покрытия «Тахокомб» при резекциях печени: Дисс...канд. мед. наук., М. – 2003. – 107 с.
9. Белозерская Г.Г., Макаров В.А., Абонянц Р.К. и др. Аппликационное средство гемостаза при капиллярно-паренхиматозном кровотечении // Хирургия. – 2004. – № 9. – С. 55–59.
10. Петлах В.И. Результаты применения местных гемостатиков в медицине катастроф // Медицина катастроф. – 2014. – № 4. – С. 21 – 24.
11. Липатов В.А., Ершов М.П., Сотников К.А. и др. Современные тенденции применения локальных аппликационных кровоостанавливающих средств//Научный электронный журнал «INNOVA». – 2016. – № 2(3). – С. 64 – 69.
12. Стольникова С.А., Молокова О.А., Махнев А.В., Стрелин С.А. Морфологические особенности гемостатического препарата «Серджисел Фибриллар» при лечении сквозных ран печени // Вестник медицинских технологий. – 2014. – № 1. – С. 33 – 35.
13. Александров В.В. Экспериментальное исследование локального криогемостаза при повреждениях печени и селезенки: Автореф...канд. мед. наук., Волгоград. – 2013. – 21 с.
14. Литвин А.А., Цыбуляк Г.Н. Местный гемостаз в хирургии повреждений печени и селезенки // Хирургия. – 2000. – № 4. – С. 74 – 76.
15. Чижиков Г.М. Сравнительная экспериментальная оценка аппликационных кровоостанавливающих материалов на основе карбоксиметилцеллюлозы: Автореф...канд. мед. наук., Курск. – 2011. – 22 с.
16. Бежин А.И., Майстренко А.Н., Липатов В.А. Гемостатическая активность новых аппликационных средств на основе карбоксиметилцеллюлозы // Вестник медицинских технологий. – 2011. – № 2. – С. 115 – 119.
17. Bennelt B.L. Review of new topical hemostatic dressings for combat casualty care. // Military Medicine. – 2014. – № 179 (5). – P. 497 – 514.
18. Горский В. А. Использование фибрин-коллагеновых пластин в абдоминальной хирургии // Вестник хирургии. – 2001. – Т. 160 – №2. – С. 77 – 81.
19. Bringnol L., Guyot I., Richard O. et al. An unusual jugal abscess after third molar extraction: a complication of hemostatics wax // Rev Stomal Chir Maxillofac. – 2007. – № 108. – P. 150 – 152.

ТҮЙІН

Фарманова Н.Т.¹, Пулатова Л.Т.²

¹ Ташкент фармацевтикалық институты, Ташкент қ. Өзбекстан Республикасы

² Мемлекеттік кеден комитетінің Кеден институты, Ташкент қ. Өзбекстан Республикасы

ӨЗБЕКСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА МЕДИЦИНАЛЫҚ ӨНІМДЕРДІ ДАМУ КЕРЕК

Мақалада әртүрлі биополимерлерге (матрицаларға) негізделген медициналық құрылғылардың дамуына аналитикалық шолу ұсынылған. Авторлар қан кетуді тоқтатудың тиімді, жылдам әрекет ететін гемостатикалық агенттерін жасауды зерттеумен байланысты проблемаларға, сондай-ақ хирургиялық практикада қолданыстағы гемостатикалық агенттердің тиімділігін бағалаудың негізгі өлшемдерін салыстырмалы талдауға назар аударады. Импорт алмастыруды және Өзбекстан Республикасының экспорттық әлеуетін кеңейтуді қамтамасыз ететін медициналық құрылғыларды дамыту мақсатында отандық биополимер тасымалдаушыларды ұтымды таңдау индикаторларын келтірілген.

Кілт сөздер: хирургиялық губка, коллаген, хитозан, карбоксиметил целлюлозасы, гемостатикалық белсенділік.

ABSTRACT

Farmanova N.T.¹, Pulatova L.T.²

¹ Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent, The Republic of Uzbekistan

² Customs Institute of the State Customs Committee, Tashkent, The Republic of Uzbekistan

THE NEED TO DEVELOP MEDICAL PRODUCTS IN THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN BASED ON THE USE OF DOMESTIC BIOPOLYMER MATRICES

The article presents an analytical review of the development of medical products based on various biopolymers (matrices). The authors draw attention to the problems associated with research on the development of effective, by-the-way hemostatic agents to stop bleeding, as well as a comparative analysis of the main criteria for evaluating the effectiveness of existing hemostatic agents in surgical practice. The indicators of rational choice of domestic biopolymer carriers for the purpose of development of medical devices that will provide import substitution and expansion of export potential of the Republic of Uzbekistan are given.

Key words: surgical sponge, collagen, chitosan, carboxymethyl cellulose, hemostatic activity.

МРНТИ 76.31.31

Альмагамбетов А.М.¹, Абдуллабекова Р.М.¹, Ибраев М.К.²

¹Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан

²Карагандинский государственный технический университет, Караганда, Казахстан

СЫРЬЕ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ АКТИВНОГО УГЛЯ

Аннотация

В статье рассмотрены различные способы, технологии получения активных углей из различных видов углеродсодержащего сырья: (бурых углей, древесный уголь, скорлупы орехов, отходов ксилозы, березовая щепа). Приведены применение активных углей в областях пищевой и химической промышленности, медицине, фармации. Поиск новых сорбентов, также как и разработка новых технологий получения активного угля.

Ключевые слова: сырье, сорбент, активный уголь, технология, медицина.

Активный уголь (АУ)-пористые углеродные адсорбенты, являются ценными материалами экологи-ческого, технического назначения [1]. На основе активных углей решаются проблемы очистки технологических и пищевых растворов, рекуперации ценных компонентов, катализа, организации тонких химических технологий, флотации, защиты окружающей среды от промышленных выбросов токсичных веществ, очистки природных и сточных вод, а также рекультивации почв [2]. Большое значение придается производству активного угля природоохранного назначения.

Известно, что активный уголь широко используются в областях химической промышленности в качестве адсорбентов, области применения их — это разделение и очистка газов, адсорбция из растворов (в пищевой и химической промышленности, очистка сточных вод, технологических растворов, масел, топлив и т. д.), применение в медицине, вакуумной технике, хроматографии, катализе [3].

В настоящее время сырьем для производства активных углей служит древесный уголь марки А, получаемый из твердых лиственных пород деревьев, скорлупа кокосовых орехов, торф, угли разной степени метаморфизма – от бурых углей до антрацитов [4,5].

Разработана технология одностадийного получения активных углей из различных видов углеродсодержащего сырья: бурых углей, смешанной лиственной древесины, отходов лесопереработки (щепа, кора) и лесопиления (древесный опил) без разделения по видам древесины, гидролизного лигнина и др. Процесс осуществляется путем пиролиза и активации в аппаратах кипящего слоя [6].

В лабораторных условиях и на опытно-промышленной установке в качестве сырья исследована березовая щепа, образующаяся при эксплуатации рубильных машин, и щепа канифольно-экстракционных заводов [7].

Также осуществлена оптимизация процесса производства гранулированного активного угля (ГАУ) из скорлупы орехов [8] и изучено использование скорлупы ореха сосны сибирской [9].

Изучено производство активного угля из отходов ксилозы. В качестве сырья для активного угля использованы багасса, отходы производства фурфурола, ксилозы и танинов [10].

В этой связи проблема получения и поиска новых сорбентов, также как и разработка новых технологий получения активного угля является актуальной.

В литературе не встречаются материалы об освоении технологии производства активного угля из продуктов переработки каменного угля, а также использовать их в качестве сырья для получения активного угля.

В связи с этим авторы предлагают использовать в качестве сырья для получения активного угля мелкие фракции спеккокса, которые могли бы заменить существующие сырье, не уступая требуемым характеристикам и также быть использованы для медицинских целей фармацевтического производства.

Литература

1. Jesse, Russell. Активированный уголь // М.: VSD, 2012. -561 с.
2. Милаш, Мария Активированный уголь выводит токсины. //М.: АСТ Полиграфиздат. Сова. 2010. - 160 с.
3. Мировая энергетика и переход к устойчивому развитию / Бекаев Л. С., Марченко О. В. и др. — Новосибирск: Наука, 2000, -300 с.

4. Кинле Х., Бадер Э. Активные угли и их промышленное применение / Пер. с нем. – Л.: Химия. - 1984. - 216 с.
5. Кинле Х., Бадер Э. Активные угли и их промышленное применение. // М.: Химия. - 1984. – 215 с.
6. Щипко М.Л., Кузнецов Б.Н., Еремина А.О., Головина В.В., Рудковский А.В. // Достижения науки и техники –развитию сибирских регионов (инновационный и инвестиционный потенциалы): М.: Второй Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием. Ч. 1. Красноярск, 2000. - 292 с.
7. Олонцев В.Ф. // Хим. пром. 1998. № 1. - 8-12 с.
8. Toles C.A., Marshall W.E., Johns M.M. // J. Chem. Technol and Biotechnol. 1998. 72, 3. P. 255-263.
9. Петров В.С., Поборончук Т.Н. // 3-й Междунар. симп. “Каталитические превращения угля”, посвящ. Памяти Г.К. Борескова, Новосибирск. 10-13 июля. 1997: Сб. тр. ч. 2. Новосибирск, 1997. - 325-326 с.
10. Gu Ruisheng, Gu Kelong, Zhang Tianjian // Chem. and Ind. forest Prod. 18, 2. P. 11.

ТҮЙІН

Алмагамбетов А.М.¹, Абдуллабекова Р.М.¹, Ибраев М.К.²

¹Қарағанды мемлекеттік медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан

²Қарағанды мемлекеттік техникалық университеті, Қарағанды, Қазақстан

БЕЛСЕНДІ КӨМІРДІ АЛУҒА АРНАЛҒАН ШИКІЗАТТАР

Мақалада көміртегі бар шикізаттың әр түрлі түрлерінен белсенді көмір алудың түрлі әдістері, технологиялары қарастырылған: (қоңыр көмір, көмір, жаңғақ қабықтары, ксилоза қалдықтары, қайың чиптері). Белсенді көмірдің тамақ және химия өнеркәсібі, медицина және фармацевтика салаларында қолданылуы ұсынылған. Жаңа сорбенттерді іздеу, сонымен қатар белсенді көмір өндірудің жаңа технологияларын жасау.

Кілт сөздер: шикізат, сорбент, белсенді көмір, технология, медицина.

ABSTRACT

Almagambetov A.M.¹, Abdullabekova R.M.¹, Ibraev M.K.²

¹Karaganda State Medical University, Karaganda, Kazakhstan

²Karaganda State Technical University, Karaganda, Kazakhstan

RAW MATERIALS FOR PRODUCING ACTIVE CARBON

The article discusses various methods, technologies for producing active carbons from various types of carbon-containing raw materials: (brown coal, charcoal, nutshells, xylose waste, birch chips). The use of activated carbons in the fields of food and chemical industry, medicine, and pharmacy is presented. The search for new sorbents, as well as the development of new technologies for the production of activated carbon.

Key words: raw materials, sorbent, activated carbon, technology, medicine.

МРНТИ 76.31.33

Абдужалилова З.Х., докторант (DeS), Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан, zilola.pharm@mail.ru

Юнусова Х.М., д.фарм.н., профессор, Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

ИЗУЧЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ТАБЛЕТОЧНОЙ МАССЫ НА ОСНОВЕ АМБРОКСОЛА

Аннотация

В данном сообщении приводятся результаты исследования теоретических и экспериментальных обоснование создания композиций на основе амброксола гидрохлорида, рассмотрены и коротко сформулированы основные критерии подхода к разработке состава и технологии таблеток, обладающих отхаркивающим действием.

Ключевые слова: технологические свойства, фракционный состав, насыпная плотность, сыпучесть, прессуемость, уплотняемость.

Актуальность. Анализ отечественных и зарубежных литературных источников, характеризующих аспектов фармацевтических исследований показал, что в последние годы внимание исследователей в области фармации сосредоточено на усовершенствование существующих и разработке новых препаратов в том числе, определению потребности в лекарственных средствах.

Разработка и усовершенствование составов существующих лекарственных форм наиболее востребованных препаратов, замена импортируемых веществ на представителей местного сырья, соответственно уменьшение себестоимости выпускаемой продукции – одна из основных задач отечественной фармацевтической технологии [4].

В данном сообщении приводятся результаты исследования теоретических и экспериментальных обоснование создания композиций на основе амброксола гидрохлорида, рассмотрены и коротко сформулированы основные критерии подхода к разработке состава и технологии таблеток обладающих секретомоторным, секретолитическим и отхаркивающим действием, стимулирует серозные клетки желез слизистой оболочки бронхов, увеличивает содержание слизистого секрета и выделение поверхностно-активного вещества (сурфактанта) в альвеолах и бронхах; нормализует нарушенное соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты.

Цель исследования: изучение технологических характеристик субстанции и вспомогательных веществ, а также изучение технологических свойств таблеточной массы на основе амброксола выбор оптимального состава таблетированной массы на основе амброксол.

Материалы и методы. Объектом исследования был амброксол гидрохлорид и более широкоприменяемые на фармацевтической практике вспомогательные вещества. Амброксол - Ambroxolum - транс-4-[[[(2-Амино-3,5-дибромфенил)метил] амино] циклогексанол- (в виде гидрохлорида) лекарственное средство, стимулирующее мукоцилиарную активность и оказывающее отхаркивающее действие, является метаболитом бромгексина. Белый кристаллический порошок без запаха, слегка горького вкуса. В отличие от некоторых других препаратов не имеет наркотического эффекта.

В исследованиях изучали следующие технологические показатели: насыпная плотность, сыпучесть, коэффициенты прессуемости, уплотняемости и др. Определение указанных параметров проводили согласно методикам ГФ XI и соответствующей НТД. Таблеточная масса имеет индивидуальные технологические свойства, правильный учет которых обеспечивает в конечном счете получение необходимых качественных показателей готовой продукции [1, 2].

Для определения фракционного состава использовали специальный комплект из 5 сит, расположенных одно над другим, с диаметром отверстий 2, 1, 0,5, 0,25, мм. Точную навеску субстанции (100 г) помещали на верхнее сито с диаметром отверстий 2 мм. Встряхивали на вибраторе в течение 5 мин. Затем сита поочередно снимали и взвешивали их содержимое, находя процентное содержание каждой фракции.

Изучение формы и размера частиц действующих и вспомогательных веществ проводили с помощью микроскопа МБИ-15 при увеличении в 400 раз, что дает возможность охарактеризовать форму и поверхность частиц.

Сыпучесть порошков определяли в соответствии с методикой приведенной в литературе. Для определения прессуемости навеску прессовали в таблетку на гидравлическом прессе при давлении 120 МПа и после этого определяли прочность полученной таблетки на приборе типа «Эрвека» (Германия) [3]. В следующих этапах исследования изучали некоторые более важные технологические свойства вспомогательных веществ.

В экспериментах были использованы различные вспомогательные вещества, рекомендуемые ГФ XI как индивидуально, так и в сочетаниях: глюкоза, лактоза, сахароза, крахмал картофельный, крахмал кукурузный, микрокристаллическая целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, кальция карбонат, магния стеарат, кальция стеарат, стеариновая кислота.

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований установлено, что изучаемый порошок представляет собой аморфный порошок белого цвета. Результаты фракционного состава свидетельствуют о том, что основная масса частиц имеет размер менее 250 мкм (35,59%), значения сыпучести неудовлетворительная ($0,535 \cdot 10^{-3}$ кг/с), небольшой насыпной плотностью ($222,18 \text{ кг/м}^3$), коэффициент уплотнения высокая, угол естественного откоса ($71,44,1$ градус). Из полученных результатов можно сделать вывод, что изучаемая субстанция амброксола обладает плохой сыпучестью и в то же время вполне удовлетворительной прессуемостью, уплотняемости и т.д. Таким образом, полученные показатели исследованных технологических параметров прогнозировали необходимость использования вспомогательных веществ.

Для предварительного подбора состава гранулированной массы использованы вспомогательные вещества в разных соотношениях. Изучены более двадцати серии вспомогательными веществами. Таблеточные массы амброксола однородные, белого или почти белого цвета со специфическим запахом. В дальнейшем был изучен технологические свойства прессуемой массы амброксола приготовленный с применением как отдельных, так и комбинированных выше приведенных вспомогательных веществ. Полученные данные приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Технологические характеристики таблетлируемых масс модельных составов с амброксом

Состав, №	Сыпучесть, г/с	Насыпная плотность, кг/м ³		Влажность, %
		Без уплотнения	С уплотнением	
1	2,5±0,57	0,42±0,01	0,52±0,03	3,1±0,02
2	4,4±1,15	0,40±0,04	0,61±0,04	2,9±0,05
3	6,1±1,15	0,39±0,05	0,60±0,05	2,5±0,09
4	0,6±0,57	0,51±0,04	0,49±0,03	4,3±0,06
5	13,53±0,05	0,45±0,03	0,57±0,01	3,1 ±0,01
6	13,5±0,01	0,52±0,05	0,63±0,04	2,9 ± 0,03

Из полученных данных следует, что исследуемые показатели контроля качества следующих технологических свойств, как фракционный состав, насыпная плотность, угол естественного откоса, сыпучесть во всех сериях масс амброксола обладают позитивными данными. Технологические свойства прессуемой массы амброксола полученные по различным сериям близки между собой.

Таблица 2 - Результаты изучения технологических свойств вспомогательных веществ

Название вещества	Форма частиц	Размер частиц, мкм	Сипучесть, г/с	Прессуемость, Н
Лактоза М-80	Призматическая	10-199	7,9±0,17	43,2±4,3
Лактоза М-200	Призматическая	10-98	8,0±0,21	49,5±2,7
МКЦ	Волокна и конгломераты из них	100-253	5,1±0,09	179,1±2,0
Крахмал картофельный	Многогранники со сглаженными углами	10-49	2,7±0,11	119,9±2,1

Следующим этапом наших исследований явилось изучение вспомогательных веществ, обладающих необходимыми структурно-механическими и технологическими характеристиками, улучшающие технологические свойства действующих веществ. Полученные данные приведены в табл.2.

Таким образом, исследования по изучению влияния вспомогательных веществ на фармакотехнологические свойства таблеточной массы дают возможность дальнейшей работы по разработке оптимальной технологии получения рекомендованных таблеток.

Выводы: Таким образом, изучены технологические свойства субстанции амброксола, вспомогательных веществ и таблеточной массы, которые будут использованы с целью дальнейшей разработки технологии таблетирования, рассмотрены и коротко сформулированы основные критерии подхода к разработке состава и технологии таблеток, выбор которых обусловлен характеристиками действующего вещества и вспомогательных веществ.

Литература

1. Пестрикова Н.В., Карпова Е.М., Маї зина Н.К. Современные аспекты создания лекарственных форм как предпосылка разработки новых фармакотерапевтических технологий. Вятский медицинский вестник 2009; 2–4: 26–30.

2. Шайхутдинова И.Н., Вдовина Г.П. Разработка состава, технологии таблеток и капсул отечественного антидепрессанта «Флуоксетин» и изучение стабильности. Фундаментальные и прикладные науки сегодня: материалы II международной научно-практической конференции. М. 2013; 1: 152–158.

3. Алексеев, К.В. Фармацевтическая технология. Твёрдые лекарственные формы / К.В. Алексеев, С.А. Кедик, Е.В. Блынская; под ред. проф. С.А. Кедика. – М.: ИФТ. – 2011. – 298-305 с.

4. Abdijalilova Z. Kh. and Yunusova Kh. M. The substantiation of the tablet mass “Ambrol” composition choice for tabletizing //World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.-2019.-Vol.8, Issue 1,-P.- 260-266.

ТУЙІН

Абдужалилова З.Х., докторант (DcS), Ташкент фармацевтикалық институты, Ташкент, Өзбекстан Республикасы, zilola.pharm@mail.ru

Юнусова Х.М., фарм.ғ.д., профессор, Ташкент фармацевтикалық институты, Ташкент, Өзбекстан Республикасы

ТАБЛЕТТИ МАСЛАРДЫҢ ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ МЕНШІЛЕРІН ОҚЫТУ AMBROXOL НЕГІЗІ

Бұл есепте Амброксол гидрохлориді негізінде композициялар құру негіздемесін теориялық және эксперименттік зерттеу нәтижелері келтірілген, экспекторанттық әсері бар планшеттердің құрамы мен технологиясын жасау тәсілдерінің негізгі критерийлері қарастырылған және қысқаша баяндалған.

Кілт сөздер: технологиялық қасиеттері, бөлшек құрамы, көлем тығыздығы, ағындылық, сығылу, сығылу.

ABSTRACT

Abdjalilova Z. H., doctoral student (Dba), Tashkent pharmaceutical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan, zilola.pharm@mail.ru

Yunusova H. M., D. Pharm.n., Professor, Tashkent pharmaceutical Institute, Tashkent, republic of uzbekistan

STUDY OF TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF TABLET MASS ON THE BASIS OF AMBROXOL

This report presents the results of a theoretical and experimental study of the rationale for creating compositions based on Ambroxol hydrochloride, reviews and briefly formulates the main criteria for an approach to developing the composition and technology of tablets with an expectorant effect.

Key words: technological properties, fractional composition, bulk density, flowability, compressibility, compressibility.

МРНТИ 76.31.33

Жандабаева М.А., докторант, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, moti_23.91@mail.ru

Кожанова К.К., фарм.ғ.к., доцент, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, kaldanay_k@mail.ru

Гемеджиева Н.Г., б.ғ.д., ҚР БҒМ ботаника және фитоинтродукция ҒЗИ өсімдік ресурстары зертхана меңгерушісі, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, ngemed58@mail.ru

Бошкаева А.К., фарм.ғ.к., доцент, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, kenes1965@list.ru

ТЮРИНГЕН ҰЛЫРЕГІ (*LAVATERA THURINGIACA* L.) ДӘРІЛІК ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫН ЖИНАУ, БІРІНШІЛІК ӨНДЕУ ЖӘНЕ КЕПТІРУ

Аннотация

ДӨШ дайындау – келесі жұмыс кезеңдерінің реттілігі көрсететін үдеріс: жинау, кептіру, стандартты жағдайға келтіру, орау және сақтау. Дайындау процесінің барлық кезеңдерінің мақсаты – шикізаттағы БАЗ кешенін сақтау және НҚ талаптарына жауап беретін стандартты шикізат алу. Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау саласын дамытудың 2016-2019 жылдарға арналған «Денсаулық» мемлекеттік бағдарламасын жүзеге асыру аясында Қазақстан денсаулық сақтау саласының дәрі-дәрмек импортына тәуелділігін төмендету, еліміздің өндірістік қуаттарын, шикізат ресурстарын барынша толық пайдалану өзекті міндет болып табылады. С.Ж. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамында Қазақстан флорасының кейбір өсімдіктеріне ғылыми зерттеулер жүргізіледі [1]. Жаңа отандық дәрілік заттарды жасау аясында Құлқайырлар тұқымдасының *Lavatera thuringiaca* L. өсімдігіне ғылыми-практикалық қызығушылық туындап отыр. Халық медицинасында қабынуға қарсы, жұмсартқыш, қармаушы, тыныштандырғыш, гемостатикалық, іш өткізгіш құрал ретінде қолданылады [2].

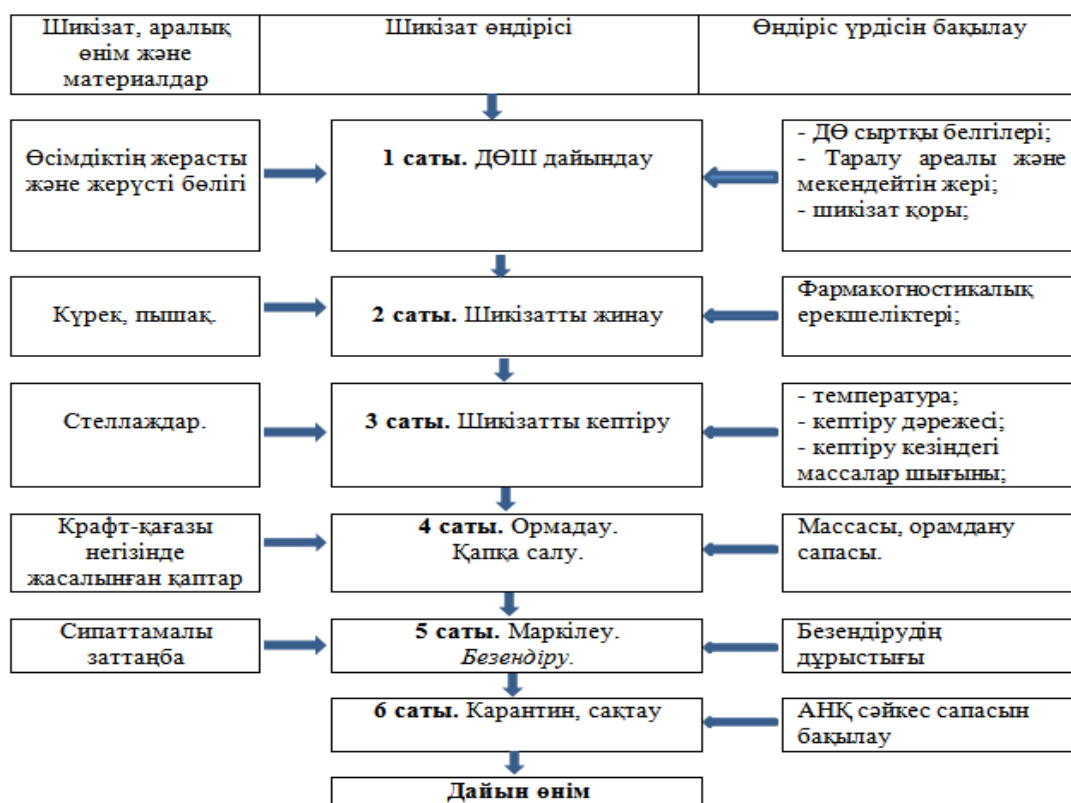
Кілт сөздер: Дәрілік өсімдік шикізаты, *Lavatera thuringiaca* L., жинау, кептіру.

Зерттеу мақсаты: Гүлдену кезеңінде *Lavatera thuringiaca* L. дәрілік өсімдік шикізатын дайындау.

Материалдар және әдістер. Зерттеу нысаны – *Lavatera thuringiaca* L. дәрілік өсімдік шикізаты. Шикізат: өсімдіктің жерасты және жерүсті бөлігі. *Lavatera thuringiaca* L. дәрілік өсімдік шикізатын «Тиісінше өсіру және жинау қағидасы (GACP)» талаптарына сәйкес, осы жылдың көктем-жазғы кезеңінде гүлдену басталғаннан бастап, жеміс піскенге дейін фазаларда жиналды.

Нәтижесін талқылау. *Lavatera thuringiaca* L. Қазақстанның барлық аймақтарындағы далалы зонада, жайылымда, бұталы тоғайларда, шоқ ормандардың шеттерінде, жол маңында, өзеннің төменгі жерлерінде, көлдердің жанында кездесетін тек қана 1 түрі – Тюринген ұлбірегі (*Lavatera thuringiaca* L.) өседі. *Lavatera thuringiaca* L. өсімдігі бұрынғы КСРО еуропалық бөлігі, Кавказ, Орта Азия, батыс және шығыс Сібір, Орта Еуропа, Жерорта теңізі, Балқан, Кіші Азия, Батыс Қытайдың далалы, шалғынды жерлерде, бұталар арасында, өзен, көл жағалауларында және жол бойында өседі. Бұл өсімдікті теңіз деңгейінен 2000 метр биіктікте тауда кездеседі [3]. Емдік мақсатта өсімдіктің барлық бөлігі қолданылады: жер үсті бөлігі (жапырақтар, сабақтар, тұқымдар, гүлдер) және тамырлар. *Lavatera thuringiaca* L. шикізаттарын жинау және дайындауы Алматы облысы, Қарасай ауданы, Шамалған ауылдық округі аумағында «Тиісінше өсіру және жинау қағидасы (GACP)» талаптарына сәйкес жүргізілді. Дәрілік өсімдік шикізатын дайындау гүлдену фазасы кезінде маусым-тамыз айларында жүргізілді. *Lavatera thuringiaca* L. дәрілік өсімдік шикізаты бөгде шөптер және топырақтың қатты бөлшектерінен, коқыс, шаң, жәндіктерден тазартылып, толығымен тексеріліп, регламенттелінген уақыт 9.00 - 11.00 сағат аралығында жиналынды. Шөпті ұсақтап, кептіру ашық ауада $26 \pm 5^{\circ}\text{C}$ температурасында, жақсы желдетілетін көлеңкелі орында кептірілді [4]. Кептіру процесі кезінде дәрілік өсімдік шикізаты жиі-жиі ауыстырып отырылды. Күлте жапырақтары бозқызылт түсті. Кептіру кезінде қызғылт бояу көк-күлгін түске ауысады. Кептірілген шикізатты құрғақ орында қағаз қаптамаларда 3 жылдан артық сақтайды [5]. Шикізат толығымен кепкеннен кейін крафт-қағаздан дайындалған қаптарға салынып, шикізаттың атын көрсетіп этикетка жабыстырып, дайындалу орнын, жиналу уақыты мен салмағы көрсетіліп безендірілді [6]. Дәрілік өсімдік шикізатының идентификациясы Қазақстан Республикасының мемлекеттік мекемесі «Ботаника және фитониринг институтында» жүргізілді. Анықтаманың тіркеу нөмірі № 01-08/273.

Lavatera thuringiaca L. дәрілік өсімдік шикізатын дайындау және кептіру технологиялық сызбасы құрастырылды:



Қорытынды. Дәрілік өсімдік шикізатының сапасын қамтамасыз ету мақсатында «Тиісінше өсіру және жинау қағидасы (GACP)» талаптарына сәйкес *Lavatera thuringiaca* L. дәрілік өсімдік шикізатын дайындау және кептірудің негізгі критерийлері анықталды.

Әдебиеттер

1. Айдосов А., Жумашева Г.Т. Разработка технологии сбора, заготовки и хранения лекарственного растительного сырья ревеня сердцевидного (RHEUM CORDATUM LOSINSK.) Сборник тезисов «Акановские чтения: актуальные вопросы медицины и здравоохранения» IX международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы общественного здравоохранения» V международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Наука и медицина: современный взгляд молодежи», Volume 3 | No 1 (April - may) | 2018. Стр. 211.
2. Грудзинская Л.М., Гемеджиева Н.Г., Нелина Н.В., Каржаубекова Ж.Ж. Аннотированный список лекарственных растений Казахстана: Справочное издание. – Алматы, 2014. – 200 с.
3. Флора КСРО, XV том, М.-Л., 1949
4. В.Г. Беликов, С.В. Меньков, Л.П. Овчаренко, А.А. Акопов, Л.В. Лигай Сидя многолетняя (*Sida paraea* Cav.) и хатма тюрингенская (*Lavatera thuringiaca* L.) – перспективное растительное сырьё. Разработ-ка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр./под ред. Е.Н. Вергейчика, Н.Н. Каревой / Пятигорская ГФА, Санкт-Петербургская ГХФА. – Пятигорск, 2007. – Вып. 62. – 797 с.
5. Руководящие принципы ВОЗ по надлежащей практике культивирования и сбора лекарственных растений. Всемирная организация здравоохранения. – Женева: 2003. – С. 17-24.
6. Амирханова А.Ш., Устенова Г.О., Гемеджиева Н.Г., Рамазанова М.С., Жандабаева М.А. Технология заготовки: сбор, сушка и хранение лекарственного растительного сырья остролодочника гладкого (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) Астана медициналық журналы – 2017. – № 4 (94). – Б. 85-89.

РЕЗЮМЕ

Жандабаева М.А. – докторант 2 года, moti_23.91@mail.ru
Кожанова К.К. – к.фарм.н., доцент, зав. кафедрой инженерных дисциплин, kaldanay_k@mail.ru

Гемеджиева Н.Г. – д.б.н., зав. лабораторией растительных ресурсов НИИ ботаники и фитоинтродукции МОН РК, ngemed58@mail.ru
Бошкаева А.К. – д.фарм.н., доцент, зав. кафедрой фармацевтической, токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники, kenes1965@list.ru
НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Казахстан

СБОР ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ХАТЬМЫ ТЮРИНГЕНСКОЙ (*LAVATERA THURINGIACA* L.). ПЕРВИЧНАЯ ОБРАБОТКА И СУШКА

Заготовка ЛРС – это процесс, включающий ряд последовательных этапов: сбор, сушку, приведение в стандартное состояние, упаковку и хранение. На всех этапах заготовительного процесса должна преследоваться одна цель – сохранить в сырье комплекс БАВ и получить стандартное сырье, отвечающее требованиям НД. В рамках реализации Государственной программы развития здравоохранения РК «Денсаулык» на 2016-2019 годы снижение зависимости здравоохранения Казахстана от импорта лекарств путем наиболее полного использования собственных производственных мощностей, сырьевых ресурсов является актуальной задачей. В Национальном медицинском университете проводятся научные исследования некоторых растений флоры Казахстана. В рамках создания новых отечественных лекарственных средств научно-практический интерес представляют растения рода *Lavatera thuringiaca* L. из сем. Мальвовые (Malvaceae). Используется как противовоспалительное, смягчительное, обволакивающее, успокоительное, гемостатическое, слабительное.

Ключевые слова: Лекарственное растительное сырье, *Lavatera thuringiaca* L., сбор, сушка

ABSTRACT

Zhandabayeva M.A., PhD doctoral candidate 2 course, moti_23.91@mail.ru
Kozhanova K.K., candidate of pharmaceutical Sciences, head of the Department of engineering disciplines, kaldanay_k@mail.ru
Gemedzhieva N.G., doctor of biology, head of the laboratory of plant resources research Institute of botany and phytointroduction MES RK, ngemed58@mail.ru
Boshkayeva A.K., doctor of pharmaceutical Sciences, head of the Department of pharmaceutical, toxicological chemistry, pharmacognosy and botany, kenes1965@list.ru
Asfendiyarov Kazakh national Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

THE COLLECTION OF MEDICINAL PLANTS *LAVATERA THURINGIACA* L. PRIMARY PROCESSING AND DRYING

Preparation of medicinal plant raw materials is a process that includes a number of successive stages: collection, drying, bringing to standard condition, packaging and storage. At all stages of the procurement process, one goal should be pursued – to preserve the complex of biologically active substances in the raw material and to obtain a standard raw material that meets the requirements of regulatory documents. The National medical University conducts research on some plants of the flora of Kazakhstan. As part of the creation of new domestic medicines of scientific and practical interest are plants of the genus *Lavatera thuringiaca* L. from the family Malvaceae. It is used as an anti-inflammatory, softening, enveloping, sedative, hemostatic, laxative.

Key words: Medicinal plant raw materials, *Lavatera thuringiaca* L., collection, drying

МРНТИ 76.31.31

Рахымбаев Н.А., 2 курс PhD докторанты, С. Асфендияров атындағы «Ұлттық медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы, nr_farma@mail.ru
Датхаев У.М., фарм.ғ.д., проф., С. Асфендияров атындағы «Ұлттық медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы, u.datxaev@mail.ru
Омарова Р.А., х.ғ.д., проф., С. Асфендияров атындағы «Ұлттық медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы, omarova-r@list.ru
Даулбаева А.Ө., мед. ғ. м., С. Асфендияров атындағы «Ұлттық медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы, arai_14@bk.ru
Анарбаева Р.М., фарм.ғ.к., проф. м.а., Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент қ. Қазақстан Республикасы, rm.rabiga@mail.ru
Өмірәлі М.А., фарм.ғ.к., Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент қ. Қазақстан Республикасы, nur_farm@inbox.ru

САСЫҚ ҚУРАЙ СҰЙЫҚ ЭКСТРАКТЫСЫНЫҢ ҚҰРАМЫНДАҒЫ ФЛАВANOИДТАРДЫ АНЫҚТАУ

Түйін

Оңтүстік Қазақстанда өсетін сасық қурай тамырынан 90% этил спиртімен экстракциялау арқылы сұйық экстракт алынды. Нәтижесінде этил спиртіне тән иісі және сасық қурай тамырының ерекше иісі бар мөлдір сұйықтық алынды. Жұқа қабатты хроматография, жоғары эффективті сұйықтық хроматография әдістерімен қою экстрактының сапалық құрамы зерттелді. Сұйық экстрактыға спектрофотометриялық әдіспен флавоноидтарға сандық анықтау жүргізілді. Экстракциялаудың оңтайлы параметрлері іріктеліп, спиртті экстракт құрамындағы флавоноидтарды сандық анықтау әдістемесі өңделді. Бұл ретте таңдаудың негізгі өлшемі рутин есебінде экстракт құрамындағы флавоноидтар мөлшері болып табылады.

Кілт сөздер: *Ferula asafoetida* L., жұқа қабатты хроматография, спектрофотометрия, сұйық экстракт.

Кіріспе. Соңғы жылдары жаңа дәрілік өсімдіктерді іздеуге және халық медицинасында қолданылатын өсімдік шикізатынан жасалған препараттарды әзірлеуге көп көңіл бөлінуде. Бұл оларды ұзақ қолдану, ағзаға кешенді әсер ету мүмкіндігімен және жанама әсерлердің жоқтығымен байланысты. Перспективті бағыттардың бірі құрамында флавоноидтардың, полифенолдық қосылыстардың және биологиялық белсенді заттардың басқа топтарының болуына байланысты дәрілік өсімдік шикізатының антиоксиданттық белсенділігін зерттеу болып табылады.

Жұмыстың мақсаты: Сасық қурай (*Ferula asafoetida* L.) тамырынан алынған сұйық экстракт құрамындағы флавоноидтарды ЖКХ әдісімен зерттеу.

Материалдар және әдістер.

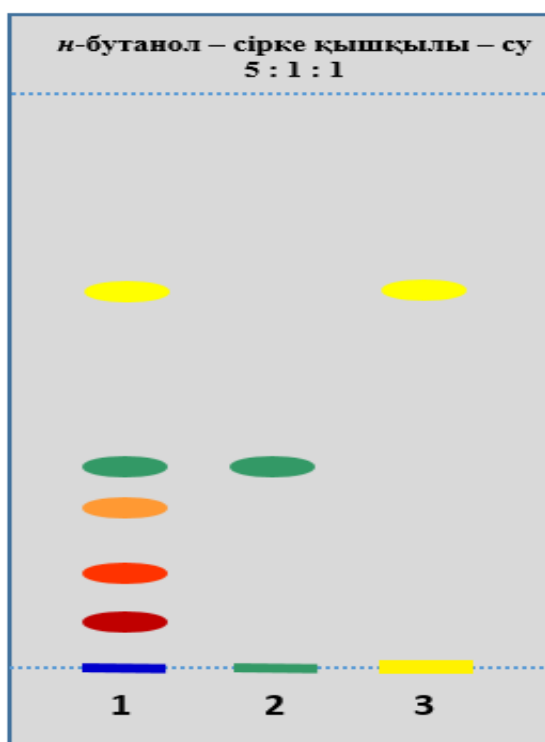
Әдістемесі. Ең алдымен, алынған сұйық экстрактыны роторлы-вакуумды буландырғышта этанолды айдау арқылы қоюлаттық. Алынған экстракт қою жасыл түсті, өзіне тән иісі бар, тұтқыр масса болды. Содан кейін, алынған қою сығынды құрамындағы флавоноидты қосылыстардың сапалық құрамы зерттелді. Сапалық талдау жүргізу үшін жұқа қабатты хроматография әдісі қолданылды. Еріткіштер жүйесі ретінде *n*-бутанол – мұзды сірке қышқылы – су (5:1:1), ал жылжымайтын фаза ретінде сорбент *SORBFIL* маркалы пластинкалары пайдаланылды.

Көлемі 15x10 см хроматографиялық пластиналардың старт сызығына 30 мкл зерттелетін ерітінділер және 10 мкл-ден 70% этил спиртіндегі флавоноидты қосылыстардың стандартты үлгілерінің 1%-ды ерітінділері енгізілді, сынамалар енгізілген пластинкалар ауада 5 мин бойы кептірілді. Еріткіштер жүйесіне салынып, элюенттің старт сызығынан кейін 12 см-ге, яғни финиш сызығына жеткеннен кейін пластинкалар шығарылып, кептірілді. Одан әрі, пластинкалар 254 нм толқын ұзындығындағы УК-жарықта қаралды. Нәтижесінде, кверцетин мен рутин флавоноидтары анықталды (Сурет 1).

Сұйық экстракты құрамындағы флавоноидтардың мөлшерін сандық анықтау спектрофотометриялық әдіспен жүргізілді. Талдаудың негізгі әдісі ретінде, 70%-дық этил спирті ортасындағы алюминий хлоридімен флавоноидтардың өзара әрекеттесу реакциясы таңдалды.

Сығындының компоненттік құрамын зерттеу онда басым флавоноидты қосылыстар рутин, гиперозид, кверцетин екенін көрсетті, стандартты үлгі ретінде рутин-стандарты қолданылды. Алюминий хлориді бар қою сығынды және алюминий хлориді бар рутиннің стандартты үлгісін (СУ) пайдаланып, НПО ВИЛАР ТУ 64-4-127-96 бойынша сіңіру спектрі зерттелді. Спектрлері сәйкес келді,

ал максимум жұтылу 410 нм толқын ұзындығында болды. Өлшеулерді максимум сіңіру аймағында жүргізілді. Себебі, спектрдің бұл аймағы шикізаттан алынған сығындыларда болатын ілеспе фенолды және басқа да органикалық заттардың сіңіру спектрлерінен әлде қайда жоғары. Салыстыру ерітіндісі ретінде, алюминий хлориді қосылмаған сығындының ерітіндісі пайдаланылды, яғни спектрофотометрияның дифференциалды нұсқасы қолданылды, бұл ілеспе заттардың талдау нәтижелеріне әсерін болдырмауға мүмкіндік береді. Сынаманы талдау кезінде флавоноидтар мен оларға ілеспелі заттарды диссоциацияланбаған пішінге ауыстыру үшін және талдау нәтижелерін жақсарту мақсатында сірке қышқылымен қышқылдандырылды.



Сурет 1 – Сасық қурай сұйық экстрактысының құрамындағы флаваноидтарды ЖҚХ әдісімен анықтау: 1 - Сасық қурай сұйық экстрактысы; 2 – Рутин (CY) $R_f=0,34$; 3 – Кверцетин (CY) $R_f = 0,65$ (кверцетин)

Сондай-ақ, фотометриялық реакцияның оңтайлы шарттары, яғни сасық қурай сығындысының спиртті ерітіндісінің мөлшері, алюминий хлоридінің концентрациясы мен көлемі зерттелді. Ең жоғары оптикалық тығыздыққа 2 мл алюминий хлоридінің 70% этил спиртіндегі 2% ерітіндісін және 70% этил спиртіндегі 2 мл сасық қурай сығындысы ерітіндісін пайдалану кезінде қол жеткізіледі.

Алюминий хлориді бар сығындының спирттік ерітіндісінің тұрақты боялуы 30 минуттан кейін басталды және 1,5 сағат бойы сақталады, бұл талдау жүргізу үшін жеткілікті.

Жүргізілген зерттеулер негізінде сасық қурай сығындысындағы флавоноидтардың сомасын сандық анықтау әдістемесі әзірленді: 0,25 г (нақты салмақ) сасық қурай сығындысын сыйымдылығы 50 мл өлшегіш колбада 40 мл 70% этил спиртімен ерітілді. Ерітіндіні 70% этил спиртімен белгісіне дейін жеткізілді. 2 мл ерітіндісі сыйымдылығы 25 мл өлшеу колбаға құйдық. Сығындыны қағаз фильтр арқылы фильтрлеп, алғашқы 10 мл фильтрат алып тасталынды. 2 мл фильтратты сыйымдылығы 25 мл өлшеуіш колбаға құйып, 70%-дық этил спиртіндегі 2 мл 2%-дық алюминий хлоридінің ерітіндісін, 0,1 мл 33% сірке қышқылы ерітіндісін қосып, ерітіндінің көлемін 70% этил спиртімен белгісіне дейін жеткізілді. 30 минуттан кейін осы ерітіндінің оптикалық тығыздығын спектрофотометрде 410 нм толқын ұзындығында қабатының қалыңдығы 1 см кварц кюветада өлшедік.

Салыстыру ерітіндісі ретінде құрамында 2 мл сасық қурай сығындысы, 0,1 мл 33% сірке қышқылы ерітіндісі және 70% этил спиртімен 25 мл-ге дейін жеткізілген ерітінді алынды.

Сыналатын ерітіндімен параллель рутиннің стандартты ерітіндісінің оптикалық тығыздығы өлшенді.

Сасық курай сығындысы құрамындағы флавоноидтар сомасының мөлшері рутинге есептегенде келесі формула бойынша анықталды (%):

$$X = \frac{D_1 \cdot A_0 \cdot V_1 \cdot V_2 \cdot V_6 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot A \cdot V_3 \cdot V_4 \cdot V_5 \cdot (100 - W)} \quad (1)$$

мұнда: D_1 - сыналатын ерітіндінің оптикалық тығыздығы, D_0 - рутин стандартты ерітіндісінің оптикалық тығыздығы, A_0 - рутин стандартты ерітіндісінің салмағы, A - сығынды салмағы, V - сығынды ерітіндісінің көлемі - 50 мл, V_2 – сұйылтылған сығынды аликвотаның көлемі - 25 мл, V_3 - сығынды аликвотаның көлемі - 2 мл, V_4 - рутин стандартты ерітіндісінің көлемі (100 мл), V_5 – рутин стандартты ерітіндісінің сұйылтылған аликвотасының көлемі (25 мл), V_6 – рутин стандартты ерітіндісінің аликвотасының көлемі (1 мл), W - % - да кептіру кезіндегі массадағы шығыны (12,2%).

Рутин стандартты ерітіндісін дайындау. 130-140°C кептірілген 0,05 г (нақты салмақ) рутиннің стандартты ерітіндісін (ТУ 64-4-127-96) сыйымдылығы 100 мл өлшеуіш колбада су моншасында қыздыру арқылы 80 мл 70% этил спиртіне ерітіп, көлемін сол еріткішпен суытқаннан кейін белгісіне дейін жеткіздік. Ерітіндінің жарамдылық мерзімі 1 ай.

1 мл рутиннің стандартты ерітіндісін сыйымдылығы 25 мл өлшеуіш колбаға салып, 70% этил спиртіне 2 мл 2%-дық алюминий хлориді ерітіндісін, 0,1 мл 33%-дық сірке қышқылы ерітіндісін қосып, ерітіндінің көлемін 70%-дық этил спиртімен белгісіне дейін жеткіздік.

Зерттеу нәтижелері КСРО МФ XI сәйкес статистикалық өңделеді. Нақтылығы 95%, ықтимал анықтау қатесі 4,25%-дан аспайды.

Кесте 1 – Сасық курай экстрактысындағы флавоноидтар мөлшерін анықтау әдістемесінің метрологиялық сипаттамасы

Статистикалық параметрлері	Үлгілер		
	1	2	3
P, %	95	95	95
$\bar{x}$, %	4,57	4,59	4,58
S	0,00238	0,00129	0,00153
Δx	0,071	0,070	0,072
ε , %	1,22	0,67	0,96

Нәтиже. Сасық курай сұйық экстрактысынан кверцетин, рутин флавоноидтары ЖҚХ әдісімен анықталды.

Сасық курай сығындысындағы рутинге есептегендегі флавоноидтар сомасының мөлшері 4,58%±0,072% құрады.

Қорытынды. Алынған сұйық экстрактының сапалық және сандық көрсеткіштері анықталды. Зерттеу ҚР МФ талаптарына сай жүргізіледі. Сапалық талдау жүргізу үшін жұқа қабатты хроматография әдісі, ал флавоноидтардың мөлшерін сандық анықтау үшін спектрофотометриялық әдіс қолданылды.

Әдебиеттер

1. Пономарев, В. Д. Экстрагирование растительного сырья [Текст] / В.Д. Пономарев. - М.: Медицина, 1976. - 203 с.
2. Минина, С. А. Химия и технология фитопрепаратов [Текст] / С. А. Минина, И. Е. Каухова. - М.: Гэотар-мед, 2004. - 560 с.
3. Способ экстрагирования лекарственного растительного сырья [Текст] / М. В. Швырев, А. Ю. Прошин, Е. В. Иванов [и др.] // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической промышленности: сб. науч. тр. - Вып. 60. - Пятигорск, 2005. - С. 164-166.
4. Верещагина, В. В. Выбор оптимального растворителя для экстракции активных веществ коры березы [Текст] / В.В. Верещагина, Л.В. Погребняк, Е.В. Юшко // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : сб. науч. тр. - Вып. 61. - Пятигорск, 2006. - С. 77-78.

РЕЗЮМЕ

Рахымбаев Н.А., PhD докторант 2 курс, НАО «Национальный Медицинский Университет» им. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан, nr_farma@mail.ru

Датхаев У.М. – д.фарм.н., проф., НАО «Национальный Медицинский Университет» им. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан, u.datxaev@mail.ru
Омарова Р.А. – д.х.н., проф., НАО «Национальный Медицинский Университет» им. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан, omarova-r@list.ru
Даулбаева А.Ө., магистр мед.н., НАО «Национальный Медицинский Университет» им. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан, arai_14@bk.ru
Анарбаева Р.М., к.фарм.н., и.о. проф., Южно-Казахстанская Медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан, rm.rabiga@mail.ru
Өмірәлі М.А., к.фарм.н., Южно-Казахстанская Медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан, nur_farm@inbox.ru

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ В ЖИДКОМ ЭКСТРАКТЕ FERULA ASAFOETIDA L.

Изучен качественный состав концентрированного экстракта методами тонкослойной хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии. Проведено количественное определение флавоноидов спектрофотометрическим методом на жидкий экстракт. Отобраны оптимальные параметры экстракции, разработана методика количественного определения флавоноидов в спиртовом экстракте. При этом основным критерием выбора является содержание флавоноидов в экстракте в качестве рутина.

Ключевые слова: ferula asafoetida L., тонкослойная хроматография, спектрофотометрия, жидкий экстракт.

ABSTRACT

Rakhymbayev N.A., PhD doctoral candidate 2 course, NJSC "National Medical University" them.Asfendiyarov, Almaty, Republic of Kazakhstan, nr_farma@mail.ru
Datkhaev U.M., Pharm.Sciences, Professor, NJSC "National Medical University" them.Asfendiyarov, Almaty, Republic of Kazakhstan, u.datxaev@mail.ru
Omarova R. A., Chemical sciences, Professor, NJSC "National Medical University" them.Asfendiyarov, Almaty, Republic of Kazakhstan, omarova-r@list.ru
Daulbayeva A.O., MasterofMedical Sciences, NJSC "National Medical University" them.Asfendiyarov, Almaty, Republic of Kazakhstan, arai_14@bk.ru
Anarbayeva R.M., PhD, ass. professor, South-Kasakhstanmedicalacademy,Shymkent, Republic of Kazakhstan, rm.rabiga@mail.ru
Omirali M.A., PhD, South-Kasakhstanmedicalacademy,Shymkent, Republic of Kazakhstan, nur_farm@inbox.ru

DETERMINATION OF FLAVONOIDS IN THE LIQUID EXTRACT OF FERULA ASAFOETIDA L.

In southern Kazakhstan, a liquid extract was obtained by extraction of 90% ethyl alcohol from the coniferous roots of Sarka. As a result, clear liquids with a characteristic smell of ethyl alcohol and a specific smell of dry root are obtained. The qualitative composition of the concentrated extract was studied by thin-walled chromatography and high-performance liquid chromatography. Quantitative determination of flavonoids by spectrophotometric method on liquid extract was carried out. The optimal parameters of extraction were selected, the method of quantitative determination of flavonoids in an alcohol extract was developed. The main selection criterion is the content of flavonoids in the extract as a routine.

Key words: Ferula asafoetida L., thin-walled chromatography, spectrophotometry, liquid extract. Key words: Ferula assafeotida L., thin layer chromatography, spectrophotometry, liquid extract.

УДК 615.012 /014

Ибадуллаева А.К., Кожанова К.К., Бошкаева А.К., Мамурова А.Т.

«С.Ж. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы

ТИІСІНШЕ ӨСІРУ ЖӘНЕ ЖИНАУ ҚАҒИДАСЫНА СӘЙКЕС ШИКІЗАТТЫ ДАЙЫНДАУ ЖӘНЕ САҚТАУ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ҚҰРАСТЫРУ

Түйін

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұжымының мәлеметі бойынша алдағы он жыл ішінде дәрімен қамтамасыз етуде өсімдіктерден алынған препараттардың үлесі 60 пайыздан астам болуы мүмкін [1]. Дәрілік өсімдіктер қазіргі кезге дейін әртүрлі дәрілер алынатын шикізаттың негізгі көзі болып табылады. Олардан 40 % -ға жуық дәрілік заттар және препараттар алынады. Осыған орай, өсімдіктердің құрамында биологиялық белсенді заттардың қасиеттерін зерттеу өзекті болып отыр. БАЗ өсімдіктердің барлық бөліктерінде әртүрлі мөлшерде болады. Алайда, олар белгілі бір бөліктерде: тамырларда, сабақтарда, жапырақтарда, жемістерде, тұқымдарда, гүлдерде іріктеп жинақталуы мүмкін. Сондықтан өсімдіктердің осы бөліктерін дайындау маңызды. Өсімдік шикізатын жинау, кептіру және сақтау «Өсімдіктерді жинаудың тиісті тәжірибесіне (GACP)» сәйкес жүзеге асырылады.

Кілт сөздер: *Inula Britannica L.*, GACP стандарты, дәрілік өсімдік шикізаты.

Зерттеу мақсаты: Гүлдену кезеңінде *Inula Britannica L.* дәрілік өсімдік шикізатын тиісінше өсіру және жинау қағидасына сәйкес шикізатты дайындау.

Материалдар және әдістер. Зерттеу нысаны – *Inula Britannica L.* дәрілік өсімдік шикізаты. *Inula Britannica L.* дәрілік өсімдік шикізатын «Тиісінше өсіру және жинау қағидасы (GACP)» талаптарына сәйкес, осы жылдың жазғы мезгілінде гүлдену фазасында жиналды. Дәрілік өсімдік шикізатының идентификациясы Қазақстан Республикасының РММ «Ботаника және фитониринг институтында» жүргізілді. Британ андыз (*Inula Britannica L.*) дәрілік өсімдік шикізатының сыртқы түрі мен гербар үлгісі 1 – суретте көрсетілген. *Inula Britannica L.* өсімдік шикізаты Ақтөбе облысының Қарғалы ауданына қарасты Эргезерум және Қос Естек ауылдарынан жиналды. Өсімдіктің жер үсті бөлігін (сабақтары, гүлдері, жапырақтары) жерден 10-20 см биіктікте пышақпен кесіп, шаң және қалдық заттардан тазартылып, сағат 7.00-ден 11.00-ге дейін уақыт регламентінде жиналды. *Inula Britannica L.* шикізаты 30±5°C қоршаған ауа температурасында құрғақ және көлеңкелі орындарда кептірілді. Дәрілік өсімдік шикізатын 10-15 см арақашықтықта жайып, жиі ауыстырылып, кептіру үрдісі жүзеге асырылды. Тиісінше өсіру және жинау қағидасына сәйкес шикізатты дайындаудың технологиялық схемасы құрастырылып, 2-суретте көрсетілді.



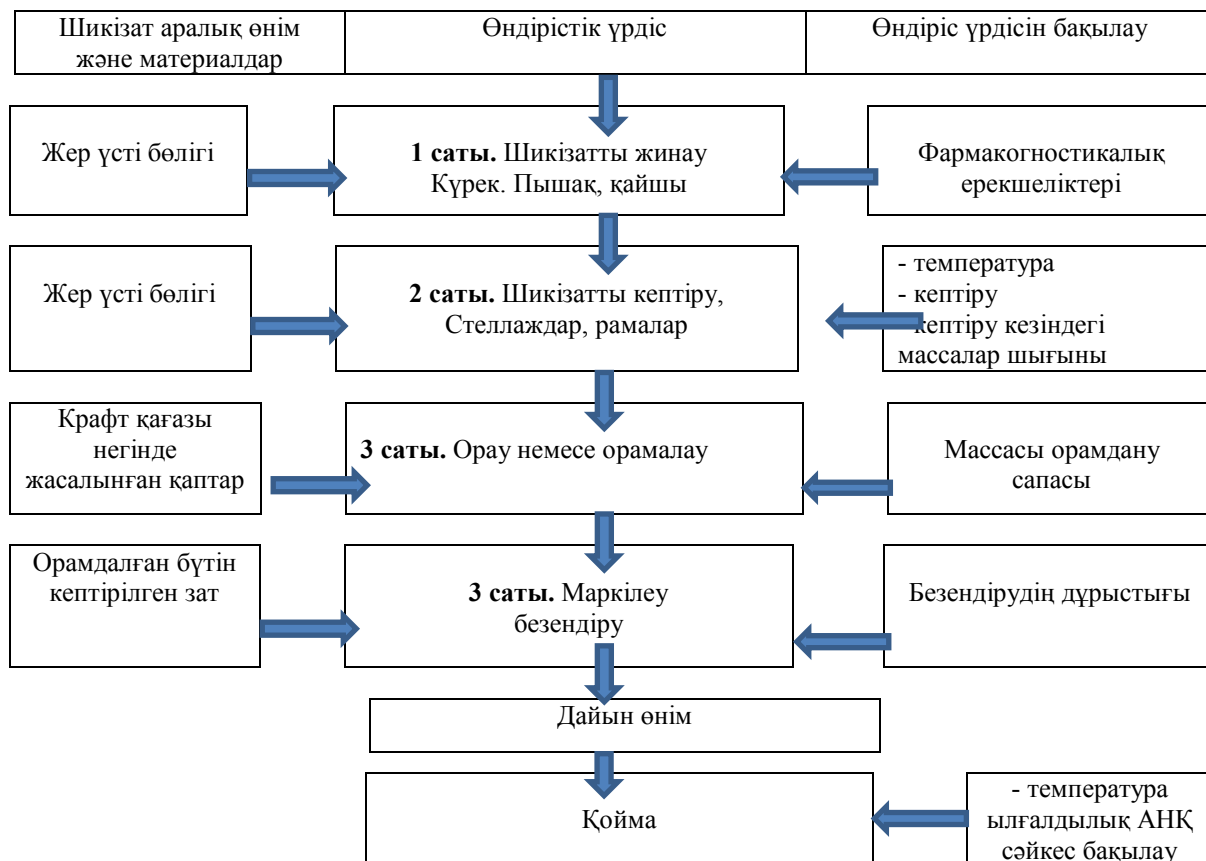
а)



б)

Сурет 1 - а) Британ андыз өсімдігінің сыртқы түрі, б) Британ андыз өсімдігінің гүлінің гербар үлгісі

Дәрілік өсімдік шикізаты крафт-қағаздан жасалған қаптарға 5 кг-нан буып-түйілді, шикізаттың атауы, дайындау орны, жинау уақыты және массасы көрсетілген таңбалармен белгіленді. Гүлдену фазаларында жиналған *Inula Britannica* дәрілік өсімдік шикізаты тұтас немесе ішінара ұсақталған кептірілген шөп болып табылады. Шикізатты кептіру рамаларда 18 °С – тан жоғары емес температурада 10-15 см қабатпен орналастыра отырып жүргізу ұсынылады.



Сурет 2 - Британ андыз дәрілік өсімдік шикізатын дайындау және кептіру технологиясының сызбасы.

Қорытынды. «Тиісінше өсіру және жинау қағидасы (GACP)» талаптарына сәйкес, Британ андыз (*Inula Britannica* L.) дәрілік өсімдік шикізатын сақтау, және кептіру, жинау технологиясы құрастырылды.

Әдебиеттер

1. Адекенов С.М. Будущее за фитохимией //Казхстанская правда. -2004. -30 марта
2. Георгиевский В.П., Комисаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. - Новосибирск, 1990. -С.5.
3. Исамбаев Ә.И., Рахимава Қ.Д., Егеубаева Р.А. Халық медицинасында пайдаланылатын дәрілік өсімдіктер. - Алматы: Принт, 2000. -200б.
4. Көкенов М.К.,Әдекенов С.М.,Рақымов К.Д.,Исамбаев И.Ә. және т.б. Қазақстанның дәрілік өсімдіктері және оның қолданылуы. -Алматы: Ғылым, 1988. -286 б.

РЕЗЮМЕ

Ибадуллаева А.К., докторант 2 года, sultan_09.10@mail.ru

Кожанова К.К., к.фарм.н., доцент, зав. кафедрой инженерных дисциплин, kaldanay_k@mail.ru

Бошкаева А.К., д.фарм.н., доцент, зав. кафедрой фармацевтической, токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники, kenes1965@list.ru

Мамурова А.Т., к.б.н., доцент кафедры биоразнообразия и биоресурсов НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», г. Алматы, Казахстан

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЗАГОТОВКИ И ХРАНЕНИЯ СЫРЬЯ В СООТВЕТСТВИИ ПРИНЦИПАМ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРАКТИКИ СБОРА

По данным Всемирного коллектива здравоохранения, в течение ближайших десяти лет доля препаратов растительного происхождения в лекарственном обеспечении может составлять более 60 процентов [1]. Лекарственные растения до настоящего времени являются основным источником сырья, из которого получают различные лекарства. Из них получают около 40% лекарственных средств и препаратов. В связи с этим актуально изучение свойств биологически активных веществ в составе растений. БАЗ бывает разным количеством во всех частях растений. Однако они могут быть подобраны в определенных частях: корни, стебли, листья, плоды, семена, цветы. Поэтому важно готовить эти части растений. Сбор, сушка и хранение растительного сырья осуществляется в соответствии с «надлежащей практикой сбора растений (GACP)».

Ключевые слова: *Inula Britannica* L., Стандарт GACP, лекарственное растительное сырье.

ABSTRACT

Ibadullaeva A.K., PhD doctoral candidate 2 course, sultan_09.10@mail.ru
Kozhanova K.K., candidate of pharmaceutical Sciences, head of the Department of engineering disciplines, kaldanay_k@mail.ru

Boshkayeva A.K., doctor of pharmaceutical Sciences, head of the Department of pharmaceutical, toxicological chemistry, pharmacognosy and botany, kenes1965@list.ru

Mamurova A.T., candidate of biological Sciences, associate Professor of biodiversity and bioresources Department

DEVELOPMENT OF RAW MATERIAL HARVESTING AND STORAGE TECHNOLOGY IN ACCORDANCE WITH THE PRINCIPLES OF GOOD COLLECTION PRACTICES

According to the world health collective, over the next ten years, the share of herbal medicines in the drug supply may be more than 60 percent [1]. Medicinal plants until now are the main source of raw materials, from which receive various drugs. About 40% of medicines and preparations are obtained from them. In this regard, it is important to study the properties of biologically active substances in plants. BASES is a different number in all parts of plants. However, they can be picked up in certain parts: roots, stems, leaves, fruits, seeds, flowers. Therefore, it is important to prepare these parts of the plants. The collection, drying and storage of plant material is carried out in accordance with "good plant collection practice (GACP)".

Key words: *Inula Britannica* L., GACP Standard, medicinal plant raw materials.

МРНТИ 76.31.35

**Аширов М.З.^{1,2}, Датхаев У.М.¹, Сагиндыкова Б.А.², Мырзакожа Д.А.¹, Жакипбеков К.С.^{1,3},
Момбеков С.Е.¹**

¹Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан

²Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Казахстан

³Медицинский университет Астана, г. Астана, Казахстан

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ПРОДУКТА ПЕРЕРАБОТКИ СЕМЯН *N. TABACUM* L.

В данной статье приведён сравнительный анализ аминокислотного состава и жирных кислот семян Табака, собранного в Енбекшиказахском районе Алматинской области.

Ключевые слова: сравнительный анализ, химический состав, жмых, семена Табака, Алматинская область.

Актуальность. Растительное сырье является одним из важных источников получения биологически активных веществ для производства лекарственных средств. В настоящее время около

40% всех лекарственных препаратов, представленных на фармацевтическом рынке являются препаратами растительного происхождения. Во всем мире наблюдается тенденция применения больными препаратов из природного сырья. Одним из растений, представляющего интерес в качестве природного источника биологически активных веществ является Табак. Листья табака издавна используются как сырье для производства табачных изделий. В медицине применяют его ранозаживляющее, противоглистное действие, их используют при заболеваниях нервной, сердечно-сосудистой системы и т.д. В связи с чем, исследование химического состава семян Табака является актуальной.

Методы и материалы исследования. В настоящее время появилась возможность осуществлять заготовку семян табака механизированным способом, применяя зерноуборочные комбайны импортного производства.

Эксперименты по механизированному сбору семян табака проводились в крестьянских хозяйствах Енбекшиказахского района Алма-атинской области с использованием комбайна «Class Dominator» производства Германии. Сбор семян табака комбайном производился после заморозков и наступления сухой погоды в конце ноября-декабре месяце. За один час работы комбайн убирал семена с площади 2,0-2,5га. Для сбора семян табака комбайн специально оборудовали необходимыми техническими приспособлениями. С этой целью использовали зерновые жатки, снабжая их брезентовыми «фартуками», закрепленными на зубьях. Это приспособление способствует лучшему захвату и срезу растений. Можно также использовать жатку, предназначенную для сбора семян сои. Жатка комбайна поднимается на высоту 120-130см, зазор между решетками устанавливается минимальный, как для сбора семян мака и вдвое сокращаются обороты барабана. Поддув, полностью закрывается, поскольку семена очень мелкие и легкие и могут улететь с отходами [1].

Собрать семена механизированным способом следует в максимально короткие сроки до наступления сильных морозов.

Комбайн «Class Dominator» на сбор семян табака с площади 1 га расходует 25л солярки и 0,8л технического масла. Поскольку механизированный сбор семян табака производят зимой, следует применять горюче-смазочные материалы (ГСМ), соответствующие данным температурным условиям – зимние. Доля расходов на ГСМ в общих затратах на сбор семян табака составляет 21,4 процента [2].

Из-под комбайна на склад приема семена поступают неочищенные, с раздробленной коробочкой (шелухой). Такая смесь характеризуется повышенной влажностью от 25 до 40%. Сразу после поступления смесь (семена + шелуха) очищается от шелухи путем просеивания через решета. Очищенные семена рассыпаются тонким слоем и периодически переворачиваются, либо провеиваются. Такие операции с семенами производят до тех пор, пока количество влаги в них не снизится до 7-8%. Выход чистых сухих семян при механизированной уборке составляет 50-60% [3].

Из очищенных семян путем высушивания удаляется излишнее количество влаги. На дальнейшую переработку, либо на хранение, поступают семена табака, содержащие в составе не более 7- 8% влаги [4].

Выход чистых сухих семян табака от собранных вручную сухих соцветий с семенами составляет 25-30%. Следовательно, один человек, за световой день, способен собрать 20-25 кг чистых сухих семян. Данный способ заготовки позволяет полностью убрать сырье с табачных плантаций, но требует огромных затрат ручного труда [5].

Результаты. Руководствуясь данными химического состава семян табака, следует отметить, что они являются источником большого количества протеина. С единицы площади можно получить не менее 220 кг протеина.

Однако, ввиду содержания большого количества жира и наличия в составе алкалоидов, семена табака не могут использоваться в натуральном виде. Перед введением необходимо удалить излишнее количество жира и полностью токсичные и антипитательные вещества.

С этой целью был разработан и запатентован «Способ получения белкового корма из семян табака», предусматривающий полное удаление токсичных элементов и неприятного запаха из продукта – белкового концентрата. Аналогов подобного «Способа» в Республике Казахстан, а также странах ближнего и дальнего зарубежья не существует.

Выработанный из семян табака концентрат белковый содержит в своем составе (в %): влаги – 7,0; жира – 7,0-7,5; протеина – 43,0-44,0; клетчатки – 4,5; золы – 5,0; безазотистых экстрактивных веществ (БЭВ) – 32,0. Энергетическая ценность 100 г продукта составляет 491,38 к.кал.

Результаты исследования образцов белкового концентрата, проведенных в Казахской Академии питания, показали полное отсутствие в нем тяжелых металлов, пестицидов и прочих токсичных элементов. По заключению экспертизы Государственной санитарно-эпидемиологической службы Республики Казахстан жмых табачный по степени токсичности отнесен к 4 классу

(малоопасные продукты).

По заключению эксперта Института Судебных экспертиз никотина и его производных в жмыхе табачном не обнаружено.

По уровню незаменимых аминокислот белковый концентрат (жмых табачный) не уступает жмыху подсолнечниковому, соевому, хлопчатниковому; а по количеству особо важных аминокислот, таких как триптофан, метионин, и цистин значительно превосходит их (таблица 1).

Таблица 1 – Сравнительный аминокислотный состав жмыхов (г в 1кг)

№ п/п	Аминокислоты	Жмыхи			
		Подсолнечниковый	Соевый	Хлопчатниковый	Табачный
1	Протеин	39,8	41,1	36,5	44,0
2	Лизин	16,3	24,2	18,2	28,4
3	Метионин	7,9	4,9	4,1	25,0
4	Цистин	6,4	4,9	7,3	15,4
5	Триптофан	5,2	5,7	4,4	8,0
6	Аргинин	28,6	32,5	35,8	17,5
7	Гистидин	11,5	9,4	8,4	3,6
8	Лейцины	36,6	57,5	44,2	68,2
9	Фенилаланин	17,5	21,8	17,5	11,8
10	Треонин	15,1	17,3	13,5	11,6
11	Валин	21,1	21,0	19,0	17,5
12	Глицин	26,3	-	18,2	12,7
13	Серин	15,9	22,0	15,7	16,1
14	Аспарагиновая кислота	32,6	47,2	55,5	51,8
15	Глутаминовая кислота	82,4	65,9	68,2	8,9
16	Тирозин	11,5	13,4	11,3	8,9

Жир, входящий в состав жмыха табачного состоит, в основном из непредельных жирных кислот (таблица 2).

Жирные кислоты линолевая, линоленовая и арахидоновая, на долю которых приходится 81,68% называются эссенциальными. Данные жирные кислоты не синтезируются в организме животных и птиц, отсутствие их в рационе или недостаток приводит к нарушениям обмена веществ, особенно деятельности центральной нервной системы.

Таблица 2 – Состав жира табачного

№ п/п	Жирная кислота	Формула	Количество (В %)
1	Капроновая	C6H12O2	0,001
2	Лауриновая	C12H24O2	0,003
3	Пальметиновая	C16H32O2	8,927
4	Стеариновая	C18H36O2	7,555
5	Олеиновая	C18H34O2	9,803
6	Линолевая	C18H32O2	71,159
7	Линоленовая	C18H30O2	0,057
8	Арахидоновая	C20H32O2	0,666
9	Бегеновая	C22H44O2	0,293

Натуральное масло табачное содержит 4,0% фосфатидов, в составе которых обнаружено 50-60% лецитинов (холинфосфоглицеридов). Лецитины принимают активное участие в общем обмене веществ, способствуют утилизации жирных кислот и не допускают ожирения печени, они стимулируют секрецию поджелудочного сока и активность амилазы, повышают диурез (выделение мочи).

Жир, входящий в состав жмыха табачного обладает антисептическими свойствами, подавляет развитие чужеродных вирусов ротовой и носовой полости, особенно вирусов гриппа, герпеса и т.д.

Выводы. Проведенный химический и аминокислотный состава семян табака показывает перспективность продукта переработки (жмыха табачного) в качестве источника сырья лекарственных средств для фармацевтической промышленности.

Литература

1. Abrantes, Fabiana de Lima. Seed germination and seedling vigour of transgenic tobacco (*Nicotiana tabacum* L.) with increased proline accumulation under osmotic stress. Abrantes, Fabiana de Lima, Ribas, Alessandra Ferreira, Esteves Vieira, Luiz Gonzaga, Machado-Neto, Nelson Barbosa, Custodio, Ceci Castilho // JOURNAL OF HORTICULTURAL SCIENCE & BIOTECHNOLOGY. – 2019. – Т.94. – №2. – P. 220-228. DOI: 10.1080/14620316.2018.1499423.
2. Jalil, Syed Uzma. Biochemical synthesis of gold nanoparticles from leaf protein of *Nicotiana tabacum* L. cv. xanthi and their physiological, developmental, and ROS scavenging responses on tobacco plant under stress conditions. Jalil, Syed Uzma, Zahera, Manaal, Khan, Mohd Sajid, Ansari, Mohammad Israil // IET NANOBIO TECHNOLOGY. – 2019. – Т.13. – №1. – P.23-29. DOI: 10.1049/iet-nbt.2018.5148.
3. Feng, Jialu. TaSnRK2.9, a Sucrose Non-fermenting 1-Related Protein Kinase Gene, Positively Regulates Plant Response to Drought and Salt Stress in Transgenic Tobacco. Feng, Jialu, Wang., Lianzhe, Wu, Yanan., Luo, Qingchen., Zhang, Yang. // FRONTIERS IN PLANT SCIENCE. – 2019. – Т.9. Article number: 2003. DOI: 10.3389/fpls.2018.02003.
4. Liu, Meilan. Boosting C16 fatty acid biosynthesis of *Escherichia coli*, yeast and tobacco by tung tree (*Vernicia fordii* Hemsl.) beta-hydroxyacyl-acyl carrier protein dehydratase gene. Liu, Meilan., Long, Hongxu., Li, Wengying., Shi, Mingwang. // INDUSTRIAL CROPS AND PRODUCTS. – 2019. – Т.127. – P.46-54. DOI: 10.1016/j.indcrop.2018.10.067.
5. Food of the Gods: The Search for the Original Tree of Knowledge – A Radical History of Plants, Drugs, and Human Evolution (Bantam). – 1992 – P. 196. – ISBN 0-553-37130-4.

ТҮЙІН

М.З. Аширов^{1,2}, У.М. Датхаев¹, Б.А. Сағындықова², Д.А. Мырзакожа¹, К.С. Жакипбеков^{1,3}, С.Е. Момбеков¹

¹С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан

²Оңтүстік-Қазақстан медицина академиясы, Шымкент қ., Қазақстан

³Астана медицина университеті, Астана қ., Қазақстан

N.TABACUM L. ДӘНДЕРІНІҢ ҚАЙТА ӨНДЕУ ӨНІМІНІҢ ХИМИЯЛЫҚ ҚҰРАМЫН САЛЫСТЫРМАЛЫ ТАЛДАУ

Бұл мақалада Алматы облысы Еңбекшіқазақ ауданында жиналған Темекі дәндерінің аминқышқыл құрамы мен май қышқылдарына салыстырмалы талдау келтірілген.

Кілт сөздер: салыстырмалы талдау, химиялық құрамы, күнжара, Темекі дәндері, Алма-ата облысы.

ABSTRACT

M.Z. Ashirov^{1,2}, U.M. Datkhayev¹, B.A. Sagindykova², D.A. Myrzakozha¹, K.S. Zhakipbekov^{1,3}, S.E. Mombekov¹

¹Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Republic of Kazakhstan, Almaty.

²South Kazakhstan medical Academy, Republic of Kazakhstan, Shymkent

³Medical University Astana, Republic of Kazakhstan, Astana.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CHEMICAL COMPOSITION OF THE SEED PROCESSING PRODUCT N.TABACUM L.

This article presents a comparative analysis of the amino acid composition and fatty acids of Tobacco seeds collected in Enbekshikazakh district of Almaty region.

Keywords: comparative analysis, chemical composition, cake, Tobacco seeds, Alma-ata region.

МРНТИ 76.01.37

Таирова К.Е., Жакипбеков К.С., Датхаев У.М., Дильбарханова Ж.Р.

НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова»
Кафедра технологии лекарств и инженерных дисциплин, г. Алматы, Республика Казахстан
Алматинская академия МВД РК имени Макана Есбулатова, г. Алматы, Республика Казахстан

ВВЕДЕНИЕ В НАДЛЕЖАЩУЮ ПРАКТИКУ ДОКУМЕНТООБОРОТА

Согласно международным требованиям, лекарственные препараты должны быть безопасными, эффективными и высококачественными. Стандарты GxP являются основополагающим элементом системы обеспечения качества. Одной из составляющих данных стандартов является надлежащая практика документооборота. Настоящий стандарт, применяется для правильного создания документов, их ведения, поддержания, хранения и архивации. В данной статье рассматривается использование надлежащей практики документооборота и ее значимость в фармацевтической сфере.

Ключевые слова: надлежащая практика документооборота, стандарты GxP, GdocP, BO3, FDA.

Фармацевтическая сфера на современном этапе показывает свое стремительное развитие и значительный рост. По опыту международной практики можно сказать, что для регулирования процессов по обеспечению лекарственными препаратами необходимо соблюдение единых норм и требований надлежащих фармацевтических практик - GxP. Надлежащие практики разработаны для каждого из этапов жизненного цикла лекарственного средства. Так, при разработке новых лекарственных средств, проводятся разного рода лабораторные и клинические исследования. При проведении этих исследований необходимо руководствоваться стандартами надлежащей лабораторной практики (GLP) и надлежащей клинической практики (GCP). После данного этапа фармацевтические компании обращаются за разрешением на сбыт препарата, с получением которого для лекарства начинается следующий этап, это - производство и распределение. В этом направлении установлены стандарты надлежащей производственной практики (GMP) и надлежащей дистрибьюторской практики (GDP). Цепь этих требований продолжает розничная реализация лекарственных средств - надлежащая аптечная практика (GPP). На этом список надлежащих практик не заканчивается. Помимо описанных выше стандартов существуют такие надлежащие практики как: надлежащая практика хранения (GSP) - стандарт, содержащий в себе требования к помещению изготовителя и поставщика, в которых хранятся сырье и лекарственные средства, надлежащая практика фармаконадзора (GVP) - стандарт необходимый для проведения фармаконадзора зарегистрированных лекарственных препаратов, документального оформления и представления результатов мониторинга безопасности лекарственных препаратов, надлежащая инженерная практика (GEP) - Проверенные инженерные методы и стандарты, которые применяются на протяжении всего проекта с целью получения адекватных и эффективных по стоимости решений, надлежащая практика документооборота (GdocP) - стандарт, который применяется для правильного создания документов, их ведения, поддержания, хранения и архивации.

Письменный, печатный, магнитный или электронный носитель содержащий информацию или данные, в зафиксированном виде представляет собой документ или запись. Документы должны быть написаны или созданы ясно и разборчиво, должны быть прослеживаемые, предоставлять достаточную детализацию действий и точную хронологию событий. Документы и записи являются свидетельствами, что продукты произведены в соответствии с разработанным процессом и определенным спецификациям.

Надлежащая практика документооборота важна для успеха любой операции или проекта в регулируемой отрасли промышленности. Управляемая, обычно, через План менеджмента документов (Document Management Plan) в соответствии со стандартными рабочими процедурами (SOP), Надлежащая практика документооборота проходит через всю организацию и позволяет включать данные, исправлять сделанные записи и документы [1].

Надлежащая Практика Документооборота (GdocP) используется в фармацевтической индустрии и имеет важное значение для целостности сбора данных и отчетности для поддержки разработок, регистрации, коммерциализации и управлении жизненного цикла фармацевтических продуктов. Следование системе GdocP, дает возможность избежать ошибок в производственной среде и во время анализа фармацевтического продукта, который в противном случае может повлиять на качество продукта, безопасность пациентов, состоянию производственных мощностей, и связанной с ними деятельности. Соответствие стандарту GdocP требуется как американскими, так и европейскими регулирующими органами - FDA's CFR (кодекс Федеральных правил FDA) и EMA

(Европейское агентство по лекарственным средствам). В дополнение к Фармакопее США (USP), в которой содержится основная глава <1029> [2], Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) [3], Health Canada [4] и EudraLex (сборник правил и положений, регулирующих лекарственные средства в Европейском Союзе) [5] опубликовали конкретные рекомендации, касающиеся GdocP. Помимо этого, GdocP является важной частью текущей надлежащей производственной практики (cGMPs) в США [6].

В дополнение к нормативным требованиям, также важно вести точный учет и документирование деятельности в фармацевтической промышленности что позволяет критически оценивать внутренние процедуры для улучшения процессов и продуктов, а также тратить меньше времени на повторные исследования, если это необходимо, а не начинать с самого начала. Регулирующие органы проверяют фармацевтические разработки и производственные мощности на соответствие надлежащей лабораторной практике (GLP), надлежащей клинической практике (GCP) и текущей надлежащей производственной практике (cGMP). В ходе этих проверок инспекторы проверяют фармацевтические компании на предмет ведения документации ненадлежащим образом. В частности неполные записи, бессистемные документы; несоблюдение стандартных операционных процедур (СОП), несогласованные документы, неподтвержденные электронные системы, несертифицированные копии, ненадлежащие методы внесения изменений и дополнений в документы и т.д. Практика ведения документации не отвечающей требованиям GdocP может привести к проблемам по форме 483 FDA или предупреждающим письмам. Последствия обоих могут быть трудоемкими и дорогостоящими. Кроме того, эта информация является общедоступной и может нанести ущерб репутации организации. В последние годы многочисленные 483-е формы и предупреждающие письма, выпущенные FDA имели замечания, связанные с целостностью данных и практикой ведения документации. Эти недостатки могут быть вызваны организационным давлением сроков, отсутствием опыта, ресурсов, внимания и приверженности задачам, избыточными и устаревшими процессами и средствами контроля, а также ограниченными руководящими указаниями и подготовкой. Для решения данных проблем необходимо повышать квалификацию персонала, основополагающее значение имеет подготовка всего персонала к работе по GDocP. Необходимо обучать сотрудников, а также убедиться, что обучение полностью задокументировано и по окончании обучения проведена оценка обучаемого на понимание курса. В случае если персонал использует один и тот же набор правил документирования, будь то сотрудники, производящие лекарства, проверяющие журналы отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха, информация для всех будет одинаково понятна. Любой сотрудник, а также проверяющий орган может понять, и обзоры будут успешными, что приведет к выходу продукта. В этой связи следует придерживаться определенных процедур и внедрять стандарт GDocP на предприятии.

Согласно ВОЗ [7], цель Надлежащей практики документооборота это:

Определить спецификации и процедуры для всех материалов и методов производства и контроля,

Обеспечить персонал знаниями о том, что и когда делать,

Обеспечить уполномоченным лицам владение всей информацией, необходимой для выпуска продукта,

Обеспечить наличие документированных доказательств, прослеживаемость и предоставить записи и аудиторский журнал для расследования

Обеспечить доступность данных для проверки и статистического анализа.

Документы должны быть разработаны, подготовлены, рассмотрены и распределены для использования в соответствии с установленными процедурами. Ниже описываются некоторые примеры документов, используемых в фармацевтической среде: лабораторная книга записей, протокол на серию, спецификации, политики, протоколы, стандартные операционные процедуры (SOP), рабочие инструкции, методы тестирования, контрольные списки, бланки / журналы, оценки обучения, электронные и печатные копии записей о качестве, сертификат соответствия, отчеты о техническом переводе, документы проверки и т. д. GDocP предполагает, что события надлежащим порядком задокументированы, данные могут быть использованы для информированного принятия решений.

Для обеспечения перечисленных требований данные должны соответствовать отдельным свойствам целостности данных - ALCOA: -относимость (Attributable), -разборчивость (Legible), -одновременность (Contemporaneous), -оригинальность (Original), -правильность (Accurate). Относимость (Attributable) подразумевает, что должна быть возможность идентифицировать человека, который выполнил записанное задание. Необходимость задокументировать человека, который выполнил задание/функцию, - составляющая доказательства, что данная функция была выполнена обученным и квалифицированным персоналом. Это также относится к изменениям в

проведенных записях: исправления, стирание, изменения и т. д. Разборчивость (Legible) - все записи должны быть читабельными – информация должна быть разборчивой. Требование действует для всей информации, которую следует считать полной, включая все оригинальные записи или исходную информацию. Одновременность (Contemporaneous) - доказательства для действий, событий или решений должны быть записаны в тот момент, когда они имеют место быть. Оригинальность (Original) описывается как первое получение информации, первоисточник. Правильность (Accurate) - важно обеспечить правильность информации, в т.ч., и научных данных, которые используются при принятии критических решений о качестве продукта.

Документация должна быть максимально подробной. Список некоторых примеров, которые должны быть включены в документ: цель исследования (включая вид исследования, к примеру надлежащая лабораторная практика (GLP), надлежащая клиническая практика (GCP), или надлежащая производственная практика (GMP), исследования, методы разработки / валидация, процесс разработки, фармацевтический анализ, биоанализы, устойчивость и т.д.), протокол или номер исследования, материалы (источник и номер серии), стандарты, и результаты / заключения и т.д. Конечные записи и документация будут демонстрировать точность и полноту собранных данных.

Важно и необходимо установить процедуры для архивирования и защиты документов, чтобы они были доступны во время повторных исследований, если необходимо; во время регистрации продукта и во время проверок регулирующими органами. Организации должны создать соответствующую инфраструктуру, письменные политики и процедуры, а также системы для предотвращения потери или повреждения документации во время архивирования, поиска и перевода документов из одного отдела в другой.

Таким образом, для налаженной работы предприятия и для того, чтобы оправдывать ожидания регулирующих органов, важно чтобы организация:

предоставляла достаточно ресурсов для создания и завершения документации; обеспечивала то, чтобы документы соответствовали отдельным свойствам целостности данных (называемые ALCOA): -относимость (Attributable); -разборчивость (Legible); одновременность (Contemporaneous); - оригинальность (Original); -правильность (Accurate); проводила тщательный анализ существующей документации, в том числе на наличие потерянных\недостающих документов; предоставляла ресурсы для начального и постоянного обучения персонала, занимающегося разработкой и производством фармацевтических продуктов, по созданию документов, управлению и безопасности документов в течение всего жизненного цикла управления продуктом. И наконец, контроль качества, который необходим для уверенности в том, что персонал работает с документами надлежащим образом и правильно следует стандартным операционным процедурам организации.

Литература

- 1.Kumar K. (2016) Data Integrity in Pharmaceutical Industry. J Anal Pharm Res 2(6): 00040. USP Good Documentation Guidelines, US Pharmacopeial Convention, USA.
- 2.WHO Guidance on Good Data and Record Management Practices, World Health Organization, Switzerland, pp. 165-210.
- 3.Health Canada Good Manufacturing Practices Guidance Document. Health, Canada.
- 4.EodreaLex-European Commission Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. European Commission Health and Consumers Directorate-General. Belgium 4: 1-9.
- 6.FDA The Code of Federal Regulations Title 21, Part 210-Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, or Holding of Drugs. US Food and Drug Administration, USA. (b) US FDA The code of Federal Regulations Title 21, Part 212-Current Good manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals. US food and Drug Administration, USA.
- 7.WHO World Health Organization Module 12, Part 1.

Түйін

Таирова К.Е., Жакипбеков К.С., Датхаев У.М., Дильбарханова Ж.Р.

«С. Ж. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы қ.

ТИІСТІ ҚҰЖАТ АЙНАЛЫМЫ ПРАКТИКАСЫНА КІРІСПЕ

Халықаралық талаптарға сәйкес, дәрілік препараттар қауіпсіз, тиімді және жоғары сапалы болуы тиіс. GxP стандарттары сапаны қамтамасыз ету жүйесінің негізгі элементі болып табылады. Осы стандарттардың бірі құжат айналымы практикасы болып табылады. Осы стандарт құжаттарды дұрыс жасау, оларды жүргізу, сақтау, мұрағаттау үшін қолданылады. Бұл мақалада құжат айналымы практиканың пайдалану және оның фармацевтикалық саладағы маңыздылығы талқыланады.

Кілт сөздер: тиісті құжат айналымы практика, GxP стандарттары, GdocP, ДДҰ, FDA.

ABSTRACT

Tairova K.Y., Zhakipbekov K.S., Datkhayev U.M., Dilbarkhanova Zh.R.
NCJSC “Asfendiyarov kazakh national medical university”, Almaty c.

INTRODUCTION TO GOOD DOCUMENTATION PRACTICE

According to international requirements, medicines must be safe, effective and of high quality. GxP standards are a fundamental element of the quality assurance system. One of the components of these standards is good documentation practice. This standard is used for creating correct documents, their maintenance, storage and archiving. This article discusses the use of good documentation practice and its importance in the pharmaceutical industry.

Keywords: Good documentation practice, GxP standards, GdocP, WHO, FDA.

СОДЕРЖАНИЕ

ПОЗДРАВЛЕНИЕ МИНИСТРА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН Е.А.БИРТАНОВА ПО СЛУЧАЮ ТОРЖЕСТВЕННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ, ПОСВЯЩЕННЫХ 40-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ	3
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ подсекция « АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ »	
Духовский А.Э., Сон А.А., Биднюк Е.А., Латыпов К.А. ОСОБЕННОСТИ ПОСТИКТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ В УСЛОВИЯХ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ (ЭС) БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА	5
Д.Д.Тургумбаев СОСТОЯНИЕ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ УМЕРШИХ ОТ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА	11
Маджидова Ё.Н., Насирова Д.Ш. КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПОСТТРАВМА-ТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ДЕТЕЙ	14
Ё.Н.Маджидова, Ш.Б.Мухаммадсолих, З.Ш.Ахмедова, Н.М.Азимова «КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖ- ДЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА ГЕСТАЦИИ»	18
Ё.Н.Маджидова, С.О.Иноятова, Ш.Б. Мухаммадсолих «ЛИЦЕВЫЕ БОЛИ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)»	24
Ё.Н.Маджидова, Ш.Б.Мухаммадсолих, С.У.Бердибаева «НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МОТОРНО-СЕНСОРНЫЕ НЕЙРОПАТИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗЗРЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)»	28
Ё.Н.Маджидова, К.С.Насирходжаева, Ш.Б.Мухаммадсолих ОСОБЕННОСТИ ВЕРТЕБРАЛЬНО-БАЗИЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЛИЦ СО СТЕНОЗОМ ПОЗВОНОЧНОЙ АРТЕРИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	33
Ё.Н.Маджидова, Ш.Б.Мухаммадсолих, О.О.Турабоев, Ф.Ж.Рахимов ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ИНСУЛЬТА В КАШКАДАРЬСКОЙ ОБЛАСТИ (ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА ИНСУЛЬТА)	38
Г.Б. Абасова, М.А. Тубанова, Е.Е. Исмаилов, Г.К. Жайназарова, С.М. Бурышов, Ф.А. Алханов БАЛАЛАРДЫҢ САЛ АУРУЫН ЕМДЕУДЕГІ МЕДИЦИНАНЫҢ СОҢҒЫ ЖЕТІСТІКТЕРІ	42
Г.Б. Абасова, Г.А. Диханбаева, Л.М. Есен, А.А. Муталиева, Ж.К. Атжан КОМБИНИРОВАННАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ДИСТАЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИИ	47
Г.Б.Абасова, М.А.Тубанова, Л.М.Есен, С.М.Бурышов, Ф.А.Алханов ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЯ СНА И ПОСЛЕДСТВИЯ, ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА	54
Г.Б. Абасова, Г.А. Диханбаева, Е.Е. Исмаилов, А.Ш. Шакен, А.А. Муталиева, Ж.К. Атжан РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ БОЛЬНЫХ С ДВИГАТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ	58
Г.Б. Абасова, Г.А. Диханбаева, А.Ш. Шакен, С.С. Кыдыралиев, Г.К. Жайназарова, Ж.З. Жанысбаев ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ И ЕГО ИСХОДЫ	61
Секция «СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИССЛЕДОВАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ» Подсекция « ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ КАК ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ НАУКИ »	67
О.В. Салтыкова, Г.М.Родионова, Н.Н. Чадова ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОТРАВЛЕНИЙ ПРЕГАБАЛИ- НОМ С ЛОРАЗЕПАМОМ	67

Т.А. Миррахимова ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧИСЛОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ЖИДКОГО ЭКСТРАКТА CYNARA SCOLYMUS L.	72
З.А. Зупарова, Н.К. Олимов ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ЧИСЛОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРАВЫ ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ ВЫРАЩИВАЕМОЙ В УЗБЕКИСТАНЕ	75
Н.Б. Саидкаримова НОВЫЙ ПОДХОД К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ПОДЛИННОСТИ ХЛОРАМФЕНИКОЛА В МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ	77
А.М. Суханова, И.Б. Перова, В.И. Гегечкори, Г.М. Родионова, К.И. Эллер АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СИБУТРАМИНА В СОСТАВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ СИБУТРАМИНА В БАД К ПИЩЕ АНОРЕКСИГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ	80
В.А. Чернякова, А.С. Материенко, Ю.С. Маслий, В.А. Грудько РАЗРАБОТКА МЕТОДИК АНАЛИЗА ЛИДОКАИНА ГИДРОХЛОРИДА В СОСТАВЕ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ	83
Подсекция «ПРИРОДНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ: ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКИЕ И ФИТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ»	
И.В. Попов, О.И. Попова, Т.А. Суржанская ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ OSIMUM BASILICUM L. ТРАВЫ	87
Д.А. Коновалов, С.П. Лукашук, Ж.С. Токсанбаева ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРАКТИВНЫХ ФОРМ ОБУЧЕНИЯ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ФАРМАКОГНОЗИИ	91
Я.С. Трембала, И.Л. Дроздова, М.А. Усачев, М.А. Омиралиев, К.К. Орынбасарова ИЗУЧЕНИЕ АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ НАДЗЕМНЫХ ВЕГЕТАТИВНЫХ ОРГАНОВ ВЕРБЕЙНИКА ТОЧЕЧНОГО (LYSIMACHIA PUNCTATA L.)	94
А.А. Гайнетдинова, Н.К. Жалалова, С.Р. Хасанова, К.К. Орынбасарова ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ БОЯРЫШНИКА АЛМА-АТИНСКОГО	99
А.А. Гайнетдинова, Н.К. Жалалова, С.Р. Хасанова МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И АНАТОМО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЫРЬЯ БОЯРЫШНИКА АЛМА-АТИНСКОГО	101
О.А. Гибадуллина, А.К. Зырянова, К.А. Пупыкина, Орынбасарова К.К. ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ДЕНДРАНТЕМЫ ЗАВАДСКОГО В РАЗНЫЕ ФАЗЫ ВЕГЕТАЦИИ	104
Д.Р. Улямаева, К.А. Пупыкина, Г.Г. Шайдуллина ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЕНДРАНТЕМЫ ЗАВАДСКОГО	107
Секция «ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ В СФЕРЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ И ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ» Подсекция «СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ: АКТУАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И НОВЫЕ ПОДХОДЫ»	
Сиденко Л.Н., Казаринов Н.А. ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА В ФОРМЕ ТАБЛЕТОК	110
Белокуров С.С., Новикова К.О., Флисюк Е.В. ПОЛУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ К ПИЩЕ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА КОРНЕЙ ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО СУХОГО ИННОВАЦИОННЫМ МЕТОДОМ	115
Карикеев Ж.К., Дооталиева С.Ч., Садыкова А. К., Абдылдаева Б.М. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ КОНДИТЕРСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ	118

Фарманова Н.Т., Пулатова Л.Т. НЕОБХОДИМОСТЬ РАЗРАБОТКИ ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН НА ОСНОВЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ БИОПОЛИМЕРНЫХ МАТРИЦ	123
Альмагамбетов А.М., Абдуллабекова Р.М., Ибраев М.К. СЫРЬЕ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ АКТИВНОГО УГЛЯ	129
Абдужалилова З.Х., Юнусова Х.М. ИЗУЧЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ТАБЛЕТОЧНОЙ МАССЫ НА ОСНОВЕ АМБРОКСОЛА	131
Жандабаева М.А., Кожанова К.К., Гемеджиева Н.Г., Бошкаева А.К. ТЮРИНГЕН ҰЛЫРЕГІ (LAVATERA THURINGIACA L.) ДӘРІЛІК ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫН ЖИНАУ. БІРІНШІЛІК ӨНДЕУ ЖӘНЕ КЕПТІРУ	134
Рахымбаев Н.А., Датхаев У.М., Омарова Р.А., Даулбаева А.Ө., Анарбаева Р.М., Өмірәлі М.А. САСЫҚ ҚУРАЙ СҰЙЫҚ ЭКСТРАКТЫСЫНЫҢ ҚҰРАМЫНДАҒЫ ФЛАВАНОИД-ТАРДЫ АНЫҚТАУ	137
Ибадуллаева А.К., Кожанова К.К., Бошкаева А.К., Мамурова А.Т. ТИІСІНШЕ ӨСІРУ ЖӘНЕ ЖИНАУ ҚАҒИДАСЫНА СӘЙКЕС ШИКІЗАТТЫ ДАЙЫНДАУ ЖӘНЕ САҚТАУ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ҚҰРАСТЫРУ	141
Аширов М.З., Датхаев У.М., Сагиндыкова Б.А., Мырзакожа Д.А., Жакипбеков К.С., Момбеков С.Е. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ПРОДУКТА ПЕРЕРАБОТКИ СЕМЯН N.TABACUM L.	143
Таирова К.Е., Жакипбеков К.С., Датхаев У.М., Дильбарханова Ж.Р. ВВЕДЕНИЕ В НАДЛЕЖАЩУЮ ПРАКТИКУ ДОКУМЕНТООБОРОТА	147