

с е т е в о й   н а у ч н ы й   ж у р н а л   ISSN 2313-8955

# НАУЧНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

R E S E A R C H   R E S U L T

Том 2 | № 3  
Volume 2

МЕДИЦИНА  
И ФАРМАЦИЯ

MEDICINE  
AND PHARMACY

Сайт журнала:

[research-result.ru](http://research-result.ru)

сетевой научный рецензируемый журнал  
online scholarly peer-reviewed journal



Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)  
Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл. № ФС77-55674 от 28 октября 2013 г.

The journal has been registered at the Federal service for supervision of communications information technology and mass media (Roskomnadzor)  
Mass media registration certificate El. № FS 77-55674 of October 28, 2013



Том 2, №3. 2016

СЕТЕВОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с 2014 г.

ISSN 2313-8955



Volume 2, № 3. 2016

ONLINE SCHOLARLY PEER-REVIEWED JOURNAL

First published online: 2014

ISSN 2313-8955

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: **Ефремова О.А.**, доктор медицинских наук, профессор  
ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: **Новиков О.О.**, доктор фармацевтических наук, профессор  
ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ: **Камышникова Л.А.**, кандидат медицинских наук, доцент  
РЕДАКТОР АНГЛИЙСКИХ ТЕКСТОВ: **Ляшенко И.В.**, кандидат филологических наук, доцент

#### ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

**Чурносков М.И.**, доктор медицинских наук, профессор  
**Гонтарев С.Н.**, доктор медицинских наук, профессор  
**Осипова О.А.**, доктор медицинских наук, профессор  
**Ярош А.Л.**, доктор медицинских наук, профессор  
**Романова Т.А.**, доктор медицинских наук, профессор  
**Пахомов С.П.**, доктор медицинских наук, профессор

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

**Куликовский В.Ф.**, доктор медицинских наук, профессор, Россия  
**Жернакова Н.И.**, доктор медицинских наук, профессор, Россия  
**Спичак И.В.**, доктор фармацевтических наук, профессор, Россия  
**Халикова М.А.**, кандидат фармацевтических наук, научный сотрудник, Чехия  
**Лесовой В.Н.**, доктор медицинских наук, профессор, Украина  
**Павлов Ч.С.**, доктор медицинских наук профессор, Россия  
**Павлова Т.В.**, доктор медицинских наук, профессор, Россия  
**Журавлева Л.В.**, доктор медицинских наук, профессор, Украина  
**Настаушева Т.Л.**, доктор медицинских наук, профессор, Россия  
**Гольцев А.Н.**, доктор медицинских наук, профессор, Украина  
**Гостищев В.К.**, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, Россия

#### EDITORIAL TEAM:

EDITOR-IN-CHIEF: **Olga A. Efremova**, Doctor of Medicine sciences, Professor  
DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF: **Oleg O. Novikov**, Doctor of pharmacy sciences, Professor  
EXECUTIVE SECRETARY: **Ludmila A. Kamyshnikova**, Ph.D. in Medicine sciences, Associate Professor  
ENGLISH TEXT EDITOR: **Igor V. Lyashenko**, Ph.D. in Philology, Associate Professor

#### EDITORIAL BOARD:

**Mikhail I. Churnosov**, Doctor of medicine sciences, Professor  
**Sergei N. Gontarev**, Doctor of medicine sciences, Professor  
**Olga A. Osipova**, Doctor of medicine sciences, Professor  
**Andrey L. Yarosh**, Doctor of medicine sciences, Professor  
**Tatyana A. Romanova**, Doctor of medicine sciences, Professor  
**Sergey P. Pakhomov**, Doctor of medicine sciences, Professor,

#### CONSULTING EDITORS:

**Vladimir F. Kulikovskiy**, Doctor of medicine sciences, Professor, Russia  
**Nina I. Zhernakova**, Doctor of medicine sciences, Professor, Russia  
**Irina V. Spichak**, Doctor of pharmacy sciences, Professor, Russia  
**Maria A. Khalikova**, Ph.D. in pharmacy sciences, Postdoc Researcher, Czech Republic  
**Vladimir N. Lesovoy**, Doctor of medicine sciences, Professor, Ukraine  
**Chavdar S. Pavlov**, Doctor of medicine sciences, Professor, Russia  
**Tatyana V. Pavlova**, Doctor of medicine sciences, Professor, Russia  
**Larysa V. Zhuravlyova**, Doctor of medicine sciences, Professor, Ukraine  
**Tat'yana L. Nastausheva**, Doctor of medicine sciences, Professor, Russia  
**Anatoliy N. Gol'cev**, Doctor of medicine sciences, Professor Russia  
**Viktor K. Gostishchev**, Academician of R.A.M.S. Doctor of medicine sciences, Professor, Russia

Учредитель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»  
Издатель: НИУ «БелГУ». Адрес издателя: 308015 г. Белгород, ул. Победы, 85. Журнал выходит 4 раза в год

Founder: Federal state autonomous educational establishment of higher education «Belgorod State National Research University»  
Publisher: Belgorod State National Research University  
Address of publisher: 85 Pobeda St., Belgorod, 308015, Russia  
Publication frequency: 4 /year

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

**Камышникова Л.А., Ефремова О.А., Гусейнли Э.Г.** Современный обзор: *Helicobacter pylori* и риск развития ишемической болезни сердца 3

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

**Журавлёва Л.В., Лопина Н.А.** Уровни фракталкина и асимметричного диметиларгинина у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа и характера поражения коронарных артерий 11

**Губарев Ю.Д., Авдеева И.В., Щерблыкина О.В.** Атипичное течение ботулизма в пожилом возрасте 18

**Гой А.М., Voskoboynikova G.L., Gapon N.V., Kuznec D.O.** Researches and grounds of design of pharmaceutical development and industrial introduction of production of parenteral preparations on the basis of recombinant proteins 23

### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

**Белоусов Е.А., Белоусова О.В., Бевз И.А., Белоусов П.Е.** Сравнительный анализ параметров пациентов, страдающих варикозной болезнью вен нижних конечностей и потребителей лекарственных средств 28

**Жилякова Е.Т., Журавлева Е.В., Новикова М.Ю.** Обоснование разработки состава и технологии комплексного препарата для лечения мочекаменной болезни 34

**Белоусова О.В., Белоусов Е.А., Герасимова О.В.** Маркетинговый анализ ассортимента лекарственных средств для лечения атопического дерматита 41

**Жилякова Е.Т., Кривцова К.С., Новиков О.О.** Применение принципа подобия при разработке составов лекарственных средств с использованием лекарственного растительного сырья 49

**Миралимова Ш.М., Огай Д.К., Кутлиева Г.Д., Ибрагимова А., Сохибназарова Х.** Синтез бактериоциноподобного вещества штаммом *Lactobacillus plantarum* 42, выделенным из квашеной капусты 56

**Новиков О.О., Жилякова Е.Т., Цимбалистов А.В., Трифонов Б.В., Малютин А.Ю., Писарев Д.И.** Новый взгляд на проблему профилактики и лечения заболеваний пародонта 64

**Жилякова Е.Т., Новикова М.Ю., Новиков О.О., Малютин А.Ю., Цветкова З.Е., Бочарникова М.А.** К проблеме профилактики и лечения инфекционных заболеваний глаз 70

## CONTENTS

### REVIEW

**Kamyshnikova L.A., Efremova O.A., Guseynli E.G.** Modern review: *Helicobacter pylori* and risk of coronary heart disease 3

### CLINICAL MEDICINE

**Zhuravlyova L.V., Lopina N.A.** Fractalkine and *asymmetric dimethylarginine* levels in patients with coronary artery disease depending on the presence of type 2 diabetes mellitus and the character of coronary arteries lesions 11

**Gubarev Yu.D., Avdeeva I.V., Shcheblykina O.V.** Atypical course of botulism in the elderly 18

**Goy A.M., Voskoboynikova G.L., Gapon N.V., Kuznec D.O.** Researches and grounds of design of pharmaceutical development and industrial introduction of production of parenteral preparations on the basis of recombinant proteins 23

### PHARMACEUTICAL SCIENCES

**Belousov E.A., Belousova O.V., Bevz I.A., Belousov P.E.** Comparative analysis of parameters of patients suffering from varicose veins of the lower extremities and of consumers of medicinal products 28

**Zhilyakova E.T., Zhuravleva E.V., Novikova M.Yu.** Rationale for development of the composition and technologies of a compound preparation for the treatment of urolithiasis 34

**Belousova O.V., Belousov E.A., Gerasimova O.V.** Marketing analysis of assortment of medications for the treatment of atopic dermatitis 41

**Zhilyakova E.T., Zhuravleva E.V., Novikova M.Yu.** Rationale for development of the composition and technologies of a compound preparation for the treatment of urolithiasis 49

**Miralimova Sh., Ogai D., Kutlieva G., Ibragimova A., Sokhibnazarova K.** Synthesis of bacteriocin-like substance by *Lactobacillus plantarum* 42 strain isolated from sour cabbage 56

**Novikov O.O., Zhilyakova E.T., Tsimbalistov A.V., Trifonov B.V., Malyutina A.Yu., Pisarev D.I.** A new look at the problem of prevention and treatment of periodontal diseases 64

**Zhilyakova E.T., Novikova M.Yu., Novikov O.O., Malyutina A.Yu., Tsvetkova Z.E., Bocharnikova M.A.** The problem of the prevention and treatment of infectious diseases of the eye 70

## ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ REVIEW

УДК 616.12: 616.33-002.2

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-3-3-10

Камышникова Л.А.<sup>1</sup>,  
Ефремова О.А.<sup>2</sup>,  
Гусейнли Э.Г.<sup>3</sup>

### СОВРЕМЕННЫЙ ОБЗОР: *HELICOBACTER PYLORI* И РИСК РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

- 1) доцент кафедры факультетской терапии Медицинского института, к.м.н., e-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru
- 2) заведующая кафедрой факультетской терапии Медицинского института, профессор, доктор медицинских наук, e-mail: efremova@bsu.edu.ru
- 3) студент 6 курса Медицинского института, НИУ «БелГУ» 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия e-mail: elmaddin93@mail.ru

**Аннотация:** В статье анализируются данные зарубежной и российской литературы о связи хеликобактерной инфекции и риска развития сердечно-сосудистой патологии. Анализируются варианты патогенетических механизмов формирования корреляции *Helicobacter pylori* и риска развития ИБС.

Появляется все больше доказательств того, что отдельные микробные агенты могут иметь этиопатогенетическую роль в развитии атеротромбоза. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) – бактерия, которая вызывает язвенную болезнь, была предложена в качестве одного из микробов, участвующих в развитии атеротромбоза. Эта гипотеза основывается на следующих наблюдениях: более высокая распространенность инфекции *H. pylori* у пациентов с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, цереброваскулярными заболеваниями; связь инфекции *H. pylori* и сердечно-сосудистых факторов риска, таких как концентрации триглицеридов и холестерина в сыворотке и фибриногена в плазме; уровень *H. pylori* коррелирует с уровнем острофазовых белков, ассоциированных с повышенным риском коронарных заболеваний, таких как С-реактивный белок; и противоречивые ПЦР исследования, указывающие на присутствие инфекции *H. pylori* в атероматозных бляшках. Анализ научных данных свидетельствует о том, что инфицирование *H. pylori* может косвенно способствовать развитию и осложнить атеротромбозы и сердечно-сосудистые заболевания. По нашему мнению, необходимы очень крупные рандомизированные исследования для того, чтобы доказать достоверность наличия возможной связи между *H. pylori* и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

*Helicobacter pylori*, сердечно-сосудистый риск, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз

Kamyshnikova L.A.<sup>1</sup>,  
Efremova O. A.<sup>2</sup>,  
Gusejnlі E.G.<sup>3</sup>

### MODERN REVIEW: *HELICOBACTER PYLORI* AND RISK OF CORONARY HEART DISEASE

- 1) Associate Professor Department of Faculty Therapy The Institute of Medicine, PhD in Medicine, e-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru
- 2) Head of the Department of Faculty Therapy The Institute of Medicine, Professor, MD, e-mail: efremova@bsu.edu.ru
- 3) Six-year Student, Institute of Medicine, e-mail: elmaddin93@mail.ru

**Abstract:** The article analyzes the data, foreign and the Russian literature about the relationship of *Helicobacter pylori* infection and the risk of cardiovascular disease. Are analyzed variations of pathogenetic mechanisms of correlation *Helicobacter pylori* and coronary heart disease risk. There is increasing evidence that certain microbial agents may have an etiopathogenic role in the development of atherothrombosis. *Helicobacter pylori*, a bacterium that causes peptic ulcer

disease, has been suggested as one of the microbes involved in the development of atherothrombosis. This hypothesis is based on the following observations: a higher prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with coronary artery disease, myocardial infarction, or cerebrovascular disease; the coincidence of *Helicobacter pylori* infection and cardiovascular risk factors, such as serum cholesterol and triglyceride concentrations and plasma fibrinogen; *Helicobacter pylori* seropositivity correlates with acute-phase proteins associated with higher risk of coronary disease, such as C-reactive protein, and controversial PCR studies indicating the presence of *Helicobacter pylori* in atheromas. Analysis of the scientific evidence suggests that *Helicobacter pylori* infection could indirectly contribute to the development and severity of atherothrombosis and cardiovascular disease. According to our opinion, are required a very large randomized studies to prove the truth of the presence of a possible connection between *H. pylori* and cardiovascular disease.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*; cardiovascular risk factor; coronary heart disease; atherosclerosis.

**Введение.** В настоящее время ученые все чаще изучают коморбидные болезни. Это особенно актуально по отношению к значительно распространенным сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) (большая часть из которых – ишемическая болезнь сердца (ИБС) [5, 7]) или цереброваскулярным заболеваниям с патогенным механизмом атеротромбоза, болезням желудочно-кишечного тракта [1]. Среди сочетанных заболеваний внутренних органов около до 52% приходится именно на сочетание ИБС и язвенной болезни (ЯБ), что приводит к атипичному течению заболеваний и поздней диагностике [6]. Взаимное отягощение и прогрессирование рассматриваемых заболеваний основывается на объединении некоторых патологических звеньев [3, 18]. В возникновении сочетания ИБС и язвенной болезни большую роль играют генетическая предрасположенность и общие факторы риска.

В последние годы теория «ответ на повреждение» была предложена в качестве индуктора механизма атеротромбоза; в основном эта теория утверждает, что воспалительные и иммунологические процессы, вызванные вирусной или бактериальной инфекцией, являются основной причиной атеросклеротического процесса [10, 15, 19].

В ряде исследований выявлена корреляция между сердечно-сосудистыми факторами риска, маркерами воспалительных процессов при атеросклеротическом процессе и *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), приводящая к развитию ишемической болезни сердца (ИБС) [22]. Инфекция *H. pylori* активирует как локальный, так и системный воспалительный процесс и может рассматриваться как возможный дополнительный фактор риска развития и обострения ИБС. Результаты многочисленных

исследований дают основание предполагать о возможной патогенетической или опосредованной роли инфекции *H. pylori* в развитии и/или течении заболеваний, не относящихся к пищеварению. Несмотря на множество исследований, в которых подтверждается роль *H. pylori* в патогенезе ССЗ, в ряде исследований делаются весьма противоречивые выводы [9].

#### Основная часть

**Цель исследования:** изучить имеющиеся литературные данные о роли *H. pylori* в патогенезе и прогрессировании ИБС и риске сердечно-сосудистой патологии.

**Материалы и методы исследования:** обзор отечественных и иностранных литературных источников

#### Результаты исследования и их обсуждение

*H. pylori* – это бактерия, которая встречается повсеместно, распространенность которой варьирует в зависимости от социально-экономических условий жизни населения [20]. Она считается этиопатогенетическим агентом как доброкачественных, так и злокачественных гастродуоденальных заболеваний; уничтожение бактерии приводит к рубцеванию пептической язвы, подавлению гастрита, снижению рецидивов язвенной болезни, улучшению симптоматики диспепсии и регрессу роста MALT-лимфомы. Она была классифицирована всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), как тип 1 канцероген [20]. Кроме того, в последние годы было предложено, что *H. pylori* имеет большое значение в атеротромботическом процессе, доказательства этого анализируются ниже.

Изучение связи инфекции *H. pylori* с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемической кардиопатии и ишемической

цереброваскулярной болезни) были проведены разными следователями.

Возможными механизмами воздействия *H. pylori* на организм являются: 1) активация воспалительного процесса с продукцией цитокинов, эйкозаноидов и других медиаторов; 2) молекулярная мимикрия между антигенами бактерии и компонентами тканей макроорганизма с дальнейшим их аутоиммунным повреждением; 3) взаимодействие с тучными клетками с последующей секрецией биологически активных веществ, действующих на сосуды, бронхи, другие внутренние органы; 4) развитие аллергических реакций преимущественно немедленного типа; 5) снижение барьерной функции кишечника, приводящее к поступлению токсических продуктов, аллергенов в кровь; 6) поглощение макро- и микроэлементов, в частности железа, для процессов своей жизнедеятельности и, следовательно, обкрадывание макроорганизма [2].

*Исследования взаимосвязи между серотипом H.pylori и факторами риска сердечно-сосудистой системы.*

Давно изучены факторы, которые повышают риск атеротромбоза, такие как повышение в плазме фибриногена и VII фактора свертывания, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия. В отношении взаимосвязи данных факторов и хеликобактерной инфекции имеются противоречивые результаты. Niemela и соавторы [23] обнаружили значимые различия между триглицеридами и ЛПВП среди испытуемых серопозитивных и серонегативных по *H. pylori*. По мнению Rengström [29] также не было обнаружено существенных различий в плазме уровней фибриногена, холестерина или триглицеридов среди серопозитивных и серонегативных пациентов. В другом крупном исследовании авторы показали значительное увеличение фибриногена у серопозитивных пациентов, но не нашли значительных различий уровня холестерина и триглицеридов в плазме у некоторых серонегативных пациентов [25]. Также в этом исследовании был изучен VII фактор свертывания крови, но никаких существенных различий не было обнаружено среди пациентов, серопозитивных для *H.pylori* по отношению к серонегативным. В исследовании Pellicano R. выявлена способность бактерии усиливать агрегацию тромбоцитов и стимулировать прокоагулянтную активность компонентов крови [27]. В работе Weydig C. указаны возможные механизмы проагрегационных свойств *H.pylori*

посредством молекул адгезии (L- и P-селектины), гликопротеина Ib, фактора Виллебранда [31].

*Исследования взаимосвязи между серотипом H.pylori и маркерами воспалительного процесса.*

Существует все больше доказательств того, что воспаление играет этиопатогенетическую роль в развитии атеросклероза и что некоторые маркеры воспаления связаны с большим риском развития ИБС. Ухудшают прогноз ИБС такие маркеры, как С реактивный белок (СРБ), уровень лейкоцитов в крови, фибриногена в плазме или наличие белков теплового шока (БТШ) [8, 21]. При сравнении серопозитивных пациентов, по отношению к *H.pylori*, с серонегативными, Patel и соавторы [25] выявили увеличение уровня лейкоцитов в крови и фибриногена. Birnie и др. обнаружили увеличение БТШ бактерий для миоцитов, в частности БТШ-60 и БТШ-65 [11], при этом повышение С реактивного белка было связано с ухудшением прогноза у больных с нестабильной стенокардией или недавно перенесенным инфарктом миокарда. Также была исследована связь коронарной кардиопатии с ФНО-α, также маркером воспаления, но статистически значимых различий при этом не было выявлено.

*Присутствие H. pylori в атероматозных бляшках.*

Исследования проводились с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) для обнаружения ДНК *H. pylori* в исследуемых тканях. Эти исследования, помимо того, что малочисленны (только 2 группы исследователей представили результаты), но и противоречивы. Cunningham и соавторы обнаружили наличие *H. pylori* в атероматозных бляшках (Первый Европейский конгресс по химиотерапии), в то время как Blasі и соавторы [12], в ходе исследования, проведенной на хирургических образцах аневризмы аорты, не обнаружили наличие *H.pylori* ни в одном из 51 образцов, несмотря на то, что 47 пациентов были серопозитивными.

С другой стороны, известно, что бактерии, которые противостоят сыворотке, или литической активности сывороточного комплемента, выживают дольше в кровотоке, что позволяет ему колонизировать другие области организма. В этом отношении *H. pylori* восприимчива к бактерицидной активности сыворотки крови человека (в основном за счет активации альтернативного пути комплемента), и существуют определенные отличия в соединении разных штаммов к комплементу C3, что делает

выживание этой бактерии в потоке крови маловероятным [16]. Тем не менее, в более позднем исследовании, проведенном коллективом под руководством Oshima T., выявлены были бактерии в биоптатах сосудов [24]. Багдадские ученые в 2015г. также обнаружили хеликобактерную специфическую ДНК в атеросклеротической бляшке из материала коронарных артерий. Кроме того, они оценивали роль фактора вирулентности *H. pylori* (цитотоксин ассоциированный ген (CagA)), липидный профиль, изучили уровень провоспалительных маркеров (С-реактивный белок) в качестве факторов риска ИБС у 70 пациентов с ИБС и наличием *H. pylori*. В результате получили существенные различия в среднем значении CagA, СРБ и обнаружением хеликобактерной специфической ДНК в атеросклеротической бляшке из материала коронарных артерий. Его ассоциация к позитивности антихеликобактерной терапии и клинических симптомов истолкованы авторами, как свидетельство участия хеликобактерной инфекции в прогрессировании ИБС [21].

В крупном метаанализе, в котором приняли участие более 1000 больных, изучалась возможность корреляции между факторами риска ИБС и *H. pylori*. Авторы предполагают, что корреляцию между обнаружением *H. pylori* и выявлением факторов риска сердечно-сосудистой системы (ССС), можно объяснить преимущественной публикацией только положительных результатов, или случайными совпадениями, или обоими факторами одновременно [4]. В этом плане следует отметить крупное исследование HOPE, которое не подтвердило достоверную ассоциацию между инфекцией *H. pylori* и риском возникновения патологии сердца и сосудов.

Основываясь на научных данных, мы предлагаем различные механизмы для объяснения ассоциации инфекции *H. pylori* с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

#### *Воспалительная реакция.*

Субфебрильная хроническая воспалительная реакция вырабатывается, провоцируя атерогенный процесс через изменения некоторых сердечно-сосудистых факторов риска, таких как свертывающие и липидные факторы, с выделением фибриногена, СРБ, фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина 6 (ИЛ-6), в дополнение к увеличению количества лейкоцитов в крови, которое может вызвать протромботическое состояние. У взрослых

*H. pylori* индуцирует активный хронический воспалительный процесс с наличием нейтрофилов, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и плазматических клеток [14]. Специфический клеточный ответ характеризуется образованием Т-хелперных лимфоцитов, приводящих к увеличению цитокинов, особенно ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и интерферона- $\gamma$ .

Способность индуцировать цитокины отличается среди различных штаммов *H. pylori* в частности, по CagA+, CagE+, VacAs1+, VacAm1+, BabA2+ – генам и культуральным свойствам [30]. С CagA+ штаммами наблюдалось продуцирование наиболее интенсивно высвобождающихся цитокинов с большим разнообразием [15]. Ряд исследователей предполагает, что именно вирулентные цитотоксические штаммы *H. pylori*, в частности с CagA, способны вызывать патологические изменения в сосудах.

Выявлено, что CagA – ассоциированная модификация актина влияет на его сократительную активность и находит свое выражение через каскадный механизм, включающий специфические белки-транспортёры (в частности, CagF) и медиаторное звено, представленное энзимными и неэнзимными компонентами [26]. Анти-CagA антитела обнаруживали в цитоплазме гладкомышечных клеток и они перекрестно реагировали с антигенами интактных и атеросклеротических сосудов; связывание их с антигенами поврежденных артерий, что может способствовать прогрессированию атеросклероза у лиц, инфицированных *H. pylori* [9]. Видимо CagA является одним из наиболее значимых агентов, обеспечивающих кардиопатогенность *H. pylori*.

Однако, ни в одном из исследований, отрицающих роль *H. pylori* в патогенезе ИБС, не оценивали распространенность вирулентных CagA-позитивных штаммов *H. pylori* среди обследованных пациентов [9]. С другой стороны, было также замечено, что растворимые выделения *H. pylori* способствуют агрегации бляшек в микроциркуляции слизистой желудка [17].

Симонова Ж.Г с соавторами разработала интегральную схему многогранного патогенного действия микроорганизма в отношении сердечно-сосудистой системы, которую мы представляем на рис. [8]. На ней обозначены основные патогенетические цепи, развивающиеся в результате реализации конкретного фактора

вирулентности *H. pylori*. По ее мнению, превалирующую роль играют антителигенез, действие цитокинов и модуляторов системного воспаления, а запускает патохимический каскад

молекулярных агентов, продуцируемых самим микроорганизмом, белок CagA [8].

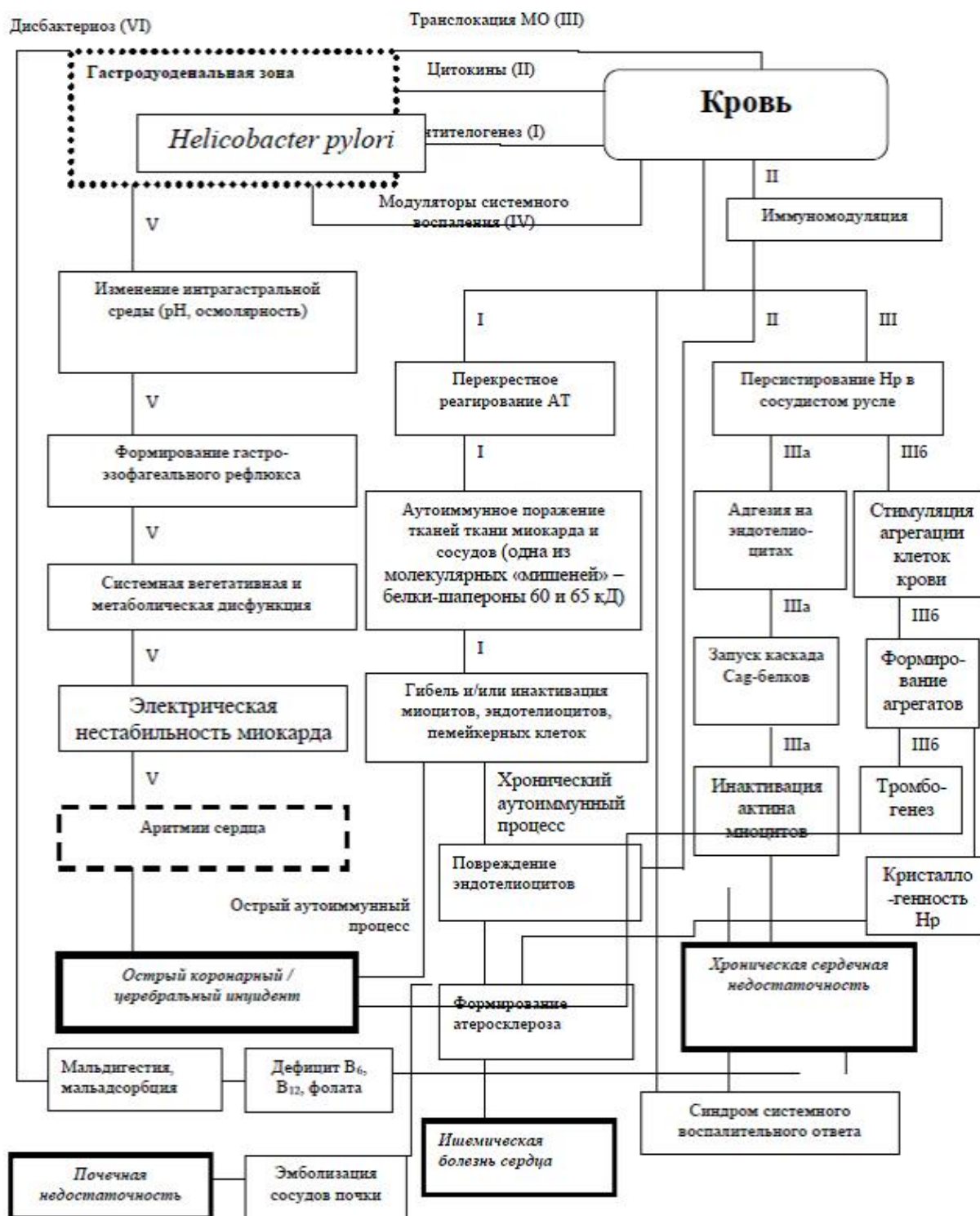


Рис. Патогенетические механизмы развития и прогрессирования *H. pylori*-ассоциированных заболеваний сердечно-сосудистой системы  
Fig. The pathogenetic mechanisms of development and progression of *H. pylori*-associated cardiovascular diseases



## Результаты исследования и их обсуждение.

### *Изменение липидов крови*

Инфицирование *H. pylori* вызывает повышение уровня холестерина и триглицеридов со снижением уровня ЛПВП, способствуя развитию дислипидемии – известный сердечно-сосудистый фактор риска.

### *Образование окислителей*

Ряд авторов предполагают, что формирование окислителей также важно. Было замечено снижение антиоксидантов у пациентов с *H. pylori*, что может привести к активации перекисного окисления липидов и, следовательно, к развитию атерогенеза, так как окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) является первым из основных шагов в атерогенном процессе.

### *Перекрестная реактивность с антителами белков теплового шока (БТШ)*

Другая теория заключается в анти-БТШ антителах с перекрестной реактивностью. Выявлено, что *H. pylori* вырабатывает БТШ-60 с высокой степенью гомологичной последовательностью с БТШ-60 человека, находящимися в эндотелии.

### *Гипергомоцистеинемия*

Гипергомоцистеинемия достаточно новый сердечно-сосудистый фактор риска, поскольку было замечено, что повышение уровня гомоцистеина связано с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. В этом отношении у пациентов с хроническим гастритом, как правило вызванным хеликобактерной инфекцией, наблюдается уменьшение абсорбции витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, вызывая тем самым вторичную гипергомоцистеинемия [13].

### *Эндотелиальная дисфункция*

В исследованиях Rasmi Y., Raeisi S. изучался механизм эндотелиальной дисфункции в патогенезе кардиального синдрома Х, обусловленный структурно-функциональными нарушениями эндотелиоцитов в результате воспаления и пролиферативных изменений от *H. pylori*, приводящих к изменению эластических свойств сосудов через провоспалительные цитокины, молекулы клеточной адгезии, факторы роста и белки острой фазы [28].

### **Заключение**

Таким образом, механизмы патогенного действия *H. pylori* на ССС многогранны и способны приводить к формированию острых и хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы. Тем не менее, роль *H. pylori* в

этиопатогенезе ССЗ остается до конца не уточненной. В литературе появляются новые сообщения о возможной связи *H. pylori* и ИБС. Некоторые исследователи считают, что даже если связь существует и претерпевает обратное развитие после эррадикации хронической инфекции, необходимы очень крупные рандомизированные исследования для того, чтобы доказать достоверность наличия возможной связи между *H. pylori* и ССЗ.

В настоящее время литературные данные о взаимосвязи *H. pylori* с ИБС, носят разрозненный и противоречивый характер, все же они позволяют дополнить фундаментальные представления о патогенезе заболеваний, которые развиваются в рамках воспалительных и иммунных реакций на уровне различных органов и систем вне пищеварительного тракта, в частности в ССС. Хотя нет точных данных, подтверждающих роль *H. pylori* в развитии атеросклероза, накопившиеся факты указывают, что наряду с другими факторами патогенеза эти бактерии могут способствовать развитию данного заболевания. Противоречия о неоднозначности роли *H. pylori* в формировании атеросклероза и ИБС могут быть связаны с их генетической гетерогенностью.

В целом, приведенные выше противоречивые данные, дают основание для дальнейшего изучения этой проблемы с целью выявления достоверных сведений.

### **Список литературы**

1. Алексеева О.П., Пикулев Д.В., Долбин И.В. Ишемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: синдром взаимного отягощения (Клиническая иллюстрация) // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2012. № 3. С.31-34.
2. Аркайкина Л.С., Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Внегастральные проявления хеликобактериоза // Успехи современного естествознания. 2011. №8. С.87-88.
3. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности // Монография, Изд. 9-е. Иркутск: РИО ИГИУВа, 2013. 296 с
4. Дворкин М.И. Этиопатогенетическая связь хеликобактерной инфекции с атеросклерозом // Вестник КРСУ. 2014. Том 14. № 10. С. 101-104
5. Диагностика ишемической болезни сердца интеллектуальной системой «АРМ-кардиолог» / Ефремова О.А., Камышникова Л.А., Никитин В.М., Железнова Е.А., Липунова Е.А., Анохин Д.А. // Журнал «Человек и его здоровье». 2014. №1. С.69-75.
6. Звенигородская Л.А., Бондаренко Е.Ю., Морозов И.А., Чикунова Б.З. Язвенная болезнь у пожилых: клинические особенности и значение *H. pylori* // Клиническая геронтология. 2007. №1. С.9-14.

7. Камышникова Л.А., Макарян Б.С. Оценка соблюдения принципов здорового образа жизни в молодом возрасте и оценка риска сердечно-сосудистой патологии на примере студентов Медицинского института // Научный результат. Серия "Медицина, фармация". 2015. №2. С. 62-68.

8. Симонова Ж.Г., Мартусевич А.К., Тарловская Е.И. Сочетанная сердечно-сосудистая и гастродуоденальная патология // Киров, 2013. 132 с.

9. Фадеенко Г.Д. Внежелудочные эффекты инфекции *Helicobacter pylori* Здоров'ям України. 2006. №5. С. 1-5.

10. Ayada K., Yokota K., Kobayashi K. et al. Chronic infections and atherosclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009. 37: 44-48.

11. Birnie D., Holme R., McKay I., Hood S., McColl K., Hillis W. Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis: possible mechanism of action of *Helicobacter pylori* and other bacterial infections in increasing cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 1998. 319: 387-94.

12. Blasi F., Denti F., Erba M., Cosentini R., Raccanelli R., Rinaldi A., et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* but not *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of aortic aneurysms. *J Clin Microbiol* 1996. 34: 2766-2775.

13. Clarke R., Daly L., Robinson K., et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991. 324: 1149-1155.

14. El-Marshad N. et al. Relation of Cag A-positive *Helicobacter Pylori* strain and some inflammatory markers in patients with ischemic heart diseases // *Egypty immunol*. 2009. 16 (1): 39-46.

15. Franceschi F., Niccoli G., Ferrante G. et al. CagA antigen of *Helicobacter pylori* and coronary instability: insight from a clinico-pathological study and a meta-analysis of 4241 cases. *Atherosclerosis* 2009. 202: 535-542.

16. González-Valencia G., Pérez-Pérez G., Washburn R., Blaser M. Susceptibility of *Helicobacter pylori* to the bactericidal activity of human serum. *Helicobacter* 1996. 1: 28-33.

17. Kalia N., Jacob S., Brown N., Reed M., Morton D., Bardhan K. Studies on the gastric mucosal microcirculation. *Helicobacter pylori* water soluble extracts induce platelet aggregation in the gastric mucosal microcirculation in vivo. *Gut* 1997. 41: 748-52.

18. Khodaii Z. et al. Association of *Helicobacter Pylori* infection with acute myocardial infarction // *Coron Artery Duc*. 2011. Jan. 22 (1): 6-11.

19. Longo-Mbenza B. *Helicobacter pylori* and atherosclerosis: can current data be useful for clinical practice? *Int J Cardio* 2009. 135: 76-77.

20. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T.R., Bazzoli F., Gensini G.F., Gisbert J.P., Graham D.Y., Rokkas T., El-Omar E.M., Kuipers E.J., The European *Helicobacter* Study Group (EHS). Management of *Helicobacter pylori* infection –

the Maastricht-IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012. 61: 646-664.

21. May K. Ismael, Mahmood R. Al-Haleem, Rawaa S. Salman Evaluation of Anti-*Helicobacter pylori* Antibodies in A group of Iraqi Patients with Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. *Iraqi Journal of Science*. 2015. Vol 56, N.1A: 81-88.

22. Monaco C. et al. Persistent systemic inflammation in unstable angina is largely unrelated to the atherothrombotic burden // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2005. Vol. 45 (2): 238-243.

23. Niemelä S., Karttunen T., Korhonen T., Läärä E., Karttunen R., Ikäheino M., et al. Could *Helicobacter pylori* infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? *Heart* 1996. 75: 573-578.

24. Oshima T. et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with systemic inflammation and endothelial dysfunction in healthy male subjects // *J. Am. Coll. Card*. 2005. Vol. 45: 1219-1222.

25. Patel P., Carrington D., Strachan D., Leatham E., Goggin P., Northfield T., et al. Fibrinogen: a link between chronic infection and coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1634-5.

26. Patis I. et al. The *Helicobacter pylori* CagF protein is a type IV secretion chaperone-like molecule that binds close to the C-terminal secretion signal of the CagA effector protein // *Microbiology*. 2007. Vol. 153: 2896-2909.

27. Pellicano R. et al. *Helicobacter pylori* and coronary heart disease: which directions for future studies? // *Crit. Rev. Microbiol*. 2003. Vol. 29 (4): 351-359.

28. Rasmi Y., Raeisi S. Possible role of *Helicobacter pylori* infection via microvascular dysfunction in cardiac syndrome X // *Cardiol. J*. 2009. Vol. 16, N 6: 585-587.

29. Regnström J., Jovinge S., Bavenholm P., Ericson C., De Faire U., Hamsten A., et al. *Helicobacter pylori* seropositivity is not associated with inflammatory parameters, lipid concentrations and degree of coronary artery disease. *J Int Med* 1998. 243:109-1022.

30. Umreda M. et al. *Helicobacter pylori* CagA causes mitotic impairment and induces chromosomal instability // *J. Biol. Chem*. 2009. Vol. 284, N 33: 22166-22172.

31. Weydig C. et al. CagA-independent disruption of adherence junction complexes involves E-cadherin shedding and implies multiple steps in *Helicobacter pylori* pathogenicity // *Exp. Cell. Res*. 2007. Vol. 313, N 16: 3459-3471.

#### References

1. Alekseeva O.P., Pikulev D.V., Dolbin I.V. Coronary heart disease and gastroesophageal reflux disease: mutual burdening syndrome (Clinical illustration). *Clinical prospects of gastroenterology, hepatology*. 2012. № 3: 31-34

2. Arkaykina L.C., Matveeva L.V., Mosina L.M. Out stomach manifestations *helikobakterioz* // *Successes of modern science*. 2011. №8: 87-88.

3. Belyalov F.I. Treatment of internal diseases in comorbidity. Monograph, Ed. 9th. Irkutsk: RIO IGIUVa, 2013. 296 p.
4. Dworkin M.I. Etiopathogenesis relationship of *Helicobacter pylori* infection with atherosclerosis. Herald KRSU. 2014. Vol 14. № 10: 101-104
5. Efremova O.A., Kamyshnikova L.A., Nikitin V.M., Zheleznova E.A., Lipunova E.A., Anokhin D.A. Diagnosis of coronary heart disease intellectual system "ARM cardiologist. Journal" People & Health". 2014. 1: 69-75.
6. Zvenigorodskaya L.A., Bondarenko E.U., Morozov I.A., Chikunov B.Z. Peptic ulcer disease in the elderly: clinical features and the value of *H. pylori*. Clinical Gerontology. 2007. №1: 9-14.
7. Kamyshnikova L.A., Makaryan B.S. Assessment of Compliance with the Principles of a Healthy lifestyle at a Young Age and Cardiovascular Risk Assessment on the Example of Students of the Institute of Medicine. Research results. Medicine and pharmacy series. 2015. №2: 62-68.
8. Simonova Zh.G., Martusevich A.K., Tarlovskaya E.I. Combined cardiovascular and gastroduodenal pathology. Kirov, 2013. 132 p.
9. Fadeenko G.D. Out stomach effects of *Helicobacter pylori* infection Healthy Ukrain. 2006. №5: 1-5
10. Ayada K., Yokota K., Kobayashi K. et al. Chronic infections and atherosclerosis. Clin Rev Allergy Immunol. 2009. 37: 44–48.
11. Birnie D., Holme R., McKay I., Hood S., McColl K., Hillis W. Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis: possible mechanism of action of *Helicobacter pylori* and other bacterial infections in increasing cardiovascular risk. Eur Heart J. 1998. 319: 387-94.
12. Blasi F., Denti F., Erba M., Cosentini R., Raccanelli R., Rinaldi A., et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* but not *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of aortic aneurysms. J Clin Microbiol 1996. 34: 2766-2775.
13. Clarke R., Daly L., Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. N Engl J Me 1991. 324: 1149-1155.
14. El-Marshad N. et al. Relation of Cag A-positive *Helicobacter Pylori* strain and some inflammatory markers in patients with ischemic heart diseases // Egypty immunol. 2009. 16 (1): 39–46.
15. Franceschi F., Niccoli G., Ferrante G. et al. CagA antigen of *Helicobacter pylori* and coronary instability: insight from a clinico-pathological study and a meta-analysis of 4241 cases. Atherosclerosis 2009. 202: 535-542.
16. González-Valencia G., Pérez-Pérez G., Washburn R., Blaser M. Susceptibility of *Helicobacter pylori* to the bactericidal activity of human serum. *Helicobacter* 1996. 1: 28-33.
17. Kalia N., Jacob S., Brown N., Reed M., Morton D., Bardhan K. Studies on the gastric mucosal microcirculation. *Helicobacter pylori* water soluble extracts induce platelet aggregation in the gastric mucosal microcirculation in vivo. Gut 1997. 41: 748-52.
18. Khodaii Z. et al. Association of *Helicobacter Pylori* infection with acute myocardial infarction // Coron Artery Duc. 2011. Jan. 22 (1): 6–11.
19. Longo-Mbenza B. *Helicobacter pylori* and atherosclerosis: can current data be useful for clinical practice? Int J Cardio 2009. 135: 76-77.
20. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C.A., Atherton J., Axon A.T.R., Bazzoli F., Gensini G.F., Gisbert J.P., Graham D.Y., Rokkas T., El-Omar E.M., Kuipers E.J., The European *Helicobacter* Study Group (EHSg). Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht–IV/Florence Consensus Report. Gut 2012. 61: 646-664.
21. May K. Ismael, Mahmood R. Al-Haleem, Rawaa S. Salman Evaluation of Anti-*Helicobacter pylori* Antibodies in A group of Iraqi Patients with Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. Iraqi Journal of Science. 2015. Vol 56, N.1A: 81-88.
22. Monaco C. et al. Persistent systemic inflammation in unstable angina is largely unrelated to the atherothrombotic burden // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 45 (2): 238-243.
23. Niemelä S., Karttunen T., Korhonen T., Läärä E., Karttunen R., Ikäheino M., et al. Could *Helicobacter pylori* infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? Heart 1996. 75: 573-578.
24. Oshima T. et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with systemic inflammation and endothelial dysfunction in healthy male subjects // J.Am. Coll. Card. 2005. Vol. 45: 1219-1222.
25. Patel P., Carrington D., Strachan D., Leatham E., Goggin P., Northfield T., et al. Fibrinogen: a link between chronic infection and coronary heart disease. Lancet 1994;343:1634-5.
26. Patis I. et al. The *Helicobacter pylori* CagF protein is a type IV secretion chaperone-like molecule that binds close to the C-terminal secretion signal of the CagA effector protein // Microbiology. 2007. Vol. 153: 2896-2909.
27. Pellicano R. et al. *Helicobacter pylori* and coronary heart disease: which directions for future studies? // Crit. Rev. Microbiol. 2003. Vol. 29 (4): 351-359.
28. Rasmi Y., Raeisi S. Possible role of *Helicobacter pylori* infection via microvascular dysfunction in cardiac syndrome X // Cardiol. J. 2009. Vol. 16, N 6: 585-587.
29. Regnström J., Jovinge S., Bavenholm P., Ericson C., De Faire U., Hamsten A., et al. *Helicobacter pylori* seropositivity is not associated with inflammatory parameters, lipid concentrations and degree of coronary artery disease. J Int Med 1998. 243:109-1022.
30. Umreda M. et al. *Helicobacter pylori* CagA causes mitotic impairment and induces chromosomal instability // J. Biol. Chem. 2009. Vol. 284, N 33: 22166–22172.
31. Weydig C. et al. CagA-independent disruption of adherence junction complexes involves E-cadherin shedding and implies multiple steps in *Helicobacter pylori* pathogenicity // Exp. Cell. Res. 2007. Vol. 313, N 16: 3459-3471.

**КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА  
CLINICAL MEDICINE**

УДК [616.12 – 005.4: 616.379 – 008.64: 616.132.2] – 078

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-3-11-17

Журавлёва Л.В.<sup>1</sup>,  
Лопина Н.А.<sup>2</sup>

**УРОВНИ ФРАКТАЛКИНА И АСИММЕТРИЧНОГО  
ДИМЕТИЛАРГИНИНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ  
СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА  
2-ГО ТИПА И ХАРАКТЕРА ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**

1) заведующая кафедрой внутренней медицины № 3, д.м.н., профессор, E-mail: l.zhuravlyova@mail.ru  
2) аспирант кафедры внутренней медицины № 3, E-mail: alamajor@yandex.ua

**Аннотация.** Цель исследования – оценить уровни фракталкина и асимметричного диметиларгинина (АДМА) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия сахарного диабета (СД) 2-го типа и характера поражения коронарных артерий.

Материалы и методы: обследовано 131 пациента с ишемической болезнью сердца (89 мужчин, 42 женщин), средний возраст которых составил 59,6±9,11 лет. В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на 2 группы: 1-ая группа (n= 70) – больные с сопутствующим СД 2-го типа, 2-ая группа (n= 61) – больные ИБС без сопутствующего СД 2-го типа. Всем пациентам для верификации диагноза ИБС проводилась коронарография. У всех больных оценивались уровни фракталкина и АДМА.

Результаты. В ходе исследования было выявлено, что у пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без были достоверно повышены уровни фракталкина и АДМА в сравнении с группой контроля (p<0,05). У пациентов с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий был достоверно повышен уровень фракталкина, в то время как уровень АДМА достоверно не различался между группами больных в зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. У лиц с диффузным поражением коронарных артерий у пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без уровни фракталкина были достоверно выше, чем у лиц без диффузного поражения коронарных артерий (p<0,05). У пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2-го типа на фоне диффузного поражения коронарных артерий были достоверно повышены уровни АДМА в сравнении с пациентами без диффузного поражения коронарных сосудов (p<0,05). У лиц с ИБС без сопутствующего СД 2-го типа отмечалась недостоверная тенденция повышения уровня АДМА при диффузном поражении коронарных сосудов (p>0,05)

Выводы. Полученные в ходе исследования результаты демонстрируют влияние на развитие и прогрессирование атеросклероза дисфункции эндотелия, особенно выраженной на фоне СД. В исследовании чётко прослеживаются тенденции неблагоприятного течения атеросклеротического процесса у пациентов с ИБС на фоне более выраженной дисфункции эндотелия, что необходимо учитывать при проведении ранней диагностики с целью улучшения первичной профилактики атеросклеротического поражения сосудов, сердечно-сосудистых событий и разработки эффективных терапевтических стратегий.

**Ключевые слова:** дисфункция эндотелия; фракталкин; асимметричный диметиларгинин; атеросклероз коронарных сосудов; ишемическая болезнь сердца; сахарный диабет 2-го типа; маркеры эндотелиальной дисфункции.

Zhuravlyova L.V.<sup>1</sup>,  
Lopina N.A.<sup>2</sup>

**FRACTALKINE AND ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE LEVELS IN  
PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE DEPENDING ON THE  
PRESENCE OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND THE CHARACTER  
OF CORONARY ARTERIES LESIONS**

1) Head of Department of Internal Medicine № 3, MD, Professor, Kharkiv National Medical University, Department of Internal Medicine № 3, 4 Lenina Ave., Kharkiv, 61022, Ukraine E-mail: l.zhuravlyova@mail.ru

2) Postgraduate Student, Kharkiv National Medical University, Department of Internal Medicine № 3, 4 Lenina Ave., Kharkiv, 61022, Ukraine, E-mail: alamajor@yandex.ua

**Abstract.** The purpose of the research is to assess the fractalkine and asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in patients with coronary artery disease (CAD) depending on the presence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and the character of coronary arteries lesions.

**Materials and Methods:** 131 patients with CAD (89 men, 42 women), mean age of  $59.6 \pm 9.11$  years were examined. Depending on the presence of T2DM patients with CAD were divided into 2 groups: 1<sup>st</sup> group (n = 70) – patients with concomitant T2DM, 2<sup>nd</sup> group (n = 61) – patients with CAD without T2DM. All patients were performed coronary angiography to verify the diagnosis of coronary artery disease. Also there were assessed the levels of fractalkine and ADMA.

**Results:** The study demonstrated that patients with CAD both with and without concomitant T2DM had significantly increased levels of fractalkine and ADMA compared with the control group ( $p < 0.05$ ). In patients with hemodynamically significant stenosis of the coronary arteries, there were significantly elevated levels of fractalkine ( $p < 0.05$ ), while ADMA levels were not significantly different between subgroups based on the presence of hemodynamically significant stenosis of the coronary arteries ( $p > 0.05$ ). In patients with diffuse coronary artery disease with concomitant T2DM and without T2DM mellitus, the fractalkine levels were significantly higher than in patients without diffuse coronary artery lesions ( $p < 0.05$ ). In patients with diffuse CAD and concomitant T2DM, there were significantly elevated levels of ADMA compared with patients without diffuse coronary vessels ( $p < 0.05$ ). In patients with diffuse coronary artery disease without concomitant T2DM, there was observed a nonsignificant trend in raising the levels of ADMA in diffuse lesions of the coronary arteries ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions.** The study results demonstrate the impact on the development and progression of atherosclerosis, endothelial dysfunction especially in patients with concomitant T2DM. The study demonstrated a trend of an unfavorable course of atherosclerosis in patients with CAD and more severe endothelial dysfunction especially in patients with T2DM that must be considered in early diagnostics in order to improve primary prevention of atherosclerotic vascular lesions, cardiovascular events, and the development of effective therapeutic strategies.

**Keywords:** endothelial dysfunction; fractalkine; asymmetric dimethylarginine; coronary artery atherosclerosis; coronary artery disease; type 2 diabetes mellitus; markers of endothelial dysfunction.

**Введение.** Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности во всём мире, причём в подавляющем большинстве основной их патогенеза является атеросклеротическое поражение сосудов, что приводит к возникновению и прогрессированию ишемической болезни сердца (ИБС). В структуре болезней системы кровообращения на ИБС среди взрослых приходится 67,6% смертей (среди трудоспособных – 54,8%). Среди всех возрастных групп смертность от ИБС в Украине значительно превышает западноевропейские показатели [1]. Во всем мире постоянно растет количество больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2-го типа). По данным Международной диабетической федерации, число больных СД в мире среди взрослого населения составляет около 382 млн. и к 2035 году составит 592 млн. [3, 11]. Патология сердечно-сосудистой системы встречается более чем у половины больных СД 2-го типа, а по данным некоторых авторов ее распространенность достигает 90-100% [6, 7, 11]. СД 2-го типа характеризуется ускоренным развитием атеросклероза и ИБС вследствие

наличия у этих больных диабетической дислипидемии (повышение уровней ХС ЛПНП, триглицеридов, снижение ХС ЛПВП), гиперинсулинемии, гипергликемии, активации системного воспаления, системного оксидантного стресса, дисфункции эндотелия [6, 8, 9, 10]. Следует отметить, что патогенез сосудистых осложнений СД достаточно сложен и до конца не выяснен, что и обусловило актуальность проведенного исследования.

Исследования последних лет установили, что некоторые показатели эндотелиальной дисфункции ассоциируются с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Актуальным остается изучение взаимосвязи маркеров дисфункции эндотелия с ремоделированием сосудов при СД 2-го типа.

В частности активно изучалась роль эндотелиальной вазодилатации, роль асимметричного диметиларгинина (АДМА) в качестве конкурентного ингибитора оксида азотсинтазы, вследствие гиперпродукции которого снижается образование оксида азота, уменьшается вазодилатация и потенцируется

дисфункция эндотелия. Но до сих пор четко не определена роль АДМА как маркера прогрессирования атеросклеротического поражения артерий у больных ИБС [9]. Также недостаточно известна диагностическая значимость уровней хемокина фракталкина в прогрессировании поражения сосудов у пациентов с ИБС как с СД 2-го типа, так и без него [8,10]. Отсутствуют прямые исследования, которые изучали бы взаимосвязь указанных маркеров эндотелиальной дисфункции и показателей поражения сосудов.

Цель работы – оценить уровни фракталкина и асимметричного диметиларгинина (АДМА) у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа и характера поражения коронарных артерий.

#### **Материалы и методы:**

В условиях кардиологического отделения КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г.Харькова было обследовано 131 пациента (89 мужчин, 42 женщин), средний возраст которых составил 59,6± 9,11 лет.

Контрольную группу составило 20 практически здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста.

Верификация диагноза – ИБС, стабильная стенокардия напряжения проводилась на основании клинико-anamnestического и инструментального исследований путем проведения коронаровентрикулографии, велоэргометрии и холтеровского мониторирования ЭКГ с использованием критериев, рекомендованных Украинским обществом кардиологов (2007), Ассоциации кардиологов Украины (В.М. Коваленко, Н.И.Луцай, Ю.М. Сиренко, 2011), рекомендаций Рабочей группы по проблемам атеросклероза и хронических форм ИБС от 2008 года Ассоциации кардиологов Украины [4,5]; диагноз СД – согласно классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) [6,11]. Верификация диагноза СД 2-го типа основывалась на определении показателей углеводного обмена (использовались показатели краткосрочного и долгосрочного углеводного балансов – гликемический профиль и гликозилированный гемоглобин). Уровень фракталкина определялся с помощью набора

реактивов RayBio® Human Fractalkine (CX3CL1) ELISA Kit (США), уровень АДМА определялся с помощью набора реактивов ADMA ELISA Kit «Immundiagnostik» K7828 (Германия) иммуноферментным методом.

Всем пациентам проводилась коронарография правой и левой коронарных артерий в стандартных проекциях с помощью ангиографа Siemens AXIOM Artis.

В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на 2 группы: 1-ая группа (n= 70) – больные с сопутствующим СД 2-го типа, 2-ая группа (n= 61) – больные ИБС без сопутствующего СД 2-го типа.

Все пациенты 1-ой и 2-ой групп были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия гемодинамически выраженных стенозов коронарных артерий (стенозирующий атеросклероз коронарных артерий более 70%). Пациенты первой группы разделены на – 1а подгруппу (стенозы коронарных артерий менее 70%), и на 1б подгруппу (стенозы коронарных артерий более 70%), пациенты 2-ой группы разделены на – 2а подгруппу (стенозы коронарных артерий менее 70%), и на 2б подгруппу (стенозы коронарных артерий более 70%). В подгруппах с гемодинамически незначимыми стенозами 1а и 2а возраст, стаж ИБС, в 1а подгруппе стаж СД 2-го типа были ниже, чем аналогичные показатели в подгруппах с гемодинамически значимыми стенозами 2а и 2б, однако данная тенденция достоверной не была, возможно, из-за недостаточного количества наблюдений в 1а и 2а подгруппах.

Также в зависимости от наличия диффузного поражения коронарных сосудов пациенты обеих групп были разделены на подгруппы – 1в подгруппа – пациенты 1-ой группы с диффузным поражением коронарных артерий, 1 г подгруппа – пациенты 1-ой группы без диффузного поражения коронарных артерий; 2в подгруппа – пациенты 2-ой группы с диффузным поражением коронарных артерий, 2 г подгруппа – пациенты 2-ой группы без диффузного поражения коронарных артерий. Диффузный характер поражения коронарных артерий подразумевал собой многососудистое поражение с многосегментным поражением артерий (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных с ИБС в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения сосудов

Table 1

Distribution of patients with coronary artery disease, depending on the severity of atherosclerotic vascular lesions

1 группа (n=70)			
В зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов		В зависимости от наличия диффузного поражения коронарных артерий	
1а (n=19)	1б (n=51)	1в (n=42)	1г (n=28)
стенозы коронарных артерий менее 70%	стенозы коронарных артерий более 70%	с диффузным поражением коронарных артерий	без диффузного поражения коронарных артерий
2 группа (n=61)			
В зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов		В зависимости от наличия диффузного поражения коронарных артерий	
2а (n=15)	2б (n=46)	2в (n=8)	2г (n=53)
стенозы коронарных артерий менее 70%	стенозы коронарных артерий более 70%	с диффузным поражением коронарных артерий	без диффузного поражения коронарных артерий

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ Statistica ver. 10.0 for Windows и Exel 2010. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Вилкоксона, Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилкса. В случае нормального распределения использовались методы параметрической статистики, при ненормальном распределении оценивались методы непараметрической статистики [2].

Оценку достоверности различий между группами при нормальном распределении производили с помощью t-критерия Стьюдента, в случае ненормального распределения с помощью U-критерия Манна – Уитни. Статистически

достоверным считали различия при  $p < 0,05$ . Сравнение частот наличия мужчин и женщин в исследуемых группах осуществляли с помощью биномиального критерия. Выявлена однородность групп по полу.

**Результаты.**

У пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля были достоверно повышены уровни фракталкина и АДМА. Кроме того у пациентов 1-ой группы в сравнении со 2-ой группой были достоверно повышены уровни фракталкина ( $611,84 \pm 123,94$  пг/мл vs  $495,36 \pm 95,56$  пг/мл;  $p_{12} = 0,00001$ ). Достоверных различий в уровне АДМА между 1-ой и 2-ой группами выявлено не было (табл. 2).

Таблица 2

**Оценка уровней фракталкина и АДМА у больных ИБС в сравнении с контрольной группой**

Table 2

**The rating levels of fraktalkine and Adnan in CHD patients compared with the control group**

Группы	Контроль (n <sub>к</sub> =20)	1 группа (n <sub>1</sub> =70)	2 группа (n <sub>2</sub> =61)	Достоверность
Показатель				
Уровень фракталкина, пг/мл	384±69,86	611,84±123,94	495,36±95,56	p <sub>12</sub> = 0,00001 p <sub>к1</sub> =0,00001 p <sub>к2</sub> =0,00001
Уровень асимметричного диметил-аргинина, мкМ/л	0,46±0,12	2,22±0,58	2,29±0,61	p <sub>12</sub> = НД p <sub>к1</sub> =0,00001 p <sub>к2</sub> =0,00001

НД – не достоверно, p > 0,05

При оценке показателей фракталкина у пациентов 1-ой группы выявлено его достоверное повышение у лиц 1б подгруппы с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий (630,22±135,46 пг/мл vs 562,53±66,24 пг/мл; p<sub>1a1б</sub>= 0,0413). У лиц 2б подгруппы также была отмечена достоверная тенденция к повышению уровня фракталкина при

большей выраженности атеросклеротического процесса (514,66±80,88 пг/мл vs 430,57±114,58 пг/мл; p<sub>2a2б</sub>= 0,0026). У пациентов с гемодинамически значимыми и незначимыми стенозами коронарных артерий не было выявлено различий в содержании АДМА. Данный показатель был повышен во всех подгруппах у всех пациентов с ИБС (табл. 3).

Таблица 3

**Оценка уровней фракталкина и АДМА у больных ИБС в зависимости от наличия СД 2-го типа у лиц с гемодинамически значимыми и незначимыми стенозами коронарных артерий**

Table 3

**The rating of fraktakin and ADMA levels in patients with coronary artery disease based on the presence of diabetes type 2 patients with hemodynamically significant and insignificant stenosis of the coronary arteries**

Группы	1 (n=70)	1a (n=19)	1б (n=51)	2 (n=61)	2a (n=15)	2б (n=46)	Достоверность различий, p
Показатель							
Уровень фракталкина, пг/мл	611,84±123,94	562,53±66,24	630,22±135,46	495,36±95,56	430,57±114,58	514,66±80,88	p <sub>12</sub> = 0,00001 p <sub>1a1б</sub> = 0,0413 p <sub>2a2б</sub> = 0,0026
Уровень асимметричного диметил-аргинина, мкМ/л	2,22±0,58	2,21±0,64	2,22±0,56	2,29±0,61	2,11±0,58	2,34±0,62	p <sub>12</sub> = НД p <sub>1a1б</sub> = НД p <sub>2a2б</sub> = НД

НД – не достоверно, p > 0,05

Также нами были проанализированы уровни фракталкина и АДМА у пациентов с ИБС в зависимости от наличия диффузного поражения коронарных артерий. Уровень фракталкина у лиц с наличием диффузного поражения коронарных артерий в подгруппах обеих групп был достоверно выше, чем у лиц без диффузного

поражения коронарных сосудов – у пациентов 1в-подгруппы достоверно выше, чем у лиц 1г-подгруппы (657,57±131,53 пг/мл vs 543,25±69,65 пг/мл; p<sub>1в1г</sub> = 0,0001), у пациентов 2в-подгруппы достоверно выше, чем у пациентов 2г-подгруппы (558,50±44,12 пг/мл vs 485,83±97,81 пг/мл; p<sub>2в2г</sub> =0,044). При анализе



уровней АДМА у пациентов с ИБС в зависимости от наличия диффузного поражения коронарных сосудов в обеих подгруппах основных групп отмечалась тенденция к повышению его уровня при более тяжелом поражении коронарных артерий, а именно в 1в подгруппе уровень АДМА был достоверно выше, чем в 1г-подгруппе

( $2,39 \pm 0,57$  мкМ/л vs  $1,97 \pm 0,51$  мкМ/л;  $p_{1в1г} = 0,0024$ ), во 2в подгруппе уровень АДМА был недостоверно выше, чем во 2г-подгруппе ( $2,62 \pm 0,44$  мкМ/л vs  $2,24 \pm 0,62$  мкМ/л;  $p_{2в2г} > 0,05$ ) ввиду небольшого количества наблюдений в 2в подгруппе (табл. 4).

Таблица 4

**Оценка уровней фракталкина и АДМА у ИБС в зависимости от наличия диффузного поражения коронарных артерий**

Table 4

**Evaluation of fractalkine and ADMA levels in CHD depending on the presence of diffuse coronary artery lesions**

Группы Показатель	1 (n=70)	Диффузный характер поражения		2 (n=61)	Диффузный характер поражения		Досто- верность
		Да -1в (n=42)	Нет -1г (n=28)		Да - 2в (n=8)	Нет -2г (n=53)	
Уровень фракталкина, пг/мл	611,84± 123,94	657,57 ± 131,53	543,25 ± 69,65	495,36± 95,56	558,50 ± 44,12	485,83± 97,81	$p_{12} = 0,00001$ $p_{1в1г} = 0,0001$ $p_{2в2г} = 0,044$
Уровень асимметричного диметил-аргинина, мкМ/л	2,22 ± 0,58	2,39 ± 0,57	1,97 ± 0,51	2,29 ± 0,61	2,62 ± 0,44	2,24 ± 0,62	$p_{12} = \text{НД}$ $p_{1в1г} = 0,0024$ $p_{2в2г} = 0,1$ (НД)

НД – не достоверно,  $p > 0,05$ .

**Выводы.**

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о повышении маркеров эндотелиальной дисфункции – фракталкина и асимметричного диметиларгинина у пациентов с ишемической болезнью сердца, а именно:

1. У пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без повышены уровни фракталкина и АДМА достоверно в сравнении с группой контроля.

2. У пациентов с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий был достоверно повышен уровень фракталкина ( $p < 0,05$ ), в то время как уровень АДМА достоверно не различался между подгруппами в зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий ( $p > 0,05$ ).

3. У лиц с диффузным поражением коронарных артерий у пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без уровни фракталкина были достоверно выше, чем у лиц без диффузного поражения коронарных артерий ( $p < 0,05$ ).

4. У пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2-го типа на фоне диффузного поражения коронарных артерий были достоверно повышены уровни АДМА в сравнении с пациентами без диффузного поражения коронарных сосудов

( $p < 0,05$ ). У лиц с ИБС без сопутствующего СД 2-го типа отмечалась недостоверная тенденция повышения уровня АДМА при диффузном поражении коронарных сосудов ( $p > 0,05$ ).

Полученные в ходе исследования результаты демонстрируют влияние на развитие и прогрессирование атеросклероза дисфункции эндотелия, особенно выраженной на фоне сопутствующего сахарного диабета. В исследовании чётко прослеживаются тенденции неблагоприятного течения атеросклеротического процесса у пациентов с ИБС на фоне более выраженной дисфункции эндотелия, что необходимо учитывать при проведении ранней диагностики с целью улучшения первичной профилактики атеросклеротического поражения сосудов, сердечно-сосудистых событий и разработки эффективных терапевтических стратегий.

**Список литературы**

1. Бідучак А.С., Шкробанець І.Д., Леоніць С.І. Епідеміологічні особливості хвороб системи кровообігу в Україні й Чернівецькій області // Буковинський медичний вісник. 2013. Том 17. № 3 (67). ч. 2. С. 100-103.  
2. Москаленко В.Ф., Гульчій О.П., Голубчиков М.В., Ледошук БО., Лехан В.М., Огнев В.А. Литвинова Л.О., Максименко О.П., Тонковид О.Б./ За загальною редакцією члена-кореспондента АМН України,

професора В.Ф. Москаленка. – К.: Книга плюс, 2009. 184 с.

3. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC / Российский кардиологический журнал. 2014. № 3 (107). С 6 –70.

4. Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. К.: 2016. 177 с.

5. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Стабільна ішемічна хвороба серця / Наказ МОЗ України від 02.03.2016 № 152. 61 с.

6. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ №1118 від 21.12.2012 р). 115 с.

7. Huang Y. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis / Y. Huang, X. Cai, P. Chen, W. Mai et al. // *Annals of Medicine*. 2014. Vol.46. P.684–692.

8. Kim K-W. In vivo structure/function and expression analysis of the CX3C chemokine fractalkine / K-W. Kim, A. Vallon-Eberhard, E. Zigmond, J. Farache, E. Shezen, G. Shakhar, A. Ludwig, S.A. Lira, S. Jung // *Blood*. 2011. Vol.118. Pp. 156-167.

9. Maas R. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary endothelial function in patients with coronary artery disease and mild hypercholesterolemia / R. Maas, K. Quitzau, E. Schwedhel, et al. // *Atherosclerosis*. 2007. Vol.191. P.211-219.

10. Poupel L. Pharmacological inhibition of the chemokine receptor, CX3CR1, reduces atherosclerosis in mice / L. Poupel, A. Boissonnas, P. Hermand, K. Dorgham et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013. Vol. 33. Pp. 2297-2305.

11. Standards of medical care in diabetes – 2016. American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39 (Suppl. 1). Pp. 1-109.

#### References

1. Biduchak A.S., Shkrobanets I.D., Leonets S.I. Epidemiological Features of Cardiovascular Diseases in

Ukraine and Chernivtsi Region // *Bukovina Medical Journal*. 2013 Vol. 17. 3 (67). Pp. 100-103.

2. Moskalenko V.F., Gulchiy O.P., Golubchikov M.V., Lyedoschuk B.W., Lyekhan V.M., Ognev V.A., Litvinov L.O., Maksimenko O.P., Tonkovyd O.B. / Under the General Editorship of Corresponding Member of AMS of Ukraine, Professor V.F. Moskalenko. K.: Book Plus, 2009. 184 p.

3. Recommendations for Diabetes, and Cardio-prediabetes Cardiovascular disease. EASD / ESC / Russian Cardiological Magazine. 2014. N3(107). Pp. 6-70.

4. Stable Coronary Artery Disease: adapted clinical guidelines based on evidence. K.: 2016. 177 p.

5. Unified Clinical Protocols of Primary and Secondary (Specialized) Care: Stable ischemic heart disease / Hakaz Ministry of Health of Ukraine of 02.03.2016 № 152. 61 p.

6. Unified Clinical Protocols of Primary and Secondary (Specialized) Care: type 2 diabetes (MOH №1118 from 21.12.2012 g). 115.

7. Huang Y. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis / Y. Huang, X. Cai, P. Chen, W. Mai et al. // *Annals of Medicine*. 2014. Vol.46. Pp.684-692.

8. Kim K-W. In vivo structure/function and expression analysis of the CX3C chemokine fractalkine / K-W. Kim, A. Vallon-Eberhard, E. Zigmond, J. Farache, E. Shezen, G. Shakhar, A. Ludwig, S.A. Lira, S. Jung // *Blood*. 2011. Vol.118. Pp. 156-167.

9. Maas R. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary endothelial function in patients with coronary artery disease and mild hypercholesterolemia / R. Maas, K. Quitzau, E. Schwedhel, et al. // *Atherosclerosis*. 2007. Vol.191. Pp.211-9.

10. Poupel L. Pharmacological inhibition of the chemokine receptor, CX3CR1, reduces atherosclerosis in mice / L. Poupel, A. Boissonnas, P. Hermand, K. Dorgham et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013. Vol. 33. Pp. 2297-2305.

11. Standards of medical care in diabetes – 2016. American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39 (Suppl. 1). Pp. 1-109.

УДК 616.98:579.852.13-053.9

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-3-18-22

Губарев Ю.Д.<sup>1</sup>,  
Авдеева И.В.<sup>2</sup>,  
Щеблыкина О.В.<sup>3</sup>

**АТИПИЧНОЕ ТЕЧЕНИЕ БОТУЛИЗМА В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ**

- 1) доцент кафедры нервных болезней и восстановительной медицины, кандидат медицинских наук, Медицинский институт, НИУ «БелГУ» ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия, E-mail: gubarev@bsu.edu.ru  
2) клинический ординатор 2-го года кафедры нервных болезней и восстановительной медицины, Медицинский институт, НИУ «БелГУ» ул. Победы, 85, E-mail: irinaavdeeva91@mail.ru  
3) клинический интерн кафедры нервных болезней и восстановительной медицины, Медицинский институт, НИУ «БелГУ» ул. Победы, 85, E-mail: irinaavdeeva91@mail.ru

**Аннотация.** Несмотря на четко очерченную клиническую картину, ботулизм относится к заболеваниям, при которых допускается значительное число диагностических ошибок, что связано с его редкостью и недостаточным знакомством врачей различных специальностей с этим заболеванием. Наличие ряда симптомов, общих для многих неинфекционных нозологий, обычно заставляет больных обращаться к врачам различных специальностей (неврологам, окулистам, отоларингологам, терапевтам и др), которые правильный первичный диагноз ставят исключительно редко, что может быть связано как с особенностями течения заболевания (в том числе и атипичным), так и с возрастом пациента, имеющим, как правило, сопутствующий терапевтический и/или неврологический анамнез, на который списываются многие важные с диагностической точки зрения симптомы и синдромы.

**Ключевые слова:** ботулизм, ботулинистический экзотоксин, холинэргические структуры, мотонейроны, диплопия, дисфагия, пожилой возраст, реакция нейтрализации.

UDC 616.98:579.852.13-053.9

Gubarev Yu.D.<sup>1</sup>,  
Avdeeva I.V.<sup>2</sup>,  
Shcheblykina O.V.<sup>3</sup>

**ATYPICAL COURSE OF BOTULISM IN THE ELDERLY**

- 1) PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Nervous Diseases and Regenerative Medicine, Medical Institute, Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia, E-mail: gubarev@bsu.edu.ru  
2) Clinical Intern of the 2nd Year, Department of Nervous Diseases and Regenerative Medicine, Medical Institute, Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia, E-mail: irinaavdeeva91@mail.ru  
3) Clinical Intern, Department of Nervous Diseases and Regenerative Medicine, Medical Institute, Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia, E-mail: irinaavdeeva91@mail.ru

**Abstract.** Despite a well-defined clinical picture, botulism is one of the diseases in which there is a significant number of diagnostic errors, that may be explained by its rarity and lack of knowledge of doctors of various specialties. The presence of symptoms common to many non-communicable diseases usually causes patients to refer to doctors of various specialties (neurologists, ophthalmologists, otolaryngologists, therapists, and others), who very rarely make a correct primary diagnosis. That may be connected both with the features of the disease (including atypical) and the age of patients usually having an associated therapeutic and/or neurological history, to which many important diagnostic symptoms and syndromes are written off.

**Keywords:** botulism; botulinum exotoxin; cholinergic structures; motor neurons; diplopia; dysphagia; advanced age; neutralization reaction

**Введение.** Ботулизм (Botulismus) – острое инфекционное заболевание, возбудителем которого является представитель семейства Clostridiaceae – Clostridium botulinum, выделяющий

ботулинистический токсин. Известно 7 типов возбудителя (сероваров) – А, В, С (подтипы С1 и С2), D, E, F, G, различающихся по антигенной структуре выделяемого экзотоксина,

воздействующего на различные отделы нервной системы. Из них патогенны типы А, В и Е реже F. В Российской Федерации (РФ) преимущественно встречаются типы А, В, Е [4, 5, 7].

Как правило, человек заражается ботулизмом при употреблении в пищу инфицированных спорами продуктов домашнего консервирования – грибов, овощей, рыбы, мяса, сала и др. В редких случаях встречаются раневой ботулизм и ботулизм новорожденных детей [5, 6, 9].

В основе патогенеза заболевания лежит повреждение ботулинистическим экзотоксином холинэргических структур двигательных нейронов продолговатого мозга и мотонейронов в передних рогах спинного мозга с развитием блокады прохождения нервных импульсов в нервно-мышечных синапсах, что в свою очередь приводит к развитию обратимых (в случае выздоровления пациента) парезов и параличей [12]. При этом поражению подлежат мышцы с высокой функциональной активностью – глазодвигательные, языко-глочные и гортанные, что клинически проявляется развитием классического симптомокомплекса «4Д»: диплопия, дисфагия, дисфония, дизартрия в сочетании с выраженной общей мышечной слабостью и сухостью во рту. При тяжелом течении инфекции наблюдается острая дыхательная недостаточность, что и определяет прогноз для пациента [2, 5, 6]. Угнетению холинэргических процессов предшествует повышение содержания катехоламинов в крови. Вследствие нарушения вегетативной иннервации снижается секреция пищеварительных желез (выделение слюны и пищеварительного сока), развивается стойкий парез ЖКТ и выраженная сухость во рту [2, 8].

Ботулинистический экзотоксин рассматривается как один из наиболее опасных биологических ядов для человека. Летальность среди пациентов при тяжелых формах ботулизма составляет от 5 до 50% [7].

Молекулы токсина состоят из Н- и L-цепей. Н-цепи обеспечивают избирательную рецепцию к мембранам нервных окончаний и эндоцитоз токсинов. L-цепи влияют на белки-мишени, обеспечивающие экзоцитоз синаптических везикул, и блокируют выделение ацетилхолина в область межсинаптической щели нервно-мышечных синапсов и, как следствие, индуцируют развитие вялых параличей у пациентов [10, 11].

К часто встречающимся инфекционным заболеваниям ботулизм отнесен быть не может: в

прошлые десятилетия в РФ фиксировалось не более 400–500 заболевших в год. Однако тяжесть течения и, как следствие, высокая летальность, не позволяют отнести проблему к разряду второстепенных [4].

В Белгородской области ежегодно регистрируются случаи заболевания ботулизмом. По данным управления Роспотребнадзора по Белгородской области в 2014 году были зарегистрированы 3 случая ботулизма с 4 пострадавшими, в 2013 году – 2 случая ботулизма с 3 пострадавшими, в 2012 году – 1 случай ботулизма с 1 пострадавшим. Во всех случаях ботулизма в 2014 году причиной отравления послужило употребление в пищу вяленой рыбы, изготовленной в домашних условиях [3].

Выявление ботулизма на ранних этапах обращения пациентов за медицинской помощью затруднено в связи с тем, что симптоматика заболевания может быть еще недостаточно четкой и не развернутой в полном объеме, а также немало важен возраст пациентов, обращающихся в медицинские учреждения.

Так, в клинической картине заболевания классически в зависимости от характера первичных проявлений выделяют два варианта начального периода: гастроэнтеритический и глазной [2]. В первом варианте заболевание начинается с болевого и диспепсического синдромов с появлением жидкого стула до 3-5 раз в сутки. Данные проявления кратковременные и через 6-24 часа они прекращаются с развитием неврологической симптоматики [2, 6].

Второй вариант ботулизма начинается с общемозговой симптоматики: головной боли, головокружения, – также присоединяются общая мышечная слабость и нарушение зрения в виде нечеткости изображения предметов. Далее при внимательном опросе и осмотре таких пациентов можно выявить двухсторонний мидриаз, ослабление фотореакции зрачков, затруднение при глотании твердой и жидкой пищи, выраженную сухость во рту (вследствие снижения секреции слюны).

При нарастании неврологической симптоматики ботулизм часто воспринимается за декомпенсацию кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне или за острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в области ствола головного мозга, особенно у людей пожилого и старческого возрастов, при котором также наблюдаются обильная рвота центрального генеза и классический симптомокомплекс «4Д». Трудности дифференциальной диагностики двух

нозологических форм у лиц пожилого возраста возрастают с наличием сосудистого анамнеза и фоновых заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Диагноз «Ботулизм» подтверждается бактериологически: при помощи реакции нейтрализации на белых мышах. Для подтверждения диагноза необходимо обнаружить токсин в крови или рвотных массах больного. Так, подопытным животным вводят 0,5 мл крови больного, а животным контрольной группы вместе с кровью больного вводят противоботулинистическую сыворотку. Если подопытные животные погибают, а животные из контрольной группы остаются в живых, диагноз ботулизма считается подтвержденным [5]. Однако до получения бактериологического подтверждения диагноза, основными диагностическими критериями, на основании которых можно заподозрить и выставить ботулизм, является наличие эпидемиологических данных (употребление в пищу консервов домашнего производства, вяленой рыбы и т.д.), клинически значимого офтальмоплегического симптомокомплекса – птоз, нарушение движений глазных яблок, аккомодации, конвергенции, мидриаз, нарушение реакции зрачка на свет, снижение корнеального рефлекса, горизонтальный нистагм, диплопия; бульбарной симптоматики – парез мягкого нёба и, как следствие, гнусавость голоса, отсутствие рефлекса с корня языка и задней стенки глотки, парез надгортанника (при приёме воды поперхивание), нарушение глотания; парез дыхательных мышц и, как следствие этого, развитие острой дыхательной недостаточности, нарушение речи; поражение вегетативной нервной системы сопровождается сухостью ротовой полости [1, 5, 14].

Несмотря на достаточно чётко очерченную клиническую картину, ботулизм является заболеванием, при котором допускаются диагностические ошибки. По-видимому, это связано с тем, что типичные офтальмоплегические и бульбарные симптомы ботулизма, гастроинтестинальный синдром не являются обязательными, заболевание может протекать атипично [1, 13].

Приводим клиническое наблюдение тяжелого течения ботулинистической инфекции, отражающее трудности диагностики заболевания у пациентки пожилого возраста.

**Клинический случай.** Больная Ш., 67 лет, доставлена в приемный покой бригадой скорой

медицинской помощи с жалобами на першение в горле, изменение голоса, ощущение отечности в горле. Из анамнеза известно, что заболела остро, около 2-х часов назад, когда после работы в пыльном помещении появились выше перечисленные жалобы. Самостоятельно принимала супрастин, однако вышеуказанные симптомы не купировались. Врачом бригады скорой медицинской помощи было введено внутривенно струйно 30 мг преднизолона – после чего отмечалось незначительное улучшение состояния. Больная на этапе приемного отделения осмотрена терапевтом. На основании жалоб, анамнеза и результатов догоспитального обследования выставлен диагноз: Аллергическая реакция по типу отека Квинке неясной этиологии.

Спустя 18 часов от начала первых симптомов у больной появились жалобы на затруднение дыхания, общую слабость, головокружение, в связи с чем, в экстренном порядке была осмотрена дежурным неврологом. В неврологическом статусе: сознание ясное; ЧМН: зрачки D=S, фотореакции живые, движения глазных яблок в полном объеме, птоза нет; глотание не нарушено; активные движения в конечностях в полном объеме; сила мышц достаточная, сухожильные и периостальные рефлексы D=S, живые; патологических рефлексов и менингеальных знаков нет; расстройств чувствительности нет. На момент осмотра данных за острую неврологическую патологию обнаружено не было.

Для исключения патологии ЛОР-органов консультирована оториноларингологом. На момент осмотра патологии ЛОР-органов не выявлено.

Спустя 19 часов от начала первых симптомов состояние больной резко ухудшилось, появилась одышка, чувство нехватки воздуха. Объективно: общее состояние средней степени тяжести, кожные покровы бледные. Дыхание в легких везикулярное, единичные сухие хрипы. ЧДД 23 в минуту. SpO<sub>2</sub> 95%. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 110/60 мм.рт.ст. ЧСС 70 уд.в минуту. Органы брюшной полости без особенностей. Дежурным терапевтом предположен диагноз: Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Рекомендовано проведение рентгенографии органов грудной клетки, ЭХО-КС, УЗИ органов брюшной полости и сосудов нижних конечностей. По результатам исследований диагноз ТЭЛА исключен.

Спустя 21 час от начала первых симптомов у больной появилась рвота кофейной гущей.

Объективно: состояние средней степени тяжести, сознание ясное, кожные покровы бледные, в легких дыхание везикулярное, единичные сухие хрипы, ЧДД 20 в минуту; тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 78 уд. в минуту, АД 110/70 мм.рт.ст.; живот вздут, при пальпации мягкий, безболезненный, рвотные массы цвета кофейной гущи. Учитывая высокий риск желудочно-кишечного кровотечения, больную решено было перевести в хирургическое отделение для дальнейшего обследования и лечения.

В результате обследования выявлена рентгенологическая картина острой тонкокишечной непроходимости, назначено проведение сифонных клизм и дезинтоксикационной терапии.

Спустя 22 часа от начала заболевания у пациентки нарастают симптомы дыхательной недостаточности. После осмотра реаниматологом было принято решение о переводе пациентки в отделение анестезиологии и реанимации.

Спустя 22 часа 30 минут от начала первых симптомов зафиксированы жалобы на затрудненное глотание, затруднение вдоха, общую слабость, головокружение. Объективно: АД 150/80 мм.рт.ст., больная в сознании, слегка заторможена. Со стороны ЧМН: зрачки D=S, реакции на свет сохранены, мягкое небо паретично, глоточный рефлекс отсутствует. Движения в конечностях сохранены. Мышечный тонус диффузно снижен в руках и ногах. Сухожильные и периостальные рефлексы снижены без четкой разницы с двух сторон. Предположен диагноз: Миастенический синдром неясного генеза. Введено 2 миллилитра раствора прозерина подкожно – без улучшений, прозериновая проба отрицательная. Проведена нейровизуализация головного мозга. Заключение: КТ-признаков органической патологии головного мозга не выявлено.

Спустя сутки, в дополнение к анамнезу, от сестры пациентки по телефону поступила информация, что накануне обе сестры употребляли в пищу речную рыбу домашнего копчения. Сестра отметила, что сама она, попробовав незначительное количество той же рыбы, спустя 5 часов испытывала тошноту (в последующем клиническая картина у нее выросла, и спустя сутки она была госпитализирована в инфекционную больницу с диагнозом ПТИ). Учитывая клинико-эпидемиологические данные, у больной был заподозрен ботулизм, вызван дежурный инфекционист для консультации.

Начиная со 2-х суток от начала заболевания в связи с нарастающими явлениями выраженной дыхательной недостаточности, некупируемой консервативно, больная переведена на искусственную вентиляцию легких.

Спустя 25 часов от начала первых симптомов больная консультирована инфекционистом. Учитывая отсутствие симптоматики со стороны глазодвигательных мышц, изолированное развитие дыхательной недостаточности, а также отсутствие типичных симптомов у родственников диагноз ботулизм поставлен под сомнение, рекомендовано наблюдение за развитием болезни в динамике. Однако в связи с невозможностью исключить данный диагноз больной была введена смесь сыворотки противоботулинической лошадиной очищенной концентрированной: типа А – 10 000 МЕ, типа В – 5000 МЕ, типа Е – 10 000 МЕ. До введения сыворотки взята кровь для проведения биологической пробы.

В течение следующих суток неврологические проявления заболевания не претерпели каких-либо изменений: состояние больной оставалось тяжелым, больная находилась в сознании, доступна продуктивному контакту, спонтанное дыхание полностью отсутствовало, проводилось ИВЛ, дыхание выслушивалось с обеих сторон равномерно, побочные дыхательные шумы отсутствовали, тоны сердца оставались ясными, ритмичными, АД и ЧСС в пределах нормы. Со стороны неврологического статуса: ЧМН: зрачки D=S, реакции на свет сохранены, мягкое небо паретично, глоточный рефлекс отсутствует. Движения в конечностях в полном объеме. Мышечный тонус диффузно снижен в руках и ногах. Сухожильные и периостальные рефлексы снижены без четкой разницы с двух сторон. В связи с планируемой длительной ИВЛ и анатомическими особенностями гортани пациентки («короткие связки, небольшие размеры голосовой щели) больной проведена трахеостомия под контролем фибробронхоскопии. ИВЛ продолжена через трахеостомическую трубку.

Спустя 2 суток от начала заболевания у больной отмечается отрицательная динамика: к уже имеющимся неврологическим проявлениям присоединилось снижение силы в стопах до 3-4б, отсутствие рефлексов с нижних конечностей. Учитывая данные анамнеза развития заболевания, данные объективного осмотра и неврологического статуса возникла необходимость исключения диагноза: Острая воспалительная демиелинизирующая

полирадикулонейропатия. По прошествии 2,5 суток от начала заболевания из лаборатории Роспотребнадзора по Белгородской области сообщено о выделении из крови больной ботулотоксина типа А.

Для дальнейшего лечения больная была переведена в ОГКУЗ «Инфекционная клиническая больница им. Е.Н. Павловского» г. Белгорода.

#### **Заключение**

Таким образом, клиническая картина атипично протекающего ботулизма очень часто маскируется под многие заболевания как терапевтического, неврологического, так и хирургического профилей. При обследовании таких пациентов, особенно в пожилом и старческом возрастах, необходимо в первую очередь правильно собрать эпидемиологический анамнез, как у самого пациента, так и его родственников.

Безотлагательно, при малейшем подозрении на ботулизм, необходима консультация таких пациентов инфекционистом с проведением превентивной терапии противоботулинистической сывороткой для улучшения дальнейшего прогноза выздоровления и жизни.

#### **Список литературы**

1. Бондарев А.В. К вопросу о диагностике ботулизма / А.В. Бондарев, А.В. Лобанов, В.И. Кузнецов, С.А. Самарова, Т.А. Перминова, Д.А. Сретинская // *Современные наукоёмкие технологии.* 2009. № 9. С. 81-82.
2. Инфекционные болезни: Национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющук, Ю.А. Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 1047 с.
3. Официальный сайт Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Белгородской области. URL: <http://31.rospotrebnadzor.ru> (дата обращения: 21.06.2016).
4. Официальный сайт ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. URL: <http://fcgie.ru> (дата обращения: 21.06.2016).
5. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И. Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2004. 813 с.
6. Сумин С.А. Неотложные состояния: Учебное пособие. – 7-у изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2010. 960 с.
7. Уразбахтина З.А. Тактика неотложной помощи при ботулизме / З.А. Уразбахтина, Р.Р. Туктарова, В.Б. Иванов, С.Х. Сарманаев // *Клиническая медицина.* 2014. №1. С.57-59.

8. Физиология человека: Учебник / Под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротко. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина. 2003. 656 с.
9. Cherington M. Botulism: update and review. *Semin. Neurol.* 2004. 24: 155-63.
10. Horowitz B.Z. Botulinum toxin. *Crit. Care Clin.* 2005. 21: 825-39.
11. Sobel J. Botulism. *Clin. Infect. Dis.* 2005. 41: 1167-73.
12. Schmidt R.F., Thews G. *Human physiology.* Berlin; 1983. 1(6.3).
13. Simpson L.L. Identification of the major steps in botulinum toxinaction. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2004. 44: 167-93.
14. Jaeger A. Botulism as warfare agent: features, management and treatment. *Clin. Toxicol.* 2002. 40: 244-6.

#### **References**

1. Bondarev A.V. The Problem of Diagnosing Botulism / A. V. Bondarev, A.V. Lobanov, V. I. Kuznetsov, S.A. Samarova, T. A. Perminov, D. A. Sretinskaya // *Modern High Technologies.* 2009. № 9. Pp. 81-82.
2. Infectious Diseases: The National Guide / Ed. N.D. Yushchuk, Y.A. Vengerov. M.: GEOTAR Media. 2009. 1047 p.
3. The Official Website of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in Belgorod Region. URL: <http://31.rospotrebnadzor.ru> (date of access: June 21, 2016).
4. The Official Website of FBUZ "Federal Center for Hygiene and Epidemiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. URL: <http://fcgie.ru> (date of access: June 21, 2016).
5. Pokrovsky V.I., Pak S.G., Briko N.I. Infectious Diseases and Epidemiology: A Textbook for High Schools. M.: GEOTAR Media. 2004. 813 p.
6. Sumin S. A. Emergencies: Textbook. 7-y ed., and ext. M.: OOO "Medical News Agency". 2010. 960 p.
7. Urazbakhtina Z.A. Emergency Treatment of Botulism / Z.A. Urazbakhtina, R.R. Tuktarova, V.B. Ivanov, S.H. Sarmanaev // *Clinical Medicine.* 2014. №1. Pp. 57-59.
8. Human Physiology: a Textbook / Ed. V. M. Pokrovsky, G.F. Korotko. 2 nd ed., Revised. and ext. M.: Medicine. 2003. 656 p.
9. Cherington M. Botulism: update and review. *Semin. Neurol.* 2004; 24: 155-63.
10. Horowitz B.Z. Botulinum toxin. *Crit. Care Clin.* 2005. 21: 825-39.
11. Sobel J. Botulism. *Clin. Infect. Dis.* 2005. 41: 1167-73.
12. Schmidt R.F., Thews G. *Human physiology.* Berlin; 1983. 1(6.3).
13. Simpson L.L. Identification of the major steps in botulinum toxinaction. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2004. 44: 167-93.
14. Jaeger A. Botulism as warfare agent: features, management and treatment. *Clin. Toxicol.* 2002. 40: 244-6.

UDC 615.1:615.456+615.7

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-3-23-27

Goy A.M.<sup>1</sup>,  
Voskoboynikova G.L.<sup>2</sup>,  
Gapon N.V.<sup>3</sup>,  
Kuznets D.O.<sup>4</sup>

**FEASIBILITY STUDIES OF THE DESIGN OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL INTRODUCTION OF PARENTERAL PREPARATIONS ON THE BASIS OF RECOMBINANT PROTEINS**

- 1) Head of Department of Research and Development, "Farmak" Joint-Stock Company, Kiev, Ukraine
- 2) PhD in Pharmacy, Doctor of Pedagogical Sciences, Professor, Senior Specialist of the Central Laboratory of Pharmaceutical Development, Department of Research and Development, "Farmak" Joint-Stock Company, Professor in the Department of Quality Control, Standardization and Safety of Medicines, Kiev International University, E-mail: G\_Vosk@ukr.net
- 3) Engineer, Central Laboratory of Pharmaceutical Development, "Farmak" Joint-Stock Company, Kiev, Ukraine
- 4) Dossier Engineer, Department of Dossier Preparation and Management, "Farmak" Joint-Stock Company, Kiev, Ukraine

**Abstract.** In the conditions of introduction of the proper practice of production of medicinal facilities on pharmaceutical enterprises in Ukraine, it is necessary to develop effective measures of projects management for creation of favourable conditions for modernisation of pharmaceutical production, innovative management and management of development projects. The optimization of pharmaceutical production of injection preparations, modernisation of the pharmaceutical industries, is being implemented in accordance with the standards of GMP.

Risks-control of pharmaceutical production of hi-tech parenteral preparations on a new level is carried out at the following stages: preparation of raw material, preparation of facilities and equipment; the process of preparation of solution (the stage of preparation of solution, the stage of sterile filtration; filling, small bottles, ampoules and cartridges; washing small bottles, ampoules and cartridges, preparation of materials for corking, sterilization of components; soldering of ampoules, rolling of small bottles and cartridges; sterilization and checking for impermeability).

Decreasing the risk focuses on the processes of reduction and prevention of risk and its causes, when the risk exceeds the indicated acceptable level. Decreasing the risk can include the measures of declining of authenticity of harm. Conclusions regarding the measures related to decreasing the risk can bring to the exposure of potential threats and new hidden risks.

**Keywords:** pharmaceutical production; injection preparations; innovative management; management of development projects; good manufacturing practice.

Гой А.М.<sup>1</sup>,  
Воскобойникова Г.Л.<sup>2</sup>,  
Гапон Н.В.<sup>3</sup>,  
Кузнец Д.О.<sup>4</sup>

**ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБОСНОВАНИЕ ДИЗАЙНА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ПРОМЫШЛЕННОГО ВНЕДРЕНИЯ В ПРОИЗВОДСТВО ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ БЕЛКОВ**

- 1) руководитель Департамента исследований и разработки ПАТ «Фармак», г. Киев, Украина.
- 2) старший специалист Центральной лаборатории фармацевтической разработки Департамента исследований и разработки ПАТ «Фармак», профессор кафедры управления качеством, стандартизации и безопасности применения лекарственных средств, кандидат фармацевтических, доктор педагогических наук, профессор, Киевский Международный Университет, E-mail: G\_Vosk@ukr.net
- 3) Инженер-технолог, Центральная лаборатория фармацевтической разработки ПАТ «Фармак»
- 4) Инженер по подготовке досье, Отдел подготовки и управления досье ПАТ «Фармак»

**Аннотация.** В условиях введения надлежащей практики производства лекарственных средств на фармацевтических предприятиях в Украине в фармацевтической системе качества необходимо эффективное управление проектами для создания благоприятных сроков модернизации фармацевтического производства, инновационного управления и управления проектами развития. Оптимизация фармацевтического производства инъекционных препаратов и модернизация в сфере промышленной фармации осуществляется в соответствии со стандартами GMP.



Риск-контроль фармацевтического производства высокотехнологичных парентеральных препаратов на новом уровне осуществляется на стадиях: приготовления сырьевого материала, приготовление помещений и оборудования; процесс приготовления раствора (стадия приготовления раствора, стадия стерильной фильтрации; стерильный розлив во флаконы, ампулы и картриджи; мойка флаконов, ампул и картриджей, приготовления материалов для закупорки, стерилизация компонентов; запайка ампул, обкатка флаконов и картриджей; стерилизация и проверка герметичности).

Снижение риска сосредоточивается на процессах снижения и предупреждая возникновения риска, источников происхождения, когда риск превышает номинальный приемлемый уровень. Снижение риска может включать меры отклонения подлинности вреда. Выводы по существу относительного снижения риска могут приводить к выявлению потенциальных угроз и новых скрытых рисков.

**Ключевые слова:** фармацевтическое производство, парентеральные препараты, инновационное управление, управление проектами развития, надлежащая производственная практика.

**Introduction.** In the conditions of introduction of the proper practice of production of medicinal products at pharmaceutical enterprises in Ukraine, it is necessary to develop effective measures of projects management for creation of favourable conditions for modernisation of pharmaceutical production, innovative management and management of development projects.

Optimization of pharmaceutical production of injection preparations and modernisation of injection areas is being carried out in accordance with the standards of GMP. Project management includes aseptic and sterile production, beginning from washing, sterilization of materials, by next aseptic production, completing eventual sterilization of pharmaceutical product, or sterile filtration, overflow and packing in aseptic terms, also plugs possibility of aseptic production of parenteral medical forms in vials and cartridges.

Over the past 10 years, the development of biotechnological methods allowed to create and implement new analogues of human insulin in curative practice, that possess additional therapeutic advantages at maintenance of valuable hypoglycemia activity. The examples of such introductions are analogues of insulin of urgent (LISPRO and ASPART) and prolonged (GLARGIN, DETEMIR) action.

The process of obtaining of insulin and its analogues in bacterial expression systems conventionally can be divided into the next stages: fermentation (growing of stamm-producent in a fermenter); separation of biomasses and disintegration of cellular suspension with the selection of bodies of including; selection and cleaning of recombinant proteins; enzymolysis of recombinant proteins; chromatography cleaning of insulin or its analogues; obtaining of crystalline insulin or its analogues.

Pharmaceutical preparations that are not accessible for thermal sterilization (sterilized by other methods: chemical, filtration, radiation), in particular bioorganic preparations, recombinant proteins are prepared in aseptic condition with further use of innovative methodologies: chromatography division, application of the special chromatography columns. The newest achievements of improvement of technological processes of receipt of parenteral preparations are considered in scientific reviews [1; 2].

Analysing the results of Aseptic Live Show industrial production of parenteral medicinal products of pharmaceutical industry enterprises specialized in the production of automatic and aseptic packing machines, one should note that the situation has radically changed. It is predefined by contradictions between principles of the old and new pharmaceutical engineering. The new pharmaceutical engineering needs some new technological and non-standard decisions related to reduction of time of disinfection and drying of capacities for parenteral medicinal products.

Sterility means the absence of all viable microorganisms including viruses. At present, a sterility assurance level (SAL) of  $10^{-6}$  is generally accepted for pharmacopoeial sterilization procedures, i.e., the probability of not more than one viable microorganism in an amount of one million sterilised items of the final product. By extrapolating the reduction rates following extreme artificial initial contamination, the theoretical overall performance of the procedure of at least 12 lg increments (overkill conditions) is demanded to verify an SAL of  $10^{-6}$ . By comparison, other recommendations for thermal sterilization procedures demand only evidence that the difference between the initial contamination and the number of test organisms at the end of the process amount to more than six orders of magnitude. However, the practical proof of the required level of

sterility assurance of  $10^{-6}$  is not possible. Moreover, the attainability of this condition is fundamentally dubious, at least in non-thermal procedures. Thus, the question is discussed whether the undifferentiated adherence to the concept of sterility assurance on the basis of a single SAL of  $10^{-6}$  corresponds with the safety requirements in terms of patient or user safety, costs and energy efficiency. Therefore, in terms of practical considerations, a concept of tiered SALs is recommended, analogous to the comparable and well-established categorization into “High-level disinfection”, “Intermediate-level disinfection” and “Low-level disinfection”. The determination of such tiered SALs is geared both to the intended application of the sterilized goods, as well as to the characteristics of the products and the corresponding treatment options [ 3; 4; 5; 6].

In the case of aseptic preparation, filling and production procedures, a mean contamination probability of  $10^{-3}$  is assumed. In automated processes, lower contamination rates can be realized. In the case of the production of re-usable medical devices, a reduction of at least 2 lg increments can be achieved through prior cleaning in validated cleaning and disinfecting devices. By chemical disinfection, a further reduction of  $\geq 5$  lg increments is achieved. In the case of sterilized surgical instruments, an additional concern is that they lie opened in the contaminated air for the duration of the operation, at least in conventionally ventilated operating theaters. Finally, the amount of pathogens necessary to cause an infection must be considered. By logical consideration of all aspects, it seems possible to partially reduce sterility assurance levels without any loss of safety. Proceeding from this, we would like to make the following suggestions for tiered SAL values, adjusted according to the respective sterilization task: SAL  $10^{-6}$  for heat-resistant pharmaceutical preparations (parenterals), suggested term: “Pharmaceutical sterilization”; SAL  $10^{-4}$  for heat-resistant medical devices, suggested term: “High-level sterilization”; SAL  $10^{-3}$  for heat-sensitive re-usable medical devices, under the precondition of a validated cleaning efficacy of  $>4$  lg increments, suggested term: “Low-level sterilization” [6].

**Methods.** Planning, design of technological process, imitation design taking into account provocative terms, analysis of the systems and estimation of risks of pharmaceutical production.

#### Results and discussions.

The features of processes and operations of pharmaceutical production of hi-tech parenteral preparations include planning, architectural and air-technical decisions for the clean facilities of productive area, that provide the class of cleanness (B, C, D), elements of asepsis.

Imitation of the process of production of insulins in cartridges with the use of growth media of TSB on an injection area №1 on one model series of production of insulins, on the example of preparation of Farmasuline H solution for injections 100 ME/ml for 3 mls in a cartridge, takes into account the features of production of this pharmaceutical product. Validation test of aseptic process of filling of cartridges is based on realization of planning researches – the simulation of aseptic process with the use of the growth media (periodicity of 6 + 1 months), pre-arranged by protocol of 01-04-AAA- of MFTP – 2.0 on an injection area №1. The aim of validation tests is in receiving of convincing results, that in high degree will confirm the authenticity, that process of preparing, filtration, filling, capping of cartridges is provided by the necessary level of sterility of product in accordance with the requirements of ST-N Ministry of health care of Ukraine 42-4.0:2011 Medicinal products.GMP.

The algorithm of validation tests of the process of aseptic filling of cartridges includes testing of such stages: preparation of shop floors (01-04 – MFTP – 1); preparation of equipment (01-04 – MFTP – 2); preparation of raw material and materials (01-04 – MFTP – 3); preparation of solution (01-04 – MFTP – 4); filtration of coregent (01-04 – MFTP – 4.1); filtration of solution (01-04 – MFTP – 5); filling and capping of cartridges (01-04 – MFTP – 6); filling and rolling of cartridges, implementation of aseptic manipulations (01-04 – MFTP – 7); checking of cartridges for impermeability (01-04 – MFTP – 8); visual inspection and sorting of gap-filling cartridges (01-04 – MFTP – 9); the microbiological monitoring during a technological process (01-04 – MFTP – 10); incubation of gap-filling standards (01-04 – MFTP – 11); inspection of cartridges (01-04 – MFTP – 12); verification of heighting properties of nourishing media (01-04 – MFTP – 13).

Quality and risk management includes the systematic processes, intended for co-ordination, facilitation and perfection of scientific decisions in relation to risks. For realization of quality and risk management of the pharmaceutical production of hi-tech parenteral preparations on the new area constructed in accordance with introduction of the authorial project the "Universal integrated model of organization of pharmaceutical production of parenteral preparations"© there should be conducted the following: determination of the problem related to the risk, relevant suppositions identifying risk possibility; collection of information on a potential danger; setting of leader and determination of necessary resources. Draft chart of control of the pre-

arranged results in accordance with made decision for the process of risk management is drafted below.

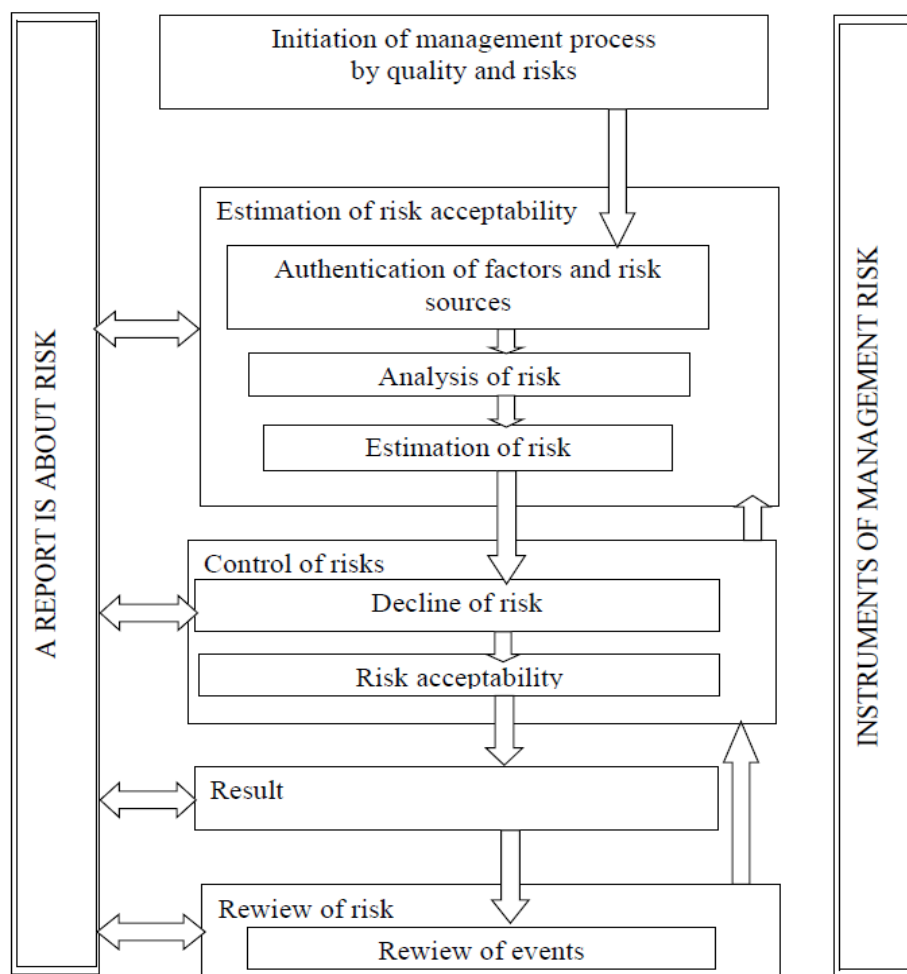
The risk-management of aseptic production comes true in accordance with the ISO standard [7].

The risk estimation includes authentication of dangers; analysis and determination of risk size, related to the dangers. The estimation of risks of quality is begun with determination of essence of problem of quality [7; 8].

Discipline in realization effective risk management of aseptic production is regulator documents WHO, FDA, EMEA [8; 9; 10].

Normative documentation for parenteral preparations on the area of production: apparatus chart (PID); analytical and normative documentation (AND); specification of raw material and critical auxiliary materials for preparations on the area of production "Production of liquid medicinal facilities in vials and cartridges" (S); Technical Conception of Project (URS).

The formalized estimation of risks is conducted in accordance with the following chart (picture 1) :



Picture 1. Chart of formalized estimation of risks.

Risk control of pharmaceutical production of hi-tech parenteral preparations on a new area is performed on the following stages: preparation of raw material, preparation of areas and equipment; process of preparation of solution (stage of preparation of solution, stage of sterile filtration; filling in vials, ampoules and cartridges; washing of vials, ampoules and cartridges, preparation of materials for stoppering, sterilization of components; ampoule sealing, capping of vials and cartridges; sterilization and checking for impermeability).

Coming from mark reasons and degree of criticism of risks, methods of their minimization will be invented, so as methods of estimation of efficiency of the chosen measures. Therefore, exactly the estimation of risks allows working out the detailed plan of preparation to the test by nourishing media as a finishing chord of start of aseptic production.

#### Conclusion.

A perspective direction of researches of further development of the pharmaceutical industry and biotechnologies includes the development and industrial

introduction of preparations of the prolonged action insulin based on the universal integrated model of cycle of pharmaceutical production of parenteral preparations according to ICH.

Control of risk includes making decision with the aim of reducing to the acceptable level or acceptance of risk. Efforts given for risk control should be proportional to the risk value. Risk control determines the following: a risk which level is acceptable; what measures should be accepted for the declining of risk; what corresponding balance of risks and resources should be; whether there are new risks by the result of the controlled and identified risks of technological process.

Risk reduction focuses on the processes of reducing and preventing the emergence of risk, sources of origin, when the risk exceeds the rated acceptable level. Risk reduction may include measures of deviation of authenticity harm. The findings on the merits of the relative risk reduction could lead to the identification of potential threats and new hidden risks. Introduction of measures in relation to the risk reduction can lead to the exposure of potential threats and new hidden risks. Thus can be necessary to repeat estimation of risks for authentication of any changes of risk after application of risk reduction measures.

### References

1. A Review on parenteral production technology / B. Venkateswara Reddy, B. Rasmitha Reddy, K. Navaneetha, V.Sampath Kumar // *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences ( IJPBS)*. 2013. Volume 3. Issue 1. P. 596-610.
2. Lippincott K. Williams. Remington, the Science & practice of pharmacy, Parenteral Preparation, 20th ed., volume-I, Philadelphia: ISE publication; 2000. 804 p.
3. Bliem R, Nowak W.G. Inaktivierung von Mikroorganismen durch Sterilisation, Desinfektion oder Pasteurisierung. *Pharm Ind.* 2004. 66. Pp. 470-477.
4. Bliem R.F., Nowak G.W. Assessment of the Inaccuracy Inherent in the Exponential Model of Sterilization. *Pharm Ind.* 2004. 66. Pp. 780–785.
5. Decision trees for the selection of sterilization methods URL: (CPMP/QWP/054/98) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guide\\_line/2009/09/WC500003520.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guide_line/2009/09/WC500003520.pdf) (date of access: 20.05.2016).
6. Thomas von Woedtke, Axel Kramer. The limits of sterility assurance. *Die Grenzen der Sterilisationssicherheit.*// *GMS Krankenhhyg Interdiszip.* 2008. 3(3). Doc19. Published online 2008 Sep 3.
7. ISO 13408-1:1998 Aseptic processing of health care products – Part 1: General requirements.
8. Risk-MaPP: Manging the risk of cross contamination. Stephanie Wilkins at PharmaConsult US, Innovations in Pharmaceutical Technonology, EMA

Statement on status of revision of Chapter 5 of the GMP guide concerning "dedicated facilities", London. 9 January 2008. Doc. Ref. EMEA/INS/GMP/14529/2008 (date of access: 20.05.2016).

9. FDA and Pharmaceutical Manufacturing Research Projects / Jeffrey T. Macher, Jackson A. Nickerson and all. URL: <http://apps.olin.wustl.edu/faculty/nickerson/results> (date of access: 20.05.2016).

10. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh Report. Geneva, World Health Organization, 2003. (WHO Technical Report Series № 908). Annex 7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals. P. 99-112.

### Список литературы

1. A Review on parenteral production technology / B. Venkateswara Reddy, B. Rasmitha Reddy, K. Navaneetha, V.Sampath Kumar // *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences ( IJPBS)*. 2013. Volume 3. Issue 1. P.596-610.
2. Lippincott K. Williams. Remington, the Science & practice of pharmacy, Parenteral Preparation, 20th ed., volume-I, Philadelphia: ISE publication; 2000. 804 p.
3. Bliem R, Nowak W.G. Inaktivierung von Mikroorganismen durch Sterilisation, Desinfektion oder Pasteurisierung. *Pharm Ind.* 2004. 66. Pp. 470-477.
4. Bliem R.F., Nowak G.W. Assessment of the Inaccuracy Inherent in the Exponential Model of Sterilization. *Pharm Ind.* 2004. 66. Pp. 780–785.
5. Decision trees for the selection of sterilization methods URL: (CPMP/QWP/054/98) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guide\\_line/2009/09/WC500003520.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guide_line/2009/09/WC500003520.pdf) (date of access: 20.05.2016).
6. Thomas von Woedtke, Axel Kramer. The limits of sterility assurance. *Die Grenzen der Sterilisationssicherheit.*// *GMS Krankenhhyg Interdiszip.* 2008. 3(3). Doc19. Published online 2008 Sep 3.
7. ISO 13408-1:1998 Aseptic processing of health care products – Part 1: General requirements.
8. Risk-MaPP: Manging the risk of cross contamination. Stephanie Wilkins at PharmaConsult US, Innovations in Pharmaceutical Technonology, EMA Statement on status of revision of Chapter 5 of the GMP guide concerning "dedicated facilities", London. 9 January 2008. Doc. Ref. EMEA/INS/GMP/14529/2008 (date of access: 20.05.2016)
9. FDA and Pharmaceutical Manufacturing Research Projects / Jeffrey T. Macher, Jackson A. Nickerson and all. URL: <http://apps.olin.wustl.edu/faculty/nickerson/results> (date of access: 20.05.2016).
10. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh Report. Geneva, World Health Organization, 2003. (WHO Technical Report Series № 908). Annex 7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals. P. 99-112.

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ  
PHARMACEUTICAL SCIENCES**

УДК 614.27.007

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-3-28-33

**Белоусов Е.А.<sup>1</sup>,  
Белюсова О.В.<sup>2</sup>,  
Бевз И.А.<sup>3</sup>,  
Белоусов П.Е.<sup>4</sup>****СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ ПАЦИЕНТОВ,  
СТРАДАЮЩИХ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ВЕН НИЖНИХ  
КОНЕЧНОСТЕЙ И ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

- 1) кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации, Медицинский институт, НИУ «БелГУ» ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия, E-mail: belousov\_e@bsu.edu.ru
- 2) кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации, Медицинский институт, НИУ «БелГУ» ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия, E-mail: belousova\_e@bsu.edu.ru
- 3) студентка 5 курса фармацевтического факультета
- 4) врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии ГАУЗ «БООБ №1», Государственного автономного учреждения здравоохранения «Брянская областная больница №1», пр. Станке Димитрова, 86, г. Брянск 241028, Россия, E-mail: St.Pasha031@mail.ru

**Аннотация:** Варикозная болезнь вен нижних конечностей (ВБВНК) известна человечеству с древних времен. Несмотря на многовековую историю, проблемы эпидемиологии, профилактики, диагностики и лечения ВБВНК остаются актуальными и в наше время. По оценкам специалистов, в России тяжелыми формами варикозной болезни страдают около тридцати миллионов человек. В развитых странах этим заболеванием затронуто до пятидесяти процентов населения. В последнее десятилетие отмечено не только увеличение числа пациентов, страдающих ВБВНК, но и рост патологии вен среди лиц молодого возраста. В статье представлен набор медико-социальных характеристик пациентов отделения сосудистой хирургии, страдающих варикозной болезнью вен нижних конечностей, также изучен статус посетителя аптечной сети «Аптечный дом» города Белгорода. Исследование проводилось на базе ГАУЗ «Брянская областная больница № 1». Инструментарием для исследования послужила специально разработанная анкета для 124 пациентов данного отделения и 348 посетителей аптек, состоящая из вопросов, направленных на составление медико-социального профиля больных и потребителей лекарственных средств, применяемых для лечения ВБВНК. В статье представлены результаты сравнительного анализа социально-демографических характеристик пациентов, страдающих варикозной болезнью вен нижних конечностей в стационаре и потребителей лекарственных средств в аптечной организации.

**Ключевые слова:** медико-социальные параметры, варикозная болезнь вен нижних конечностей, состояние здоровья, самолечение, профилактика, физическая активность.

**Belousov Ye.A.<sup>1</sup>,  
Belousova O.V.<sup>2</sup>,  
Bevz I.A.<sup>3</sup>,  
Belousov P.E.<sup>4</sup>****COMPARATIVE ANALYSIS OF PARAMETERS OF PATIENTS  
SUFFERING FROM VARICOSE VEINS OF THE LOWER EXTREMITIES  
AND OF CONSUMERS OF MEDICINAL PRODUCTS**

- 1) PhD in Pharmaceutical Sciences, Senior Lecturer, Department of Management and Economics, Medical Institute Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia, E-mail: belousov\_e@bsu.edu.ru
- 2) PhD in Pharmaceutical Sciences, Assistant Professor, Department of Management and Economics, Medical Institute Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia, E-mail: belousova\_e@bsu.edu.ru
- 3) 5th Year Student, Pharmaceutical Faculty, Medical Institute Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
- 4) Doctor, Cardio-vascular Surgeon, Department of Vascular Surgery of the State Autonomous Health Care Institution "Bryansk Regional Hospital №1", e-mail: St.Pasha031@mail.ru

**Abstract.** Varicose veins of the lower limbs (VVLL) known to mankind since ancient times. Despite a long history, the problems of epidemiology, prevention, diagnosis and treatment VVLL remain relevant in our time. According to experts, in Russia severe forms of varicose disease affects about thirty million people. In developed countries, the disease affected up to fifty percent of the population. In the last decade is marked not only an increase in the number of patients suffering VVLL, and an increase in venous pathology among young adults. The article presents a set of medico-social characteristics of patients of the Department of vascular surgery, suffering from varicose veins of the lower extremities, also explored the visitor status of the pharmacies of “Aptechniy Dom” LLC, Belgorod. The research was conducted on the basis of Regional Hospital №1, Bryansk. Instruments for the study included a specifically designed questionnaire to 124 patients of this office and 348 visitors of pharmacies, consisting of questions aimed at drawing up medico-social profile of patients and consumers of medicines used to treat VVLL. The article presents the results of a comparative analysis of the socio-demographic characteristics of the patients suffering from varicose veins of the lower limbs in hospital and consumers of medicines in the pharmacy organizations.

**Keywords:** socio-demographic profile; varicose veins of the lower extremities; health status; self-treatment; prophylaxis; physical activity.

**Введение.** По данным Международного союза флебологов и российских эпидемиологических исследований, варикозная болезнь вен нижних конечностей является одним из самых распространенных заболеваний. У 10-12% пациентов осложнения заболевания вызывают временную утрату трудоспособности, а у 1-3% ежегодно отмечается стойкая потеря трудоспособности, приводящая к инвалидизации лиц наиболее трудоспособного возраста [2, 5].

Среди населения экономически развитых стран Европы и Северной Америки, варикозная болезнь встречается у 30-40% взрослого населения [12].

Исследования, проведенные в Сан Диего, свидетельствуют о частом поражении данной патологией европейцев по сравнению с темнокожими выходцами из Азии [7].

Варикозная болезнь вен нижних конечностей (ВБВНК) представляет собой нестабильное патологическое состояние, характеризующееся застоем или извращением кровотока в венозной системе нижних конечностей. Это полиэтиологическое поражение всего организма с вовлечением в патологический процесс не только венозной, но и артериальной, лимфатической систем, а также микроциркуляторного русла. У пациентов постепенно развивается характерный комплекс симптомов, включающий ряд субъективных и объективных признаков, среди которых наиболее тяжелыми являются трофические расстройства [4].

Патологические изменения микроциркуляции и тканевого метаболизма способствуют снижению сократительной способности икроножных мышц и эффективности их работы с последующим резким

нарушением эвакуаторной функции. Развивающиеся в мышцах ног дистрофические и атрофические изменения значительно ухудшают течение заболевания, приводя к необратимым анатомическим и физиологическим изменениям. Поэтому функциональная картина двигательных и статодинамических нарушений у пациентов с ВБВНК, их влияние на прогрессирование заболевания нуждаются в углубленном изучении [3].

Предрасполагающие факторы риска ВБ носят врожденный характер, они, как правило, не подлежат коррекции, и являются тем фоном, на котором при определенных условиях развивается варикозная трансформация. Среди них следует выделить конституционные (анатомические) факторы или наследственные особенности строения соединительной ткани стенки вен [10, 15, 11].

Результаты проведенных исследований европейских ученых показали, что наследственность, как фактор риска развития ВБ, выявлена у 38% обследованных по материнской линии, 8% – по отцовской и 6% – по обоим родителям [16].

Одним из основных контраргументов наличия генетической предрасположенности служит различная частота возникновения ВБ у этнических африканцев и их соплеменников, эмигрировавших в США и страны Западной Европы. При этом по сравнению с оседлыми соплеменниками, частота ВБ, у которых не превышает 0,5%, у эмигрантов отмечается достоверный прирост заболеваемости 10-20%. В связи с этим очевиден вывод о превалировании в патогенезе ВБ факторов окружающей среды, особенностей образа жизни и питания [6, 9, 8].

Клиническая картина ВРВНК чрезвычайно многообразна и обуславливает возникновение широкого спектра жалоб: от изолированного ощущения тяжести в ногах или появления косметических дефектов на ноге в виде сетчатого сосудистого рисунка до стойкого отека конечностей с гиперпигментацией кожи и образованием трофических язв, сопровождающихся стойким болевым синдромом [14].

У большинства пациентов на фоне быстрой утомляемости ног, появлении в них чувства тяжести, кожного зуда, жара появляются флебэктазы, являющиеся косметическими дефектами, которые наиболее часто возникают по наружной поверхности бедра, голени, особенно в зоне медиальной лодыжки. Наиболее характерным признаком ВВ является появление на нижних конечностях специфических изменений подкожных вен в виде выбухания, извитости отдельных участков, появление характерных узлов – «вариксов» [13].

**Цель исследования:** сравнительный анализ медико – социальных характеристик пациентов, страдающих ВВВНК и потребителей лекарственных средств (ЛС) для лечения данной патологии [1].

**Объектами исследования.**

Объекты: 124 анкет пациентов, проходивших лечение в отделении сосудистой хирургии на базе ГАУЗ «Брянской областной больницы №1» с января по октябрь 2015 года, анкеты 348 посетителей 5 аптек аптечной сети «Аптечный дом» г. Белгорода находящихся по адресу: проспект Богдана Хмельницкого, 103; Белгородского Полка, 33; Конева 1а; Народный бульвар, 101; Спортивная 8.

**Методы исследования:** социологический (анкетирование), графический, сравнения, ранжирования.

Анкетирование проводилось в форме устного анонимного опроса. Инструментарием послужила специально разработанная анкета, состоящая из вопросов, направленных как на составление медико-социального профиля больных, так и на изучение качества оказываемой лекарственной помощи. В анкету включены вопросы разных типов: открытые и закрытые.

Проведен статистический анализ полученных данных, включающих в себя изучение контингента по возрасту и полу, по социальному статусу, по материальному положению.

В ходе анализа установлено, что современной больной, страдающий ВВВНК – это преимущественно женщина (72%), традиционно потребителями ЛС для лечения ВВВНК являются

женщины (87%). Возрастной состав пациентов с ВВВНК характеризовался преобладанием лиц в возрасте от 46 до 55 лет (37%), тогда как возраст посетителей аптек от 36 до 45 лет. Проведенный анализ свидетельствует об омоложении патологии вен нижних конечностей.

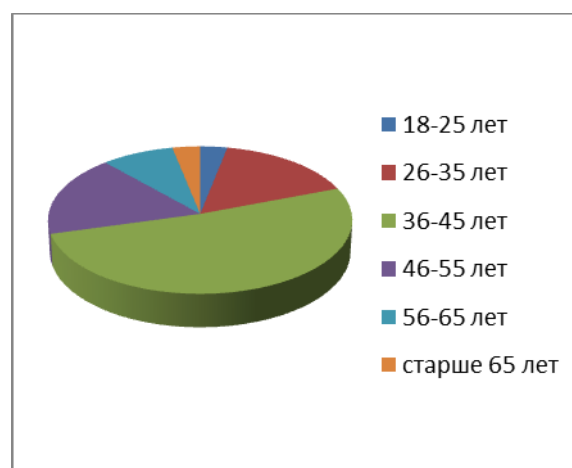
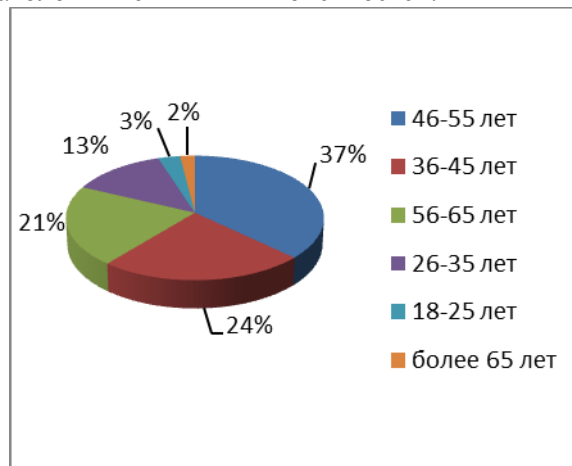


Рис. 1. Возрастной состав пациентов и потребителей ЛС, %

Fig. 1. Age composition of patients and consumers of drugs, %

Результаты анкетирования показали, что проживают в сельской местности (69,5%) респондентов, в городских условиях (30,5%). Имеет высшее образование около 46,3% респондентов, среди посетителей аптек – 72%, среднее специальное образование – 50,7%, посетители аптек – 16%, среднее – 3% и посетители – 12%. По социальному статусу служащие (36%), рабочие (23,9%) пенсионеры (33,2%), безработные (3,9%), студенты (3%). Тогда как среди потребителей ЛП для лечения ВВВНК служащие составили 15%, пенсионеры – 20%, работающие – 47%, безработные – 12% от общего числа опрошенных.

Оценивая свое материальное положение, пациенты с ВВВНК указали, что их материальное

положение среднее (59,1%), хорошее (22,5%), плохое (13,2%), очень плохое (5,2%). При этом указывали свой ежемесячный доход на одного члена семьи менее 2-х прожиточных минимумов более 25% респондентов. При анализе анкет установлено, что на одного члена семьи посетителей аптек приходится чуть более 2-х минимальных прожиточных минимумов (42%) (рис. 2).

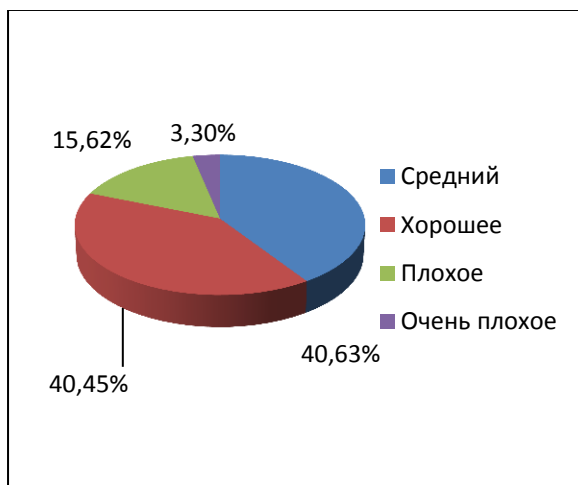
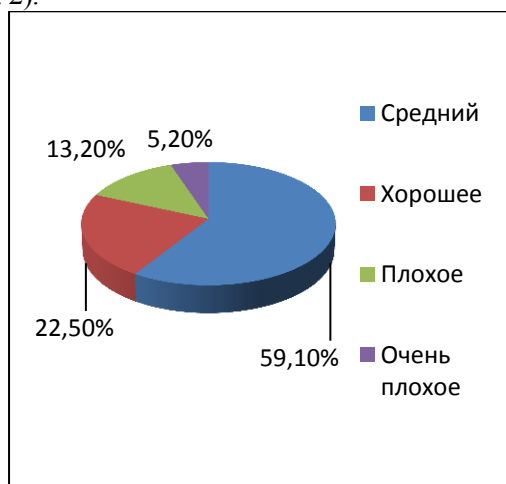


Рис. 2. Оценка своего материального положения пациентов с ВБВНК и потребителей ЛС, %  
Fig. 2. Their financial situation of patients with VVLL and consumers of drugs, %

Социологическое исследование показало, что посещают врача при необходимости – 97% респондентов. Два раза в год посещают лечебное учреждение 2% пациентов, при этом относятся положительно к самопомощи (самолечению)-79,2%, отрицательно относятся к самолечению-20,8%, субъективно оценивает свое здоровье как удовлетворительное (79%), как хорошее (13%),

плохое (8%), большинство опрошенных (74,5%) оценили свою физическую активность, как плохую. Таким образом, можно рекомендовать для профилактики варикозной болезни физическую активность при любом возможном случае, без чрезмерного утомления, чередование длительной статической нагрузки с динамической. Посетители аптечной сети врача посещают редко, менее 1 раз в год (56%). Однако почти у половины потребителей имеются хронические заболевания (60%), в том числе заболевания пищеварительной системы (54,3%). Так, профилактика запоров путем нормализации диеты с повышенным содержанием продуктов, богатых растительной клетчаткой может являться одной из рекомендаций для профилактики ВБВНК. Более 33% респондентов не обследовались совсем, что в полной мере относится к посетителям аптек.

В ходе анализа установлено, что постоянно находятся в сидячем положении или стоят (44% и 43% соответственно), причем потребители ЛС в основном сидят на работе (54%). Выяснено, что имеют вредные привычки 77% пациентов и 82,5% потребителей ЛС. Избыточный вес имеют 67,8% посетителей аптечной организации, что может являться одной из причин возникновения ВБВНК.

Установлено, что имеют давность варикозной болезни (ВБ) более 10 лет – 52,4% респондентов, от 5 до 10 лет – 28,3% опрошенных, от 1 года до 5 лет – 19,3%. Таким образом, более 80% пациентов поступают в отделение сосудистой хирургии с большой давностью ВБ.

Анализ показал, что потребители ЛП знают о варикозной болезни вен (89%), имеются признаки ВБВНК у 67% опрошенных, но при этом к врачу обращаются только 24% респондентов, идут за советом к провизору- 53%, черпают информацию из интернета- 18% респондентов.

По итогам проведенного исследования составлено сравнительное медико-социальное досье пациентов отделения сосудистой хирургии Государственного автономного учреждения здравоохранения «Брянская областная больница №1» и потребителей лекарственных средств аптечной сети «Аптечный дом» города Белгорода (таблица).



**Сравнительное медико-социальное досье пациентов и потребителей, страдающих ВБВНК**

Таблица

**Comparative medico-social profile of patients and consumers who are VVLL**

Table

Признак	Градация признака	Доля посетителей аптек, %	Градация признака	Доля пациентов, %
Пол	Женский	87,0	Женский	72
Возраст	36-45	52,0	46-55	37,0
Образование	Высшее	72,0	Высшее	46,3
Социальное положение	Работающая	46,89	Работающая	59,9
Семейное положение	Состоит в браке	68,1	Состоит в браке	64,8
Состав семьи	Три человека	51,9		
Оценка собственного здоровья	Удовлетворительное	48,63	Удовлетворительное	79
Нахождение в статичном положении на работе	Постоянно стоят или сидят	44,0	Постоянно стоят или сидят	43,0
Наличие вредных привычек	Имеются (переедание, курение, принятие спиртных напитков)	77,0	Имеются (переедание, курение, принятие спиртных напитков)	82,5
Давность заболевания	До 10 лет	66,3	Более 10 лет	52,4
Посещение врача	Менее 1 раза в год	56,0	Менее 2 раз в год	97,0
Посещение аптечной организации	Два раза в неделю	53,12	Чаше 2 раз в неделю	78,4
Доход на 1 члена семьи	До 10 тысяч рублей	43,75	Более 10-ти тысяч рублей	59,1
Возможность потратить на ЛС	5% от общего дохода	47,0	5% от общего дохода	38

Варикозная болезнь нижних конечностей – это полиэтиологическое заболевание, в развитии которого значительную роль играет генетическая предрасположенность, гормональные влияния (беременность, прием эстрогенов), половая принадлежность (женщины болеют чаще), трудовая деятельность (работа в положении стоя, тяжелые физические нагрузки). Исследование подтвердило – ВБВНК болеют в основном женщины до 87%, причем трудоспособного возраста более 52%, а значит вполне платежеспособного, что дает возможность аптечным работникам расширять ассортимент не только лекарственных средств для лечения варикозной болезни, но и средств для профилактики данного заболевания (например, компрессионного трикотажа), также как организации здравоохранения вести пропаганду здорового образа жизни. Так, около 68% респондентов имеют избыточный вес, что

усугубляет течение заболевания и затрудняет лечение ВБВНК. Оценили свою физическую активность как плохую более 74,5% опрошенных, а ведь пагубное действие гиподинамии доказано многочисленными отечественными и зарубежными исследованиями. Более 60% респондентов имеют хронические заболевания, в том числе заболевания пищеварительной системы 54,3%. Рекомендация посещения врача должна стать одной из основных направлений фармацевтического сопровождения посетителей аптечного учреждения.

Таким образом, в результате проведенного социологического исследования выделен целевой сегмент реальных потребителей, что позволяет оптимизировать ассортиментную политику фармацевтических организаций и улучшить лекарственное обеспечение населения.

### Список литературы

1. Белоусова О.В. Медико-социальное досье пациентов отделения сосудистой хирургии, страдающих варикозной болезнью вен нижних конечностей // Молодой учёный. 2016. №2(106). С. 327-329.
2. Золотухин И.А. Алгоритм лечения хронической венозной недостаточности нижних конечностей. // Consillium–medicum. 2005. №6. Том 07. С. 509-510.
3. Медтехлит. Москва, 2014. Режим доступа URL: <http://www.med.tehlit.ru/> (дата обращения 23.12.2015).
4. Московская академия. Москва, 2014. Режим доступа: URL <http://www.academia-Moscow.ru> (дата обращения 23.12.2015).
5. Юрьев В.К., Куценко Г.И. / Общественное здоровье и здравоохранение. С.-П., 2000. С. 69-89.
6. Brand F.N. The epidemiology of varicose veins: the Framingham study. Am. J. Prev. Med. 1988.Vol. 4: 99-101.
7. Criqui, M.H., Kaplan R.M., Denenberg J.O. Quality of life in patients with chronic venous disease: San Diego population study. Journal of Vascular Surgery. 2003. Vol. 37. №5: 1047-1053.
8. Dalsing M.C. Maturation of the treatment of the refluxing great saphenous vein: the role of open surgery. International Angiology. 2007. Vol. 26. №2: 21.
9. Evans C.J., Fowkes F.G., Ruckley C.V., Lee A.J. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. J. Epidemiol. Community Health. 1999. Vol. 53. №3: 149-153.
10. Janowski K., Sopiński M., Topol M. Changes in the wall of the great saphenous vein at consecutive stages in patients suffering from chronic vein disease of the lower limbs. Folia Morphol. (Warsz). 2007. Vol. 66. №3: 185-189.
11. Krysa J, Jones G.T., van Rij A.M. Evidence for a genetic role in varicose veins and chronic venous insufficiency. Phlebology. 2012. Vol. 27. №7: 329-335.
12. Labropoulos N., Leon L., Kwon S. Study of the venous reflux progression / N. Labropoulos. Journal of Vascular Surgery. 2005. Vol.41. №2: 291-295.
13. Mahmoud A., Wali M.A., Refaat A. Intimal changes in varicose veins: an ultrastructural study. Journal of Smooth Muscle Research. 2002. Vol. 38. №3: 63.
14. Pannier F., Meissner M.H., Gloviczki P. Primary chronic venous disorders. Journal of Vascular Surgery. 2007. Vol. 46. Supp.1: 54-67.
15. Sansilvestri – Morel P., Rupin A., Jaisson S. Synthesis of collagen is dysregulated in cultured fibroblasts derived from skin of subjects with varicose veins as it is in venous smooth muscle cells. Circulation. 2002. Vol. 106. №4: 479-483.
16. Schoevaerdts J.C., Staelens I. Programme for detecting chronic venous insufficiency in Belgium. Phlebology. 2007. Vol. 22. №4: 171-178.

Varicose Veins of the Lower Extremities // A young scientist. 2016. №2 (106): 327-329.

2. Zolotukhin I.A. An Algorithm for the Treatment of Chronic Venous Insufficiency of the Lower Extremities // Consillium-medicum. 2005. N6. Vol. 07: 509-510.

3. Medtechlit. Moscow, 2014. URL: <http://www.med.tehlit.ru/> (date of access: December 23, 2015).

4. Moscow Academy. Moscow. 2014. URL: <http://www.academia-Moscow.ru> (date of access: December 23, 2015)

5. Yuriev V.K., Kutsenko G.I. /Public Health and Health Care. S.-P., 2000. Pp. 69-89.

6. Brand F.N. The epidemiology of varicose veins: the Framingham study. Am. J. Prev. Med. 1988.Vol. 4: 99-101.

7. Criqui, M.H., Kaplan R.M., Denenberg J.O. Quality of life in patients with chronic venous disease: San Diego population study. Journal of Vascular Surgery. 2003. Vol. 37. №5: 1047-1053.

8. Dalsing M.C. Maturation of the treatment of the refluxing great saphenous vein: the role of open surgery. International Angiology. 2007. Vol. 26. №2: 21.

9. Evans C.J., Fowkes F.G., Ruckley C.V., Lee A.J. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. J. Epidemiol. Community Health. 1999. Vol. 53. №3: 149-153.

10. Janowski K., Sopiński M., Topol M. Changes in the wall of the great saphenous vein at consecutive stages in patients suffering from chronic vein disease of the lower limbs. Folia Morphol. (Warsz). 2007. Vol. 66. №3: 185-189.

11. Krysa J, Jones G.T., van Rij A.M. Evidence for a genetic role in varicose veins and chronic venous insufficiency. Phlebology. 2012. Vol. 27. №7: 329-335.

12. Labropoulos N., Leon L., Kwon S. Study of the venous reflux progression / N. Labropoulos. Journal of Vascular Surgery. 2005. Vol.41. №2: 291– 295.

13. Mahmoud A., Wali M.A., Refaat A. Intimal changes in varicose veins: an ultrastructural study. Journal of Smooth Muscle Research. 2002. Vol. 38. №3: 63.

14. Pannier F., Meissner M.H., Gloviczki P. Primary chronic venous disorders. Journal of Vascular Surgery. 2007. Vol. 46. Supp.1: 54-67.

15. Sansilvestri – Morel P., Rupin A., Jaisson S. Synthesis of collagen is dysregulated in cultured fibroblasts derived from skin of subjects with varicose veins as it is in venous smooth muscle cells. Circulation. 2002. Vol. 106. №4: 479-483.

16. Schoevaerdts J.C., Staelens I. Programme for detecting chronic venous insufficiency in Belgium. Phlebology. 2007. Vol. 22. №4: 171-178.

### References

1. Belousova O.V. Medico-social Profile of Patients of the Department of Vascular Surgery, Suffering from

УДК 615.254.7

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-3-34-40

**Жилякова Е.Т.<sup>1</sup>,  
Журавлева Е.В.<sup>2</sup>,  
Новикова М.Ю.<sup>3</sup>**

**ОБОСНОВАНИЕ РАЗРАБОТКИ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ  
КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ  
БОЛЕЗНИ**

- 1) заведующая кафедрой фармацевтической технологии, доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия, E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru
- 2) студентка 3 курса фармацевтического факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия, E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru
- 3) доцент кафедры фармацевтической технологии, кандидат фармацевтических наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия, E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

**Аннотация.** Мочекаменная болезнь с давних времен является наиболее распространенным состоянием, характеризующимся образованием конкрементов (камней) в полостях почек и мочевого пузыря. За последние несколько лет количество обращений к врачу по этой причине увеличилось на 25,8% (Аполихин О.И., 2011), что свидетельствует о тенденции увеличения заболеваемости мочекаменной болезнью. Лечение мочекаменной болезни предполагает использование специфических лекарственных препаратов. В этой связи изучение ассортимента лекарственных препаратов зарегистрированных в России, а так же лекарственных препаратов на данный момент не зарегистрированных в России, но имеющих широкое применение при лечении мочекаменной болезни и подагры во всем мире, является актуальным. Целью исследования является обоснование технологии создания комплексного эффективного и безопасного лекарственного препарата для лечения мочекаменной болезни. Методом исследования является контент-анализ, подразумевающий под собой обработку информации с целью выявления или измерения различных фактов и тенденций. В результате исследования установлено, что наиболее востребованные лекарственными препаратами являются Аллопуринол, Адениурик, Дезурик, терапевтический эффект, которых определяется различными механизмами действия, направленный на снижение продукции мочевой кислоты и ее концентрации в крови и моче.

**Ключевые слова:** гиперурикемия; мочекаменная болезнь; подагра.

**Zhilyakova E.T.<sup>1</sup>,  
Zhuravleva E.V.<sup>2</sup>,  
Novikova M.Yu.<sup>3</sup>**

**RATIONALE FOR DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION  
AND TECHNOLOGIES OF A COMPOUND PREPARATION  
FOR THE TREATMENT OF UROLITHIASIS**

- 1) Doctor of Pharmacy, Professor, Head of Department of Pharmaceutical Technology
  - 2) a Third-year Student, Faculty of Pharmacy
  - 3) Associate Professor of Pharmaceutical Technology, PhD in Pharmacy
- Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

**Abstract.** Since ancient times, kidney stone disease has been the most common condition characterized by the formation of calculi (stones) in the cavities of the kidneys and bladder. Over the past few years there was a 25.8% increase in the number of visits of patients with this disease to the doctor (Apolikhin O.I., 2011), indicating that there is a trend of increasing the incidence of urolithiasis. The treatment of urolithiasis involves the use of specific drugs. In this regard, the study of the range of drugs registered in Russia, as well as the drugs which are not currently registered in Russia, but have a broad application in the treatment of kidney stones and gout is important worldwide. The aim of this research is to study a complex technology of creating an effective and safe drug for the treatment of urolithiasis. Content analysis was used as the method of the study, which implies a processing of information in order to detect or measure different facts and trends. The study revealed that the most commonly used drugs are allopurinol, Adenurik, Dezurik, the therapeutic effect of which is determined by different mechanisms of action aimed at reducing the production of uric acid and its concentration in the blood and urine.

**Keywords:** hyperuricaemia; urolithiasis; gout.

**Введение.** В последние годы отмечается тенденция увеличения заболеваемости населения болезнями, связанными с нарушением обмена мочевой кислоты [7], в этой связи необходимость разработки комплексного препарата для лечения мочекаменной болезни является актуальной. В большинстве случаев заболевания связаны с увеличением продукции мочевой кислоты (гиперурикемия). Последствие которой способствует развитию мочекаменной болезни и подагры. Мочекаменная болезнь и подагра – заболевания известные человечеству с древнейших времен. Первое упоминание данных нефропатий принадлежит Гиппократу, который описал их симптоматику, выявил взаимосвязь между привычкой «чрезмерно есть» и усилением сезонных приступов, установил влияние наследственности на развитие этого недуга [8]. Однако первое классическое описание клинической картины подагры было сделано спустя несколько тысячелетий. В 1683 году известный врач, получивший прозвище «английский Гиппократ» дал описание клинической картины подагры, испытавший все муки недуга на собственном опыте. Однако в семнадцатом веке – во времена нового времени до сих пор было ничего не известно об истинных причинах заболевания. Всё изменилось в 1776 году, когда шведский химик Карл Вильгельм Шееле открыл мочевую кислоту, а англичанин Уильям Хайд Воластон обнаружил ее содержание в подагрических узлах (тофусах), что в свою очередь доказывало влияние метаболизма мочевой кислоты на развитие заболевания. С этих пор была открыта новая глава в изучении патологии. Мочевая кислота является конечным продуктом катаболизма пуриновых оснований, локализованного в печени. Катаболизм пуриновых оснований основан на гидролитическом расщеплении пуриновых оснований до гипоксантина и ксантина, которые под действием гипоксантиноксидазы и ксантиноксидазы превращаются в мочевую кислоту, выведение которой осуществляется почками. К повышенной продукции мочевой кислоты могут приводить: избыток пищи богатой пуриновыми основаниями (печень, почки, легкие, мозги, мясо, крепкие мясные бульоны, бобовые, шпинат, салат, кофе, шоколад, алкогольные напитки и т.д), а так же снижение выведения мочевой кислоты вследствие нарушения функции почек [11]. История развития подагры неразрывно связана с историей развития мочекаменной болезни (МКБ). Однако первые упоминания об отложении в почках конкрементов были задолго до первого описания такой болезни как подагра.

Еще семь тысяч лет назад фараоны древнего Египта страдали данной патологией. Упоминания о мочекаменной болезни так же были найдены в трудах античных мыслителей (Цельс). Терапия данного заболевания данного времени была жестокой, так как процедура удаления камней проводилась отнюдь не врачами, а камнесеками. За прошедшие столетия накопилось множество методов выведения конкрементов из почек помимо оперативного вмешательства (литокINETическая терапия, антеградный литолиз, рефлексотерапия), и фармакотерапия стоит не на последнем месте [9]. Однако на сегодняшний день патогенез нефропатий не выяснен до конца, в связи с чем затруднена рациональная фармакотерапевтическая помощь пациентам, страдающим этим недугом.

В норме содержание мочевой кислоты в крови для мужчин 200-430 мкмоль/л, для женщин 140-350 мкмоль/л, но за последние 10 лет гиперурикемия была выявлена у 19,3% населения России, 17% населения Франции, 7% населения Италии, 2-5% населения США [10], [4]. Повышенная продукция мочевой кислоты приводит к повышению её концентрации в крови выше референтных значений. Это приводит к увеличению концентрации мочевой кислоты в моче выше 250-750 мкмоль/день и для мужчин и для женщин [4]. Повышенная концентрация мочевой кислоты в крови и в моче может приводить как к мочекаменной болезни, так и к подагре. Мочекаменная болезнь характеризуется образованием и накоплением камней в почках (нефролитиаз) и мочевом пузыре (уролитиаз), затруднением их выведения и повреждением эпителия мочевого пузыря, паренхимы и лоханок почек. Таким образом, мочекаменная болезнь может привести к воспалению мочевого пузыря и почек, уретриту, циститу, олигурии, анурии, нефрогенной артериальной гипертензии, пиелонефриту, острой и хронической почечной недостаточности, гидронефрозу. В свою очередь подагра характеризуется отложением кристаллов моноурата натрия (натриевая соль мочевой кислоты) в соединительных тканях. Отложение и накопление уратов в соединительных тканях в виде тофусов (крупных скоплений кристаллов солей мочевой кислоты в виде гранул) приводит к развитию локального воспалительного процесса. Подагра может приводить к следующим осложнениям: подагрическому артриту, воспалению мочевого пузыря и почек, мочекаменной болезни, пиелонефриту. Таким образом, подагра может возникать на фоне мочекаменной болезни, так и мочекаменная болезнь может быть осложнением подагры. В этой связи

подагра и мочекаменная болезнь тесно связаны общей причиной и требуют аналогичного медикаментозного лечения и профилактики.

**Целью исследования** является создание комплексного безопасного и эффективного лекарственного препарата, снижающего продукцию мочевой кислоты и способствующего выведению мочевой кислоты для лечения мочекаменной болезни.

**Материалы и методы исследования**

Методом исследования является контент-анализ, подразумевающий под собой обработку информации с целью выявления или измерения различных фактов и тенденций. В качестве

материалов исследования были использованы статистические данные Росстата.

**Результаты исследования и их обсуждение.**

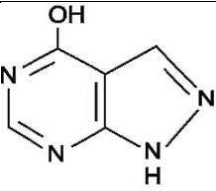
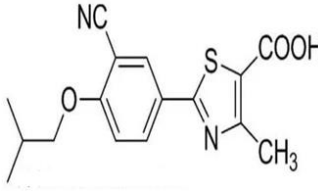
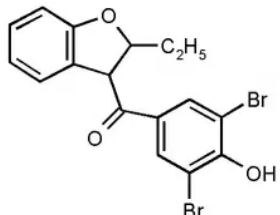
В результате исследования было установлено, что в настоящее время препаратами выбора для снижения продукции и улучшения выведения мочевой кислоты, как при подагре, так и при мочекаменной болезни применяют ингибиторы ксантиноксидазы, ингибиторы реабсорбции мочевой кислоты в проксимальных канальцах нефрона, представленные в таблице 1.

Таблица 1

**Действующие вещества препаратов выбора**

Table 1

**Active ingredients of the drugs of choice**

№	Группа препарата	Действующее вещество	Название препарата	Формула	Способ применения, суточная доза
1	Пуриновый, ингибитор ксантиноксидазы	Аллопуринол	Аллопуринол		После еды, 100 – 900 мг/сут
2	Непуриновый ингибитор ксантиноксидазы	Фебуксостат	Аденурик		Независимо от приема пищи, 80 -120 мг/сут
3	Ингибитор реабсорбции мочевой кислоты	Бензбромарон	Дезурик		Независимо от приема пищи, 100 – 200 мг/сут

В таблице 1 представлены действующие вещества препаратов выбора для лечения и профилактики гиперурикемии.

Аллопуринол – пуриновое основание, конкурентно взаимодействующее с гипоксантиноксидазой превращаясь в активный метаболит оксипуринол, который избирательно ингибирует ксантиноксидазу, вследствие чего образования мочевой кислоты не происходит. Концентрация мочевой кислоты в крови и в моче снижается. Рекомендуется принимать аллопуринол после еды, запивая большим

количеством жидкости в дозировке от 100 мг/сут до 900 мг/сут [13]. Несмотря на свою эффективность аллопуринол в редких случаях может вызывать ряд побочных эффектов таких как приступы подагры, аллергические реакции, повышение температуры тела, кожная сыпь, зуд, эозинофилия, васкулит, почечная недостаточность [13]. Поэтому был создан ингибитор ксантиноксидазы непуринной природы – фебуксостат, относящийся к производным арилтиазола. Фебуксостат представляет собой мощный селективный

ингибитор ксантинооксидазы, рекомендуемый к приему пациентам с непереносимостью аллопуринола. Аналогично аллопуринолу фебуксостат непосредственно действует на обмен мочевой кислоты и снижает её продукцию. Фебуксостат применяется независимо от приема пищи в дозировке от 80 мг/сут до 120 мг/сут [12]. Из побочных эффектов может проявляться приступы подагры, аллергические реакции, нарушение функции печени, диспептические расстройства, головная боль, кожная сыпь [12]. Ингибиторы

ксантинооксидазы не влияют на реабсорбцию мочевой кислоты, поэтому их чаще всего применяют вместе с ингибиторами реабсорбции мочевой кислоты, т.е. с бензбромароном. Бензбромарон ингибирует канальцевую реабсорбцию мочевой кислоты и увеличивает её выведение. Принимают независимо от приема пищи в дозировке от 100 мг/сут до 200 мг/сут [3]. Препарат обладает такими побочными эффектами как аллергические реакции, диарея, усиление подагрических приступов [3].

Таблица 2

**Состав лекарственного препарата Аллопуринол**

Table 2

**Composition of the drug Allopurinol**

Аллопуринол			
№	Наименование вещества	Доля вещества в мг	
		таб. 100 мг	таб. 300 мг
1.	Аллопуринол (активное вещество)	100,0	300,0
2.	Крахмал картофельный	87,69	
3.	Сахароза	20,0	
4.	Желатин пищевой	1,32	12,0
5.	Магния стеарат	1,0	3,0
6.	Кремния диоксид коллоидный безводный		3,0
7.	Натрия карбоксиметилкрахмал (тип А)		20,0
8.	Целлюлоза микрокристаллическая		52,0

Как видно из таблицы 2 лекарственный препарат Аллопуринол выпускают в двух дозировках действующего вещества 100 мг – Аллопуринол (ОАО ОРГАНИКА, Россия), а так же 300 мг – Аллопуринол-Эгис (PLC EGIS Pharmaceuticals, Венгрия) [2, 3]. Препараты отличаются не только количеством действующего вещества, а так же некоторыми вспомогательными веществами. Вспомогательные вещества препарата производителя ОАО Органика: крахмал картофельный 87,69 мг, сахароза 20,0 мг, желатин пищевой

1,32 мг, магния стеарат 1,0 мг [1]. Вспомогательные вещества Аллопуринол-Эгис: желатин пищевой 12,0 мг, магния стеарат 3,0 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 3,0, натрия карбоксиметилкрахмал (тип А) 20,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 52,0 мг. На рисунке 1 и рисунке 2 предоставлены диаграммы, показывающие соотношение активного и вспомогательных веществ в лекарственных препаратах Аллопуринол и Аллопуринол-Эгис соответственно.

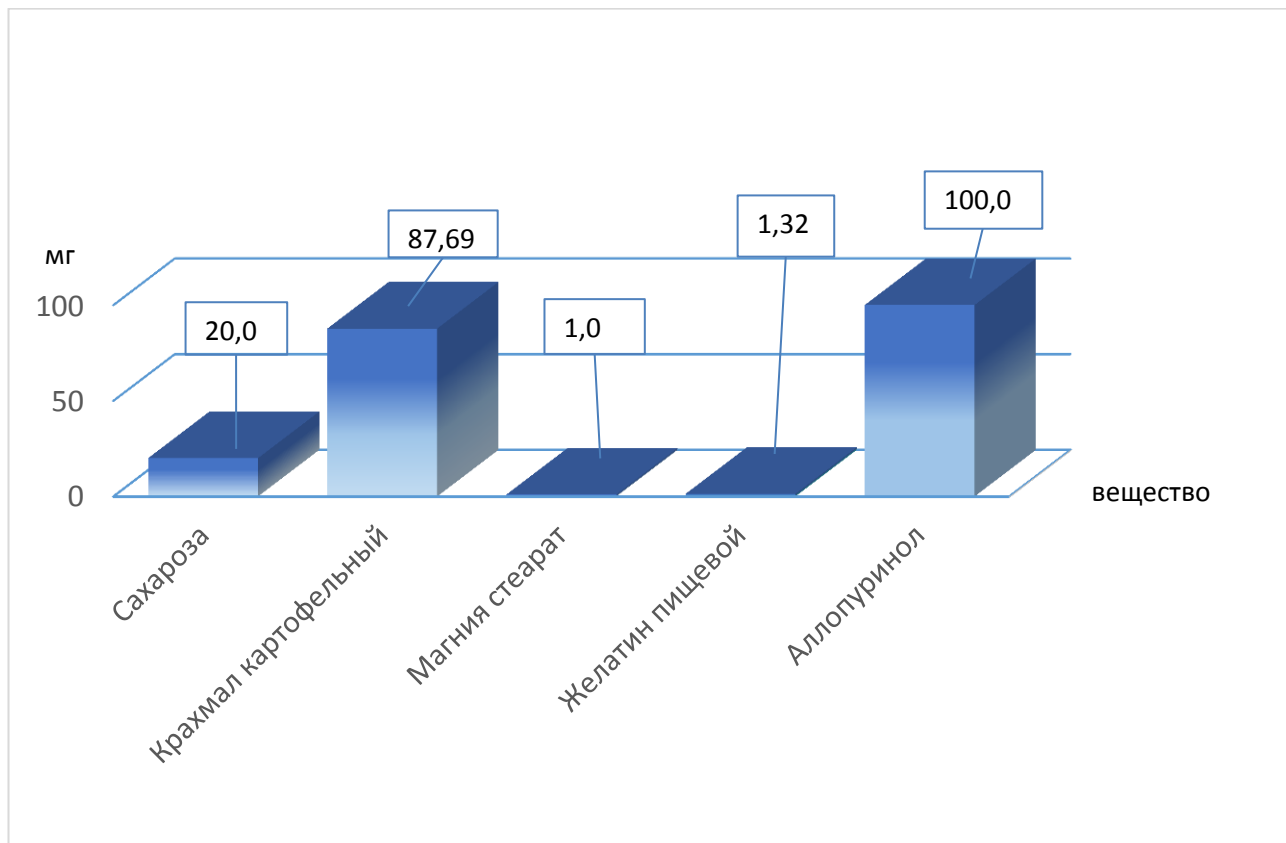


Рис. 1. Диаграмма, показывающая соотношение вспомогательных веществ в препарате Аллопуринол  
Fig. 1. Diagram showing the ratio of additive agents in Allopurinol

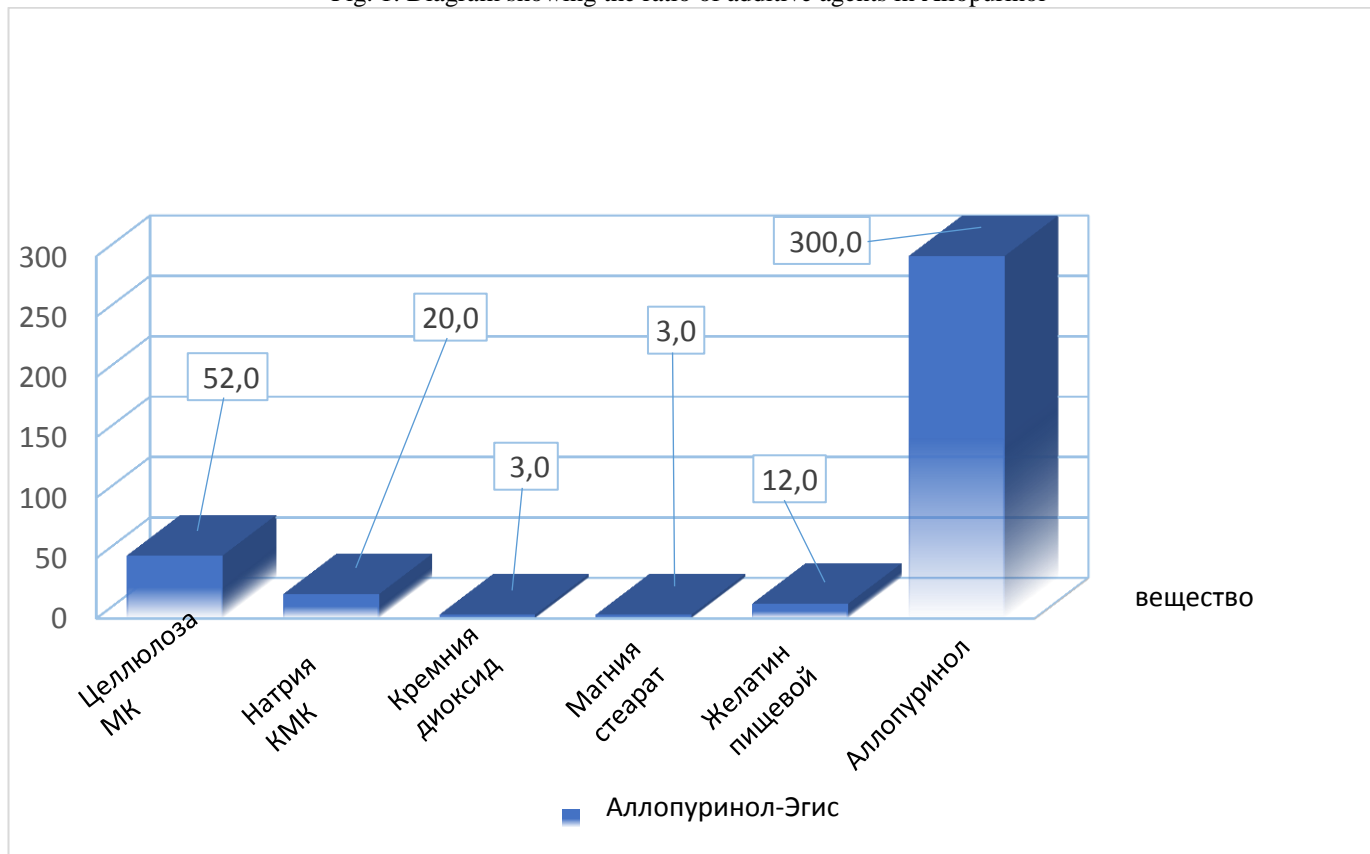


Рис. 2. Диаграмма, показывающая соотношение вспомогательных веществ в препарате Аллопуринол-Эгис  
Fig. 1. Diagram showing the ratio of additive agents in Allopurinol-Egis

Таблица 3

**Состав лекарственного препарата Аденурик**

Table 3

**Composition of the drug Adenurik**

№	Наименование вещества	Доля вещества в мг
Аденурик		
1.	Фебуксостат (действующее вещество)	80 мг
2.	Лактозы моногидрат	76,5 мг
3.	Гидроксипропилцеллюлоза	
4.	Целлюлоза микрокристаллическая	
5.	Натрия кроскармеллоза	
6.	Магния стеарат	
7.	Кремния диоксид коллоидный гидратированный	
8.	Опадрай II желтый 85F42129 (спирт поливиниловый, титана диоксид, макрогол, тальк, железа оксид желтый)	

В состав лекарственного препарата Аденурик, представленного в таблице 3, входят: активное вещество – фебуксостат в количестве 80 мг и вспомогательные вещества. К сожалению количественное содержание предоставлено только для лактозы моногидрата 76,5 мг [15].

Дезурик – лекарственный препарат не зарегистрирован в реестре лекарственных средств, но занесен в регистр и базу данных лекарственных средств России, где не приведен состав препарата, кроме действующего вещества – бензбромарона [5, 6].

**Заключение**

Подводя итоги видно, что все препараты являются монокомпонентными и не могут проявлять комплексный терапевтический эффект, направленный на снижение продукции и выведение мочевой кислоты. В этой связи разработка состава и технологии комплексного лекарственного препарата на основе синтетической субстанции и лекарственного растительного сырья для лечения и профилактики мочекаменной болезни и подагры является актуальной и необходимой для пациентов, страдающих данной патологией.

**Список литературы**

1. Аллопуринол, Энциклопедия лекарств. Регистр лекарственных средств России URL: [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_4137.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_4137.htm) (дата обращения 20.05.2016).
2. Аллопуринол, Vidal справочник лекарственных средств URL: [http://www.vidal.ru/drugs/allopurinol\\_\\_18035](http://www.vidal.ru/drugs/allopurinol__18035) (дата обращения 20.05.2016).
3. Аллопуринол-Эгис, Vidal справочник лекарственных средств URL: [http://www.vidal.ru/drugs/allopurinol-egis\\_\\_2345](http://www.vidal.ru/drugs/allopurinol-egis__2345) (дата обращения 20.05.2016).

4. Андрушкевич В. В., Биохимические показатели крови, их референсные значения, причины изменения уровня в сыворотке крови, 2.3. мочевая кислота г. Новосибирск 2006 год URL: [http://www.labdiagnostic.ru/docs/specialists/bioxim\\_pokazat.shtml](http://www.labdiagnostic.ru/docs/specialists/bioxim_pokazat.shtml) (дата обращения 20.05.2016).

5. Бензбромарон, База данных лекарственных средств URL: <http://www.regmed.ru/db/InnWork.aspx> (дата обращения 20.05.2016).

6. Дезурик, Энциклопедия лекарств. Регистр лекарственных средств России. URL: [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_3781.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3781.htm) (дата обращения 20.05.2016).

7. Заболеваемость населения по основным классам болезней в 2000-2014 гг. URL: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/#) (дата обращения: 20.05.2016).

8. История подагры. URL: <http://rheumo.ru/preodolenie/gout/233-istoriya-podagry.html> (дата обращения 20.05.2016).

9. Мочекаменная болезнь. Вчера, сегодня, завтра. URL: <http://mchs-uro/mkb-segodnja> (дата обращения: 20.05.2016).

10. Подагра: от этиологии и патогенеза к диагностике и рациональной фармакотерапии / Атаханова Л. Э., Цурко В. В., Булеева И. М., Бойко И. Н., Железнов С. П., Иванова Т. Б. // Современная ревматология. 2007. №1. С. 13-18.

11. Селицкая О. В., Борисенко Н. А. Современные представления о подагре // Сибирское медицинское обозрение 2009. № 2 том 50 URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-podagre> (дата обращения 20.05.2016)

12. Сухих, Ж. Л., Штонда М. В., Петров С. А., Воробьева Е. П. Подагра: современные аспекты диагностики и лечения // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2014. №5(11). URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/podagra-sovremennye-aspekty-diagnostiki-i-lecheniya> (дата обращения 20.05.2016)



13. Шуба, Н.М. Подагра – мультиморбидная патология / Украинський ревматологічний журнал. 2015. № 1 (59). URL: <http://www.rheumatology.kiev.ua/article/7687/podagra-multimorbidnaya-patologiya> (дата обращения 20.05.2016).

14. Эпидемиология мочекаменной болезни в различных регионах российской федерации / Аполихин О. И., Сивков А. В., Солнцева Т. В., Комарова В. А. // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2011. №3(том 1). С. 167-176.

15. Summary of Product Characteristics Adenuric 80 mg film-coated tablets URL: <http://www.medicines.ie/medicine/14607/SPC/Adenuric+80+mg+film-coated+tablets/> (дата обращения 20.05.2016)

### References

1. Allopurinol, Encyclopedia of Medicines. The Register of Medicines in Russia URL: [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_4137.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_4137.htm) (date of access: May 20, 2016).

2. Allopurinol. Vidal Drug Reference Book. URL: [http://www.vidal.ru/drugs/allopurinol\\_\\_18035](http://www.vidal.ru/drugs/allopurinol__18035) (date of access: May 20, 2016).

3. Allopurinol-Aegis. Vidal Drug Reference Book. URL: [http://www.vidal.ru/drugs/allopurinol-egis\\_\\_2345](http://www.vidal.ru/drugs/allopurinol-egis__2345) (date of access: May 20, 2016).

4. Andrushkevich V.V. Biochemical Parameters of Blood, their Reference Values, and the Causes of Changes in the Level of Serum, 2.3. uric acid. Novosibirsk 2006 URL: [http://www.labdiagnostic.ru/docs/specialists/bioxim\\_pokazat.shtml](http://www.labdiagnostic.ru/docs/specialists/bioxim_pokazat.shtml) (date of access: May 20, 2016).

5. Benzbromaron. The Drug Database. URL: <http://www.regmed.ru/db/InnWork.aspx> (date of access: May 20, 2016).

6. Dezurik. Encyclopedia of Medicines. Register of Medicines in Russia. URL: [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_3781.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3781.htm) (date of access: May 20, 2016).

7. Morbidity by Main Disease Classes in 2000-2014. URL: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/#) (date of access: May 20, 2016).

8. The History of Gout. URL: <http://rheumo.ru/preodolenie/gout/233-istoriya-podagry.html> (date of access: May 20, 2016).

9. Urolithiasis. Yesterday, Today, Tomorrow. URL: <http://mchs-uro/mkb-segodnja> (date of access: May 20, 2016).

10. Gout: the Etiology and Pathogenesis to Diagnosis and Rational Pharmacotherapy/ Atakhanova L.E., Tsurko V.V., Buleeva I.M., Boiko I.N., Zheleznov S.P., Ivanova T.B. Modern Rheumatology. 2007. №1. Pp. 13-18.

11. Selitskaya O.V., Borisenko N.A. Modern Views of Gout // Siberian Health Review 2009. № 2. Vol. 50. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-podagre> (date of access: May 20, 2016).

12. Sukhikh Zh.L., Shtonda M.V., Petrov S.A., Vorobieva E.P. Gout: Modern Aspects of Diagnosis and Treatment // International Reviews: Clinical Practice and Health. 2014. №5 (11). URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/podagra-sovremennye-aspekty-diagnostiki-i-lecheniya> (date of access: May 20, 2016).

13. Shuba N.M. Gout – a Multimorbid Pathology / Ukrainsky Revmatologichny Zhurnal. – 2015. – № 1 (59). URL: <http://www.rheumatology.kiev.ua/article/7687/podagra-multimorbidnaya-patologiya> (date of access: May 20, 2016).

14. Epidemiology of Urolithiasis in Different regions of the Russian Federation / Apolihin O.I., Sivkov A. V., Solntseva T.V., Komarova V.A. // Bulletin of Medical Internet Conferences. 2011. №3 (Volume 1). Pp. 167-176.

15. Summary of Product Characteristics Adenuric 80 mg film-coated tablets URL: <http://www.medicines.ie/medicine/14607/SPC/Adenuric+80+mg+film-coated+tablets/> (date of access: May 20, 2016)

УДК 614.27.007

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-3-41-48

Белусова О.В.<sup>1</sup>,  
Белусов Е.А.<sup>2</sup>,  
Герасимова О.В.<sup>3</sup>

**МАРКЕТИНГОВЫЙ АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА**

- 1) доцент кафедры управления и экономики фармации, кандидат фармацевтических наук, Медицинский институт, НИУ «БелГУ» ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия, E-mail: belousova\_e@bsu.edu.ru
- 2) старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации, кандидат фармацевтических наук, Медицинский институт, НИУ «БелГУ» ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия, E-mail: belousov\_e@bsu.edu.ru
- 3) студентка 5 курса фармацевтического факультета, Медицинский институт, НИУ «БелГУ» ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия

**Аннотация:** В настоящее время во всем мире отмечается увеличение количества людей, страдающих аллергическими заболеваниями. Одной из наиболее распространенных аллергических болезней стал атопический дерматит, характеризующийся стадийным течением, клиническим полиморфизмом, а также прогрессирующими патологическими переменами в системах человеческого организма. Целью данного исследования явился анализ ассортимента лекарственных средств, применяемых для лечения атопического дерматита. Объектами исследования стали пять аптек аптечной сети «Таблеточка», прайс-листы фирм-дистрибьютеров Белгородского фармацевтического рынка. Методы, используемые в работе: структурный, графический, аналитический, контент – анализ. В результате маркетинговых исследований определена структура ассортимента лекарственных средств (ЛС) для лечения атопического дерматита, как на региональном рынке, так и в отдельной аптечной организации. Выделена основа ассортимента согласно АТХ-классификации, произведен внутригрупповой анализ структуры ассортимента и потребления ЛС по производственному признаку, лекарственным формам. Полученные знания об ассортименте лекарственных средств, применяемых для лечения атопического дерматита, позволят оптимизировать количество наименований, избежать заказа невостребованных препаратов для лечения данной патологии и улучшить качество фармацевтической помощи населению.

**Ключевые слова:** маркетинговые исследования; атопический дерматит; региональный рынок; резистентность; ассортимент; АТХ – классификация; лекарственное обеспечение; дерматология.

Belousova O.V.<sup>1</sup>,  
Belousov E.A.<sup>2</sup>,  
Gerasimova O.V.<sup>3</sup>

**MARKETING ANALYSIS OF ASSORTMENT OF MEDICATIONS FOR THE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS**

- 1) PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Management and Economics, Medical Institute, Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia, E-mail: belousova\_e@bsu.edu.ru
- 2) PhD in Pharmaceutical Sciences, Senior Lecturer, Department of Management and Economics, Medical Institute, Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia, E-mail: belousov\_e@bsu.edu.ru
- 3) 5th Year Student, Pharmaceutical Faculty, Medical Institute, Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

**Abstract.** Currently, there is an increasing number of people suffering from allergic diseases worldwide. One of the most common allergic diseases is atopic dermatitis characterized by a phasic course, the clinical polymorphism and the progression of pathological changes in the systems of the human body. The aim of this study was to analyze the range of medicines used for the treatment of atopic dermatitis. The objects of research were five pharmacies of the pharmacy network "Tabletochka", the price lists of firms-distributors of the Belgorod pharmaceutical market. Methods used in the work: structural, graphical, analytical, content analysis. As a result of the marketing research there was determined the structure of the assortment of medicines (drugs) for the treatment of atopic dermatitis both in the regional market and in the pharmacy. The authors allocated the basis of the range according to the ATC-classification, produced an intragroup analysis of the assortment

structure and consumption of drugs in accordance with manufacturing characteristics and dosage forms. The obtained knowledge about the range of drugs used for the treatment of atopic dermatitis will optimize the number of items to avoid ordering unpopular drugs for the treatment of this disease and will improve the quality of pharmaceutical care.

**Keywords:** marketing research; atopic dermatitis; regional market; resistance; range; the ATC-classification; provision of medicines; dermatology.

**Введение.** На сегодняшний день такое заболевание, как атопический дерматит имеет широкое распространение и занимает все большее место в современной медицине. В структуре заболеваемости среди больных разными видами дерматозов исследуемая патология вбирает в себя от 5 до 30%. Среди детей первых лет жизни атопический дерматит выявляется у 80% обследованных малышей. У детей первого года жизни он имеет классификацию атопического или экссудативного диатеза. В 60% случаев заболевание с возрастом исчезает, остальных же сопровождает всю жизнь. Со временем у взрослых данная патология перерастает в такие практически неизлечимые болезни экзема рук или некоторые профессиональные кожные болезни [9].

Как правило, атопический дерматит становится первоначальным проявлением «атопического марша» и пусковым фактором развития бронхиальной астмы, т.к. эпикутанная сенсibilизация, которая формируется при АД, сопровождаемая не только местным воспалением кожи, но и системным иммунным ответом с вовлечением в процесс органов респираторного тракта [10].

На протяжении длительного времени название атопического дерматита многократно менялось. Он назывался как пруриго Бенье, конституциональная экзема, диффузный или диссеминированный нейродермит и другие. В зарубежной медицинской литературе еще в 30-е годы прошлого века прочно закрепился термин «атопический дерматит» [4], тогда как в отечественной дерматологии по-прежнему широко применяется такое название как ««диффузный нейродермит»».

АД является одним из наиболее встречаемых заболеваний, распространившихся во всем мире, причем не зависимо какого пола заболевшие лица и к какой возрастной группе они относятся. Согласно данным зарубежных и отечественных авторов, заболеваемость меняется от 5 до 20% на 1000 народонаселения;

болеют чаще женщины (65%), реже – мужчины (35%). Атопический дерматит встречается чаще у жителей крупных городов, чем у сельских жителей. Атопический дерматит встречается в детском возрасте в 1-4% среди заболевших (до 10-15%) от всей популяции, у взрослого населения – в 0,2-0,5% случаев [6].

В Российской Федерации распространенность атопического дерматита составляет около 6 %. Начиная с 2000-х годов по настоящее время, по официальным сведениям, в России отмечен значительный рост общей заболеваемости АД, с 1180,3 случаев в 2001 году до 1841,9 случаев на 100 тысяч заболевших детей от 0 до 14 лет в 2011 году. Среди подростков от 15 до 17 лет распространенность данной патологии, увеличилась с 836,1 до 1022,1 случаев на 100 тысяч детей соответствующего возраста. Атопический дерматит в 45% случаев наблюдается у детей с рождения и до 6 месяцев, в 60% – до 1 года, в 85% – до 5 лет [8].

Патогенез и этиология исследуемого заболевания по-прежнему остаются во многом невыясненным. Однако остается широко распространенной теория аллергического генеза атопического дерматита которая увязывает появление заболевания с врожденной сенсibilизацией и способностью к образованию реактивных (IgE) антител. Страдающие АД имеют значительно повышенное содержание общего иммуноглобулина Е, который включает в себя как антигенспецифичные IgE – антитела к различным аллергенам, так и молекулы IgE. Пусковым механизмом могут являться распространенные аллергены, которые проникают через слизистую оболочку [1,7].

Аллергические заболевания являются многофакторными заболеваниями, вызванными сочетанием генетических и экзогенных факторов, прежде всего экологических и социальных [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

Так, экзогенными факторами, оказывающими провоцирующие влияния на проявление и распространения кожных

изменений у пациентов с генетической предрасположенностью, являются продукты питания, наружные раздражители физического характера, растительного и животного происхождения, ингаляционные аллергены, метеовоздействие, инсоляция, стрессовые факторы [2, 3].

Одним из пусковых механизмов развития АД с большой вероятностью служит пищевая аллергия, которая появляется на ранних этапах жизни. Белки, поступающие с пищей, как животного, так и растительного происхождения являются чужеродными для человеческой иммунной системы. Пищевые белки расщепляются в желудочно-кишечном тракте человека до аминокислот и полипептидов. Полипептиды стимулируют иммунную систему, так как частично могут сохранять иммуногенность. За счет этого они и становятся главными аллергенами в детском возрасте. Иногда пищевая аллергия проявляется редкими случаями высыпаний на кожном покрове [4, 11].

**Цель исследования:** проведение маркетингового и сравнительного анализ ассортимента ЛС для терапии атопического дерматита в аптеках Белгородского региона.

**Объекты исследования:** отчеты движения лекарственных средств в аптеках «Таблеточка», Реестр лекарственных средств

Российской Федерации 2015 года, Регистр лекарственных средств; программа «Аналит-Фармация», ассортиментные листы фирм-дистрибьютеров, расположенных на территориях Белгородской, Курской, Воронежской, Тамбовской областей.

Это: ООО «Аптека – Холдинг», ЗАО НПК «Катрен», ООО «Лекомед», ООО «Авеста Фармацевтика», ООО «Фармкомплект», ЗАО «РОСТА», ЗАО ЦВ «Протек, ООО «Сиа Интернешнл», ЗАО «Альянс»,

**Методы исследования:** аналитический, структурный, контент – анализ, графический метод.

#### Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе выявлено, что информационный массив регионального фармацевтического рынка ЛС для лечения АД заявлен 38 ЛС и 85 наименованиями по торговым названиям в разнообразных лекарственных формах, по международному непатентованному названию (МНН) – 18 наименований ЛС. Выделен состав ассортимента, который сформирован из 10 фармакологических групп лекарственных средств, применяемых для лечения АД, согласно анатомо-терапевтическо-химической классификации.

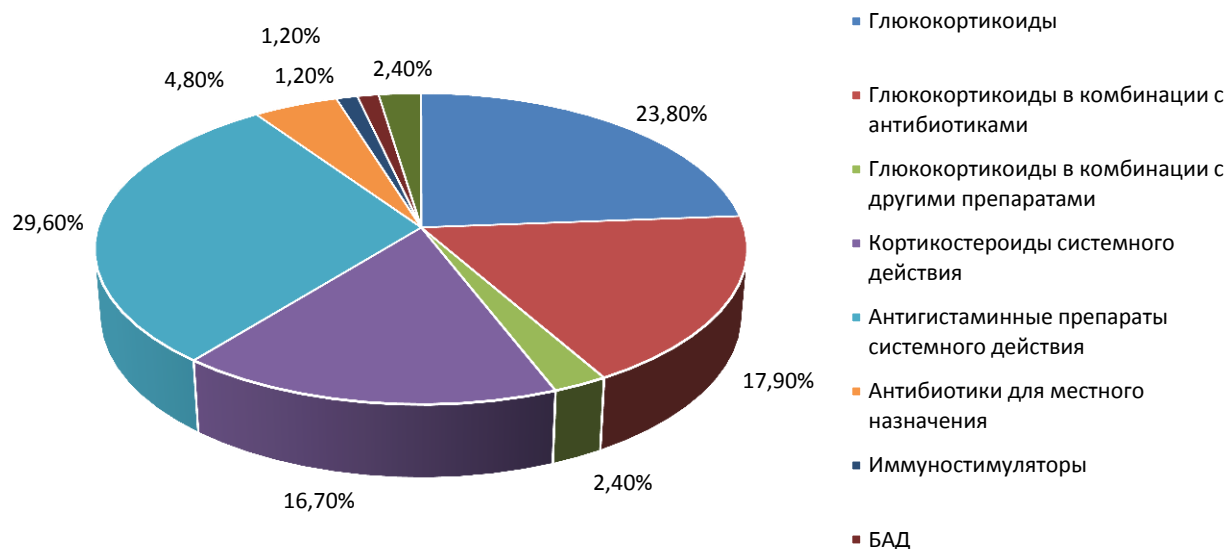


Рис. 1. Структура ассортимента для лечения АД согласно АТХ-классификации, %  
Fig. 1. The structure of assortment for the treatment of AD according to the ATC-classification, %

Установлено, что группа «Антигистаминные препараты системного действия» занимает 29,6% общего ассортимента, группа «Глюкокортикоиды» – 23,8%, представители группы «Глюкокортикоиды в комбинации с антибиотиками» – 17,9%, средства, входящие в группу «Кортикостероиды системного действия» – 16,7%, ЛС группы «Антибиотики для местного применения» составляют – 4,8%, товары группы «Глюкокортикоиды в комбинации с другими препаратами» и косметические средства по 2,4%. Выяснено, что БАДы занимают 1,2% от общего объема продаж, средства групп «Прочие противомикробные препараты для наружного применения» и иммуностимуляторы составляют по 1,2% от ассортимента. Далее проанализирован состав ассортимента и потребления лекарственных средств [5]. Более подробное изучение группы «Антигистаминные препараты системного действия» установлено, что она содержит 3 подгруппы ЛС: R06A «Лоратадин», которая по количеству ЛС составляет 23,9%, группа R06A «Клемастин», составляющая 3,6%, препараты группы R06AC03 «Хлоропирамин» содержат 2,4% антигистаминных средств.

При анализе ассортимента по составу установлено, что монокомпонентные лекарственные средства занимают 82,3% от количества ЛС, применяемых при терапии атопического дерматита, комбинированные средства составляют 17,7% общего ассортимента.

Детальный анализ ассортимента по производственному признаку показал, что в настоящее время розничный сектор регионального фармацевтического рынка лекарственных средств для терапии атопического дерматита заявлен 28 ЛС (33,4%) – отечественного производства, 57 ЛС (66,6%) – зарубежного производителя.

Странами лидерами по предложению лекарственных препаратов на региональном

фармацевтическом рынке являются РФ (36,3%), Италия (9,1%), Хорватия (6,1%), Польша (6,1%), Словения (6,1%) и др.

В результате сегментации ЛП по лекарственным формам выявлено, мягкие лекарственные формы (ЛФ) составляют 55,8%, жидкие лекарственные формы – 16,8%, лекарственные средства в твердой форме 26,2%, газообразные средства представлены 1,2%. При рассмотрении мягких лекарственных форм установлено, что мази занимают 57,8%, кремы – 32,7% и гели – 8,50%.

При систематизации регистрационных номеров лекарственных средств установил, что на фармацевтическом рынке в последние годы появились новые средства для терапии АтД. Так, установлено, что в 2011 году зарегистрировано самое большое количество лекарственных средств – 28,3% от ассортимента, меньше всего зарегистрировано в 2013 – 2,4% от общего количества, в 2007 году прошли регистрацию- 17,7%, в 2012 – 3,6%, 2010 – 12%, в 2009 – 15,5%, в 2008 – 14,3%, в 2006 – 7,2%.

Индекса обновления показал, что начиная с 2000 года зарегистрирован 41 новый препарат для терапии АтД. Индекс обновления равен:

$$I = m/M * 100\%,$$

где  $I$  – индекс обновления,  $m$  – зарегистрировано новых препаратов за последние 5 лет,  $M$  – всего зарегистрировано препаратов.

$$I = 40/84 * 100 = 47,7 \%$$

Результаты анализа дали возможность сформировать лепестковую диаграмму ассортимента регионального фармацевтического рынка ЛС, применяемых при лечении АтД. Установлено, что это: антигистаминные препараты системного действия (28,4%), действующим веществом является лоратадин (R06A – 23,9%), импортного производителя (66,6%), по составу – монокомпонентные (82,3%), по лекарственной форме – мягкие ЛФ (55,8%), в основном это мази (57,8%) (рис. 2).

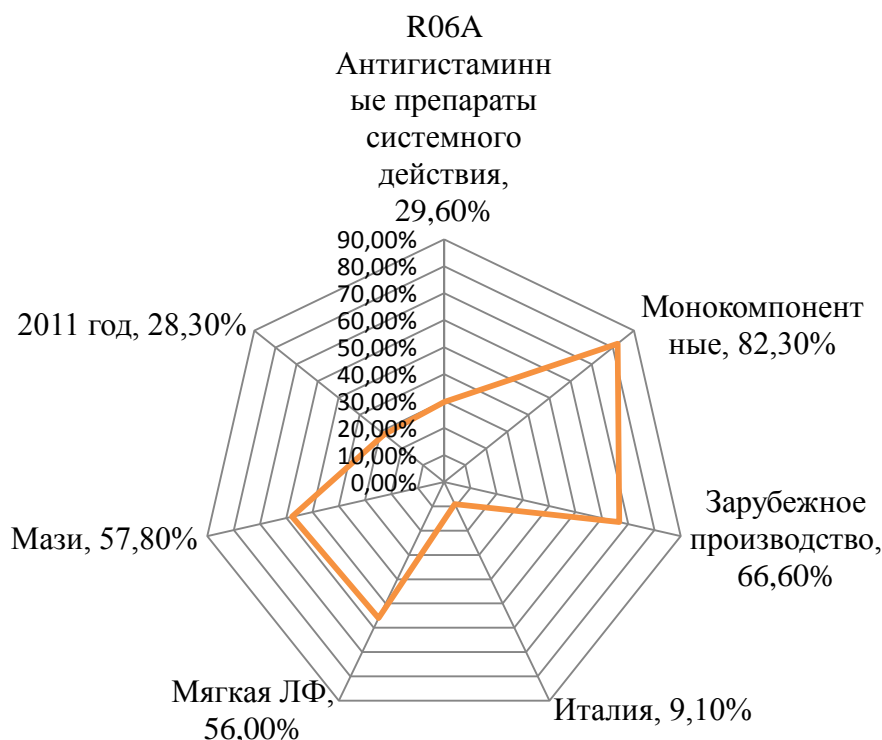


Рис. 2. Лепестковая диаграмма регионального фармацевтического рынка ЛС, применяемых для лечения АтД [5], %.

Fig. 2. Radar chart of the regional pharmaceutical market of drugs used for the treatment of atopic dermatitis [5], %.

На следующем этапе проведен маркетинговый анализ ассортимента ЛС, применяемых при терапии АтД, в исследуемой аптечной организации «Таблеточка». Составлен информационный массив ЛС, имеющих в ассортименте исследуемой аптечной организации. Проведен внутригрупповой анализ структуры ассортимента и потребления ЛС.

Далее определена структура ассортимента аптеки, которую формируют 8 классификационных групп ЛС, применяемых для лечения атопического дерматита, согласно

АТХ – классификации. Препараты группы «Антигистаминные препараты системного действия» и группы «Глюкокортикоиды» занимают по 30%, ЛС группы «Кортикостероиды системного действия» составляют 18%, группа «Глюкокортикоиды в комбинации с антибиотиками» – 10%, средства групп: «Антибиотики для местного применения», «Глюкокортикоиды в комбинации с другими препаратами» и косметические средства по 2% от ассортимента (рис. 3).

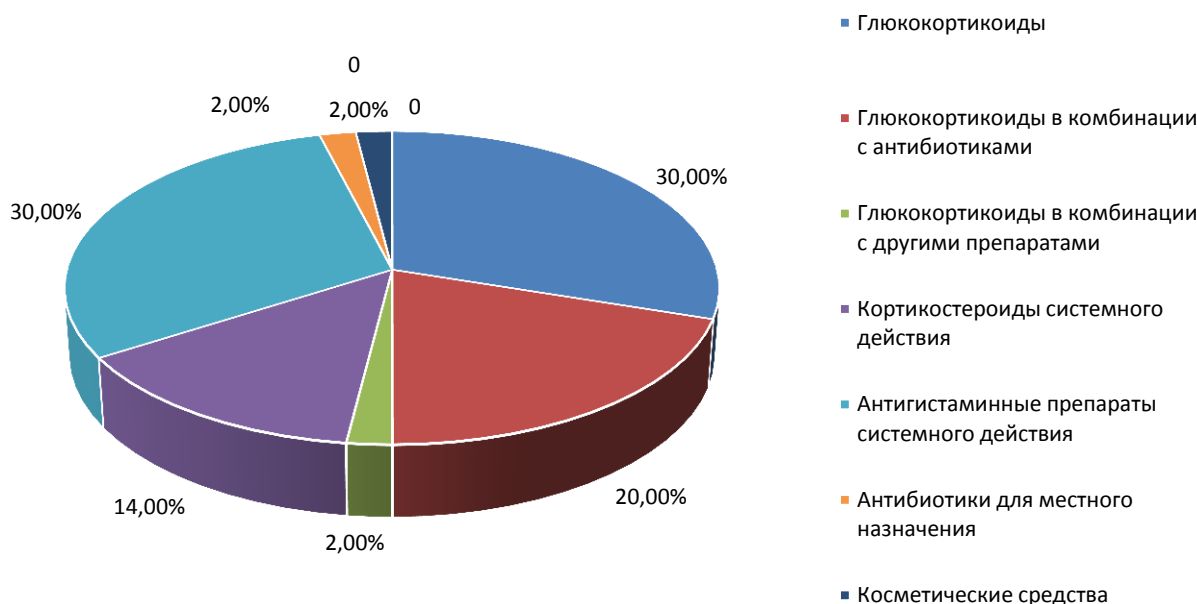


Рис. 3. Структура ассортимента для лечения АД согласно АТХ-классификации, %  
Fig. 3. The structure of assortment for the treatment of AD according to the ATC-classification, %

Установлено, что группа «Антигистаминные препараты системного действия» состоит из 3 подгрупп: R06A «Лоратадин» – 26%, R06A «Клемастин» – 2% от ассортимента антигистаминных препаратов, R06AC03 «Хлоропирамин-2% соответственно.

Группа «Глюкокортикоидов» содержит 3 подгруппы. Это: D07A «Бетаметазон» – 18%, D07A «Метилпреднизолонаацепонат» – 8%, D07AC13 «Мометазон» – 4 %.

Результаты исследования показали, что монокомпонентные ЛС составляют – 85,7%, комбинированные средства – 14,3%.

Анализа ассортимента по производственному признаку выявил, что ассортимент в аптеке представлен 13 ЛС российского производства-27,1%, 38 ЛС иностранного производителя, что составляет 72,9%.

Большая часть лекарственных средств для лечения атопического дерматита произведено в Российской Федерации (25,4%), далее Бельгия

(23,7%), Хорватия (16,9%), Италия (10,1%), Польша (5,08) и др.

Сегментации ассортимента лекарственных средств по лекарственным формам показала, что место лидера занимают ЛС в мягкой ЛФ (50%), в жидкой ЛФ (16%), в твердой ЛФ (32%), в газообразной ЛФ (2%). Среди мягких ЛФ доминируют мази (63,7%), кремы (29,1%) и гели (7,2%).

#### Заключение

Таким образом, установлено, что на локальном аптечном рынке ассортимент представлен: антигистаминными препаратами системного действия (30%), лоратадин является действующим веществом (26%), и глюкокортикоидами (30%), с бетаметазоном в качестве действующего вещества (18%), средствами импортного производителя (72,9%), в большей мере монокомпонентными (85,7%), представлен мягкой ЛФ (50%), в основном – мазей (63,7%) (рис. 4).

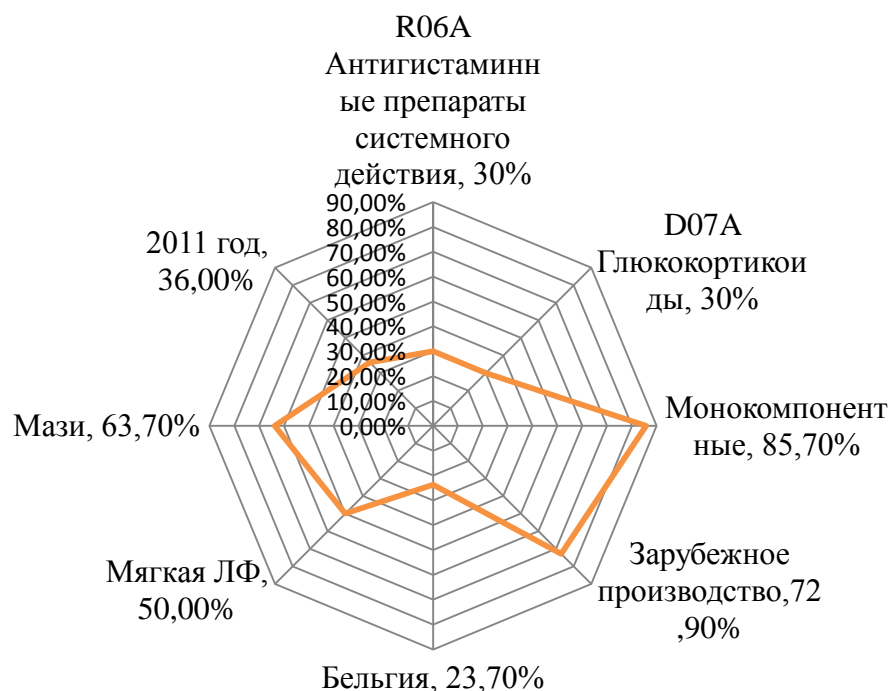


Рис. 4. Лепестковая диаграмма аптечного ассортимента ЛС, применяемых для лечения АтД, %.  
Fig. 4. Radar chart of the drug assortment used for the treatment of atopic dermatitis, %.

При детальном изучении ЛС регионального рынка лекарственных препаратов для лечения атопического дерматита и аптечной организации «Таблеточка» просматриваются характерные тенденции. Так, антигистаминные препараты на региональном рынке составляют 28,4%, на аптечном – 30%; соответственно препараты зарубежного производства 66,6% и 72,9%; монокомпонентные 82,3% и 85,7%; в виде мягких лекарственных форм 55,8% и 50,0%, из них мази составляют 57,8% и 63,7% соответственно. Это говорит о том, что рынок лекарственных препаратов для лечения атопического дерматита в аптечной сети «Таблеточка» вместе с отдельными характерными особенностями имеет значительное сходство по структуре и содержанию с региональным рынком и должен совершенствоваться под влиянием эндогенных и экзогенных процессов.

#### Список литературы

1. Адо А.Д. Общая аллергология. М.: Медицина, 2010. 543 с.
2. Алексеев Н.А., Алексеев М.Н. Оптимизация лекарственного обеспечения в многопрофильной больнице на основе фармакоэкономического анализа. Экономика здравоохранения. 2007. № 1. С.42-45.

3. Безрукова Д.А. Эпидемиология основных атопических заболеваний: бронхиальной астмы, атопического дерматита, аллергического ринита. Астраханский медицинский журнал. 2009. № 3. С. 17-25.
4. Вельтищев Ю. Е. Справочник практического врача, 2008. С. 536-537.
5. Дрёмова Н.Б. Маркетинг в фармации: учеб. пособие. Белгород: Изд-во БГУ, 2010. 272с.
6. Иванов О.Л., Львов А.Н. Справочник дерматолога. 2013. С. 261-263.
7. Климов В.В. Клиническая иммунология и аллергология. Т., Печатная мануфактура, 2008. С. 210-212.
8. Лолор Г., Фишер Т., Клиническая иммунология и аллергология. М., «Практика», 2012. С. 806-807.
9. Сергеев Ю. В., Атопический дерматит, 2005. С. 181-191.
10. Факторы, влияющие на течение атопического дерматита. /Ваш дерматолог [Электронный ресурс] – Режим доступа URL: [http://www.dermatolog4you.ru/stat/derm\\_kosm/at\\_derma\\_act\\_tech.html](http://www.dermatolog4you.ru/stat/derm_kosm/at_derma_act_tech.html) (дата обращения 01.06.2015).
11. Fiocchi A., Burks W., Bee Wah Lee Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (cuppa): A World Allergy Organization Position Paper. WAOJ. 2012. Vol. 5, № 11: 148-167.



12. Follenweider, L.M., Lambertino A. Epidemiology of asthma in the United States / L.M. Follenweider, Nurs. Clin. North Am. 2013. Vol. 48: 1-10.

13. Mexico City Childhood Asthma Study (MCAAS). Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations / D.G. Torgerson, E.J. Ampleford, G.Y. Chiu [et al.]. Nat. Genet. 2011. № 5: 887–892.

14. Ober C., Moffatt M.F. Contributing factors to the pathobiology. The genetics of asthma / C. Ober, Clin. Chest Med. 2000. № 5: 245–261.

15. Reinholz T., Ruzicka D., Schaubert J. Vitamin D and its role in allergic disease. Clin. Exp. Allergy. 2012. Vol. 42: 817-826.

16. Tamari M., Tanaka S., Hirota T. Genome-wide association studies of allergic diseases / M. Tamari, Allergol. Int. 2013. Vol. 62, № 1. P. 21- 23

17. Vercelli, D. Gene-environment interaction sin asthma and allergy: the end of the beginning? Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 10: 145-148.

#### References

1. Ado A.D. General Dermatology. M.: Medicine, 2010. 543 p.

2. Alekseev N.A., Alekseev M.N. Optimization of Provision of Medicines in the General Hospital on the Basis of Pharmaco-economic Analysis. Health Economics. 2007. N.1. Pp. 42-45.

3. Bezrukov D.A. The Epidemiology of Major Atopic Diseases: Bronchial Asthma, Atopic Dermatitis, Allergic Rhinitis. Astrakhan Medical Journal. 2009. N.3. Pp. 17-25.

4. Veltischev Y.E. General Practitioner Handbook. 2008.Pp. 536-537.

5. Dremova N.B. Marketing in Pharmacy: a Study Guide. Belgorod: Publishing House of BSU. 2010. 272 p.

6. Ivanov O.L., Lvov A.N. The Dermatology Handbook. 2013. P.261-263.

7. Klimov V.V. Clinical Immunology and Allergology. T., Printing Manufactory, 2008. Pp. 210-212.

8. Lawlor G., Fischer T. Clinical Immunology and Allergology. M. "The Practice". 2012. Pp. 806-807.

9. Sergeev Y. V. Atopic Dermatitis, 2005. Pp. 181-191.

10. Factors influencing atopic dermatitis. Your dermatologist

URL: [http://www.dermatolog4you.ru/stat/derm\\_kosm/at\\_derma\\_act\\_tech.html](http://www.dermatolog4you.ru/stat/derm_kosm/at_derma_act_tech.html) (date of access: December 23, 2015)

11. Fiocchi A., Burks W., Bee Wah Lee Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (cuppa): A World Allergy Organization Position Paper. WAOJ. 2012. Vol. 5, № 11: 148-167.

12. Follenweider, L.M., Lambertino A. Epidemiology of asthma in the United States / L.M. Follenweider, Nurs. Clin. North Am. 2013. Vol. 48: 1-10.

13. Mexico City Childhood Asthma Study (MCAAS). Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations / D.G. Torgerson, E.J. Ampleford, G.Y. Chiu [et al.]. Nat. Genet. 2011. № 5: 887–892.

14. Ober C., Moffatt M.F. Contributing factors to the pathobiology. The genetics of asthma / C. Ober, Clin. Chest Med. 2000. № 5: 245–261.

15. Reinholz T., Ruzicka D., Schaubert J. Vitamin D and its role in allergic disease. Clin. Exp. Allergy. 2012. Vol. 42: 817-826.

16. Tamari M., Tanaka S., Hirota T. Genome-wide association studies of allergic diseases / M. Tamari, Allergol. Int. 2013. Vol. 62, № 1. P. 21- 23

17. Vercelli, D. Gene-environment interaction sin asthma and allergy: the end of the beginning? Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 10: 145-148.

УДК 615.45

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-3-49-55

Жилякова Е.Т.<sup>1</sup>,  
Кривцова К.С.<sup>2</sup>,  
Новиков О.О.<sup>3</sup>

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИНЦИПА ПОДОБИЯ ПРИ РАЗРАБОТКЕ  
СОСТАВОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ**

- 1) заведующая кафедрой фармацевтической технологии, доктор фармацевтических наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия,  
*E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru*
- 2) студентка 3 курса фармацевтического факультета НИУ «БелГУ», Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия
- 3) заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия

**Аннотация.** В статье рассматривается возможность разработки комбинированных лекарственных средств для лечения атеросклероза у пациентов пожилого и старческого возраста. Атеросклероз – это мультифокальная патология, которая приводит к заболеваниям, снижающим продолжительность и качество жизни пациента, в результате чего возникает необходимость в оказании рациональной гериатрической фармакотерапевтической помощи. В основу выбора действующего вещества, полученного из лекарственного растительного сырья, предлагается использовать теорию подобия. Данная теория развивалась постепенно, и различные ученые в течение нескольких веков развивали и дополняли её. В основе теории подобия заложена аналогия. Связь между объектами различной природы была отмечена ещё античными философами. В дальнейшем, на основе приобретенных и переданных ими знаний другие ученые сформировали теорию подобия как метод математического моделирования. Особый вклад в её развитие внесли такие мыслители и учёные как Демокрит, Аристотель, Платон, И. Ньютон, М.В. Ломоносов, В.Л. Кирпичев и другие. Основными постулатами теоремы подобия являются: подобные явления имеют одинаковые критерии подобия; функциональная зависимость между характеризующими процесс величинами может быть представлена в виде зависимости между составленными из них критериями подобия; достаточным условием подобия двух систем является равенство любых двух соответствующих критериев подобия этих систем, составленных из их основных параметров и начальных (граничных) условий. Ввиду этого была сформулирована рабочая гипотеза: вещества, сходные по-своему химическому строению, и содержащие в своем составе одинаковые функциональные группы обладают аналогичными свойствами. Это в свою очередь позволяет выйти на тот класс биологически активных веществ, который будет оказывать гиполипидемический эффект. В этой связи предложен ряд лекарственных растений семейств Астровых, Бобовых, Розоцветных, биологически активные комплексы которых по-своему строению близки к структуре статинов – наиболее часто используемых лекарственных субстанций для лечения этой патологии.

**Ключевые слова:** гериатрия, атеросклероз, статины, теория подобия, лекарственное растительное сырьё.

Zhilyakova E.T.<sup>1</sup>,  
Krivtsova K.S.<sup>2</sup>,  
Novikov O.O.<sup>3</sup>

**APPLICATION OF THE PRINCIPLE OF SIMILARITY IN THE  
DEVELOPMENT OF MEDICINAL COMPOSITIONS WITH THE USE  
OF HERBAL RAW MATERIAL**

- 1) Doctor of Pharmacy, Professor, Head of Department of Pharmaceutical Technology, Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru
- 2) a Third-year Student, Faculty of Pharmacy, Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru
- 3) Doctor of Pharmacy, Professor, Head of Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

**Abstract.** The article discusses the possibility of developing a combination of drugs for the treatment of atherosclerosis in elderly patients. Atherosclerosis is a multifocal pathology that leads to disease duration and reduces the patient's quality of life, resulting in a need to provide a rational pharmacotherapeutic geriatric care. The similarity theory is proposed as a basis for selection of an active ingredient derived from medicinal plants. This theory evolved gradually, and various scientists developed and complemented it for many centuries. The analogy lies in the basis of the similarity theory. Similarity between objects of different nature was marked way back by ancient philosophers. Later on, based on the acquired and transferred knowledge, other scientists formed the theory of similarity as a method of physical modeling. The special contribution to its development was made by such thinkers and scientists as Democritus, Aristotle, Plato, I. Newton, M.V. Lomonosov, V.L. Kirpichov and others. The basic tenets of the similarity theorem include: similar phenomena have the same similarity criteria; the functional relationship between the quantities characterizing the process can be represented as the relationship between them made up of similarity criteria; sufficient similarity between the two systems is the equality of any two corresponding similarity criteria of the systems composed of their main parameters and initial (boundary) conditions. In view of these tenets, there was formulated a working hypothesis: substances similar in their chemical structure and containing the same functional groups have similar properties. This in turn allows to determine the class of biologically active substances which will have a lipid-lowering effect. In this regard, the authors propose a number of medicinal plants, such as Asteraceae, Fabaceae, Rosaceae, whose biologically active complexes are structurally similar to the structure of statins – the most commonly used drug substances for the treatment of this pathology.

**Keywords:** geriatrics, atherosclerosis, statins, similarity theory, medicinal plant raw materials.

**Введение**

Одной из актуальных проблем современности является демографическое старение населения [3]. С увеличивающейся тенденцией демографического старения населения увеличивается и риск развития атеросклероза у лиц пожилого и старческого возраста. На сегодняшний день, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, в частности иницированных атеросклерозом, в России превышает общеевропейский показатель [7]. В этой связи возникает необходимость оказания рациональной гериатрической фармакотерапевтической помощи пожилым пациентам, страдающим атеросклерозом.

Известно, что в гериатрической практике отмечают развитие полиморбидности и полипрагмазии при применении различных комбинаций препаратов, в результате чего

возникают побочные и токсические эффекты. Вследствие этого применение фитопрепаратов целесообразнее ввиду их низкой токсичности и возможности применения в течение длительного времени, избегая побочных эффектов. К тому же интерес в современном мире к препаратам на основе лекарственного растительного сырья неуклонно растёт [11].

Атеросклероз – это заболевание, характеризующееся образованием атером (атеросклеротических бляшек) на стенках сосудов, в результате чего происходит сужение их просвета и нарушение кровоснабжения. Способствуют развитию патологии следующие факторы: курение, а именно окись углерода, высвобождающийся в кровь в процессе курения, артериальная гипертензия, вызванная либо заболеваниями, либо психическими и физическими перегрузками, гиперлипидемия,

сахарный диабет [1]. Атеросклероз – мультифокальное заболевание, ввиду этого механизм атерогенеза не выяснен до конца, и в современном научном обществе ключевую роль в развитии атеросклероза придают нарушению транспорта холестерина и повреждению эндотелия сосудов – гипотезе «ответ на повреждение». При проникновении ЛПНП (липопротеинов низкой плотности) в интиму сосудов, происходит повреждение эндотелия, которое способствует образованию атеросклеротической бляшки [8]. Процесс развития атеромы представлен в виде схемы, которая отображена на рисунке.

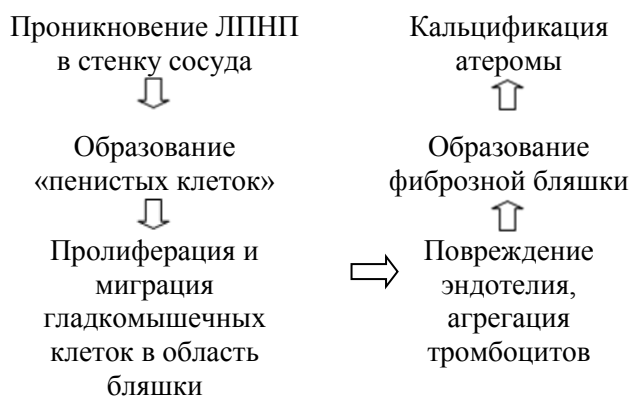


Рис. Процесс образования атеросклеротической бляшки

Fig. The process of forming atherosclerotic plaques

В качестве фармакотерапии данного заболевания применяют гиполипидимические лекарственные средства: статины, фибраты, никотинаты, секвестранты желчных кислот. По проведенным ранее частичным маркетинговым исследованиям отечественный фармацевтический рынок представлен статинами 32% в форме таблеток с пленочной оболочкой 71% российского производства 48% [6].

Механизмом действия данной группы препаратов является обратимое ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы, фермента ключевой реакции синтеза холестерина на этапе образования мевалоновой кислоты. В результате чего понижается содержание ЛПНП плазмы крови за счет увеличения рецептор-зависимого эндоцитоза ЛПНП. Данный фармакологический эффект достигается наличием в структуре статинов β-гидроксикислоты, которая у природных статинов образуется в печени в результате разрыва лактонного кольца [9].

**Материалы и методы исследования.** Плодотворным методом исследования является применение теории подобия. Теория подобия зарождалась постепенно и берет своё начало с

античных времён, когда философы того времени, для обоснования своих идей проводили аналогии.

На основе аналогии возникла идея об атомах. В записях Аристотеля, есть упоминание о взглядах Демокрита на этот счёт. Демокрит сравнивал атомы с пылинками в потоке воздуха, дальнейшие наблюдения позволили сделать вывод и о хаотичном движении атомов, так как в находящемся в покое потоке воздуха пылинки продолжали своё движение [10, с.48]. Однако сам термин «аналогия» появился в школе Пифагора. И применялся при составлении пропорций, что позволило математикам определять одни величины на основании других, и переносить определенные характеристики тех или иных предметов на другие объекты. Например, размерами человеческих пропорций определяется форма скульптур, а величиной музыкальных пропорций – длина струн [10, с.51].

Особую роль аналогии сыграли и в развитии философии, в частности в философии Платона, а именно в его системе объективного идеализма. По его убеждениям, человек живет в тонком мире идей, имеющим сверхчувственный, потусторонний характер, однако непосредственно не может воспринимать этот мир, так как имеет дело с грубыми, чувственно воспринимаемыми вещами. Следовательно, остается лишь косвенно познавать идеи с помощью аналогии с вещами и отношениями материального мира [10, с. 52].

Аристотель в своих работах по биологии проводил аналогии при изучении органов животных и сделал вывод о том, что один орган может быть общим для всех живых существ – сердце, а прочие могут отсутствовать у одних и присутствовать у других. Легкие у млекопитающих, жабры у земноводных. Вместо почек – плоские тела, подобные почкам. Так складывались предпосылки создания теории подобия [10, с. 58].

В течение нескольких веков многие учёные (Галилей, И. Ньютон, М. В. Ломоносов и др.) дополняли и развивали данную теорию. И. Ньютон внёс вклад в развитие первой теоремы подобия, которая определяет необходимые условия для различных явлений, и благодаря механическому подобию установил условия подобия движения твердых тел [4]. Несмотря на то, что одна из теорем теории подобия была сформулирована Ньютоном ещё в 1686 г, данная теория начинает интенсивно разрабатываться лишь в конце XIX века, почти двести лет идеи британского учёного пребывали в забвении. В России её основоположником считается В.Л.Кирпичев, который в своем труде «Беседы о механике» применил этот метод при

исследовании упругих явлений в геометрически подобных телах. Впоследствии, академик М.В.Кирпичев в своих работах показал, что теория подобия – теория эксперимента и моделирования. А.А. Гухман сформулировал третью теорему подобия. Такие ученые как Л.И. Седовый и Н.Е.Жуковский рассмотрели принципы подобия применительно к механике, движению различных тел в жидкости и воздухоплаванию, и моделированию авиационной техники соответственно. И на сегодняшний день теория подобия является основой физического моделирования. Как и любая другая теория, теория подобия имеет свои теоремы:

**Первая теорема подобия** формулирует свойства подобных систем, утверждая, что подобные явления имеют одинаковые критерии подобия (любой критерий подобия – это некоторая комбинация величин  $P_1, P_2, \dots, P_n$ ). Критерии подобия можно определить различными путями: или из условия тождественности уравнений, описывающих процессы, или из анализа размерностей, разновидностью которого является метод нулевых размерностей. При этом различие состоит лишь в способах решения задачи, результат, в конечном счете, один и тот же.

**Вторая теорема подобия** предполагает, что функциональная зависимость между характеризующими процесс величинами может быть представлена в виде зависимости между составленными из них критериями подобия. Применяя безразмерные комплексы величин, полученные результаты можно распространить на все подобные процессы, уменьшить число величин, которые следует связать функциональной зависимостью.

Пределы закономерного распространения единичного опыта указывается в **третьей теореме подобия**. Достаточным условием подобия двух систем является равенство любых двух соответствующих критериев подобия этих систем, составленных из их основных параметров

и начальных (граничных) условий. Определяющие критерии составляются из независимых между собой величин, которые входят в условия однозначности (геометрические соотношения, физические параметры, краевые условия, начальные и граничные) [1].

**Результаты и их обсуждение.** В соответствии с теорией подобия, на основе литературных данных были рассмотрены структуры биологически активных веществ лекарственного растительного сырья, обладающего противоатеросклеротическим действием. Большим сходством по структуре со статинами, как наиболее распространенной и применяемой группой лекарственных противоатеросклеротических препаратов, обладают флавоноиды, тритерпеновые кислоты и стерины. Структурные формулы статинов, флавоноидов, тритерпеновых кислот и стерина представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, в которой представлены структурные формулы статинов и биологически активных веществ, соединения похожи между собой следующими функциональными группами: спиртовой гидроксил (присутствует у всех соединений), карбоксильная группа (розувастатин, тритерпеновые кислоты), метильные радикалы присутствуют у всех соединений, лактонная группа (симвастатин, ловастатин, флавоноиды).

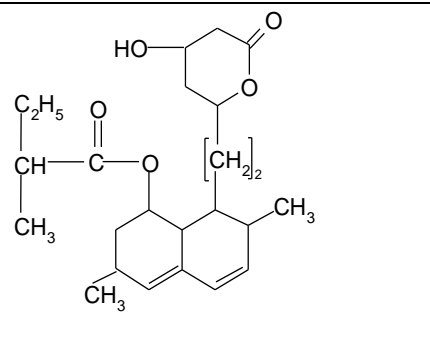
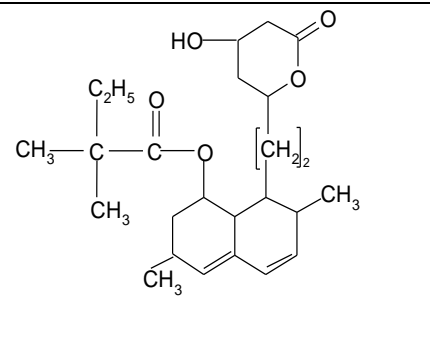
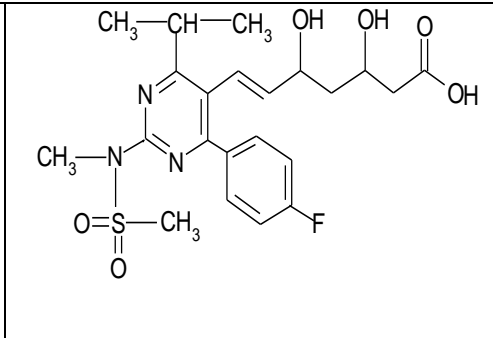
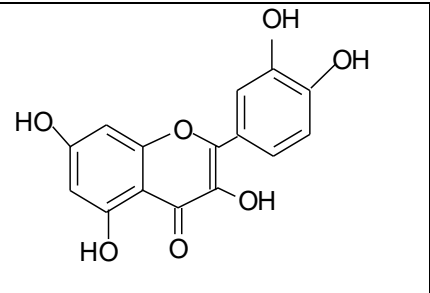
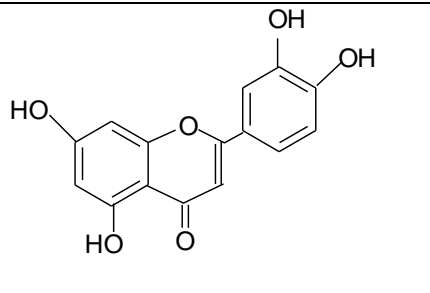
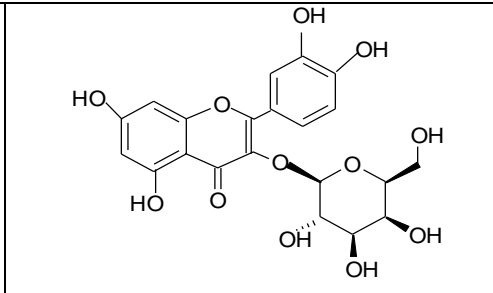
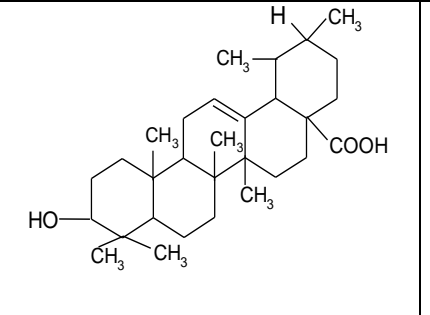
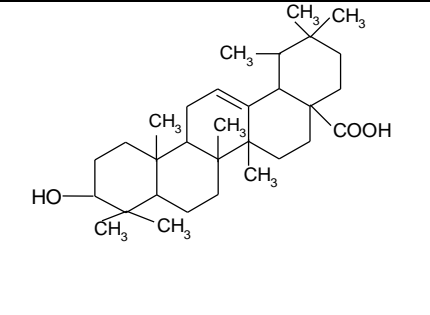
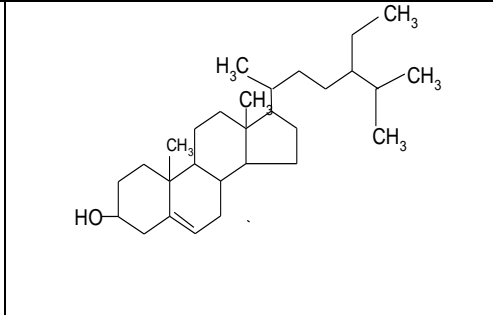
Таким образом, соблюдается соответствие с первым и третьим теоремами теории подобия. Ввиду этого, вещества, обладающие общностью строения и схожими физико-химическими свойствами, могут проявлять подобный фармакологический эффект. В этой связи была сформулирована рабочая гипотеза: вещества, сходные по-своему химическому строению, и содержащие в своем составе одинаковые функциональные группы обладают аналогичными свойствами.

Таблица 1

Структурные формулы статинов, флавоноидов, тритерпеновых кислот, стерина

Table 1

The structural formula of statins, flavonoids, triterpene acids, sterols

		
Ловастатин	Симвастатин	Розувастатин
<b>Статины</b>		
		
Кверцетин	Лютеолин	Гиперозид
<b>Флавоноиды</b>		
		
Урсоловая	Олеаноловая	$\beta$ – ситостерин
<b>Тритерпеновые кислоты</b>		<b>Фитостерин</b>

Вследствие того, что функциональную группу, обуславливающую фармакологический эффект статинов, содержат флавоноиды, то на основе литературных данных был рассмотрен химический состав флавоноидного лекарственного растительного сырья. Флавоноиды – это класс полифенольных соединений со структурной формулой  $C_6 - C_3 - C_6$ , распространенный в таких семействах растений как Астровые, Зонтичные, Берёзовые, Бобовые, Губоцветные, Розоцветные и локализованный в цветках, плодах, листьях, стеблях и корнях. Подразделяется на три группы:

флаваны, изофлаваны, неофлаваны. Данные группы соединений отличаются между собой положением ароматического кольца.

Многообразие флавоноидов определяется:

- степенью окисленности гетерокольца;
- характером сочленения ароматических колец;
- степенью их конденсации;
- природой и количеством заместителей;
- их положением (расположением);
- наличием оптически активных форм [5].

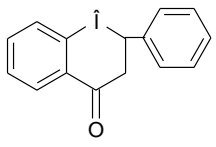
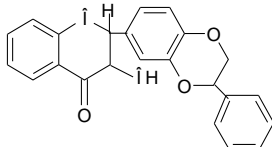
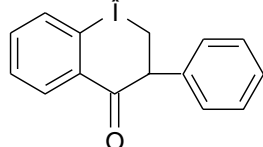
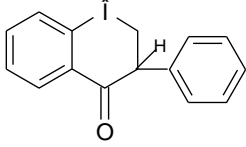
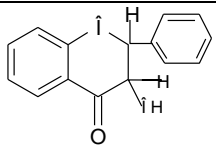
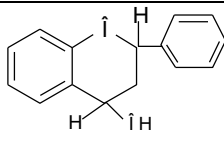
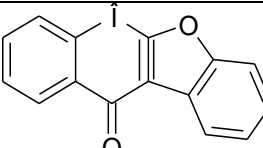
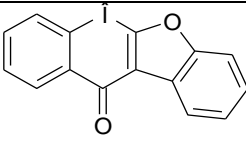
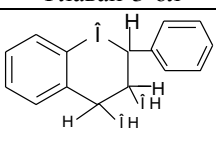
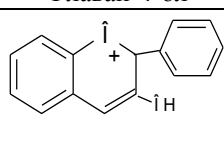
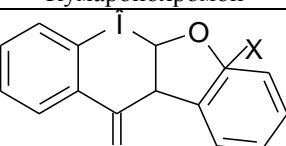
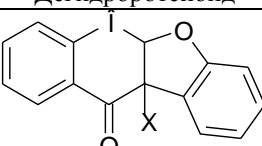
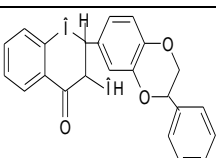
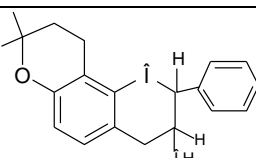
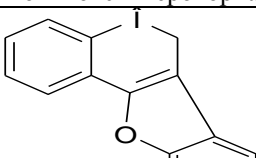
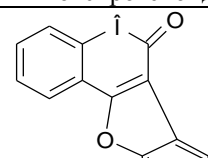
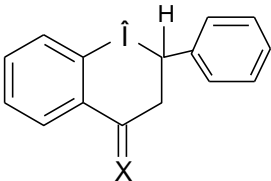
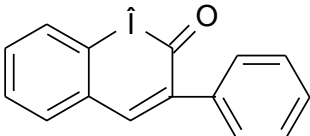
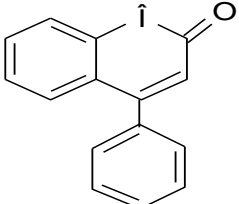
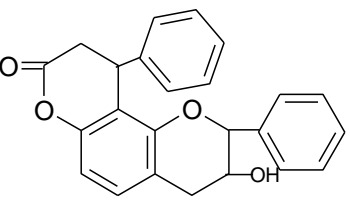
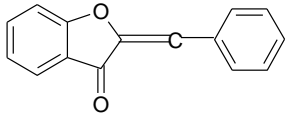
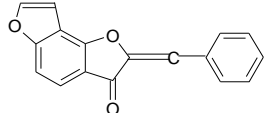
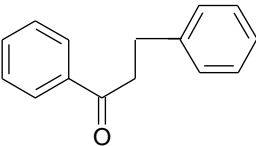
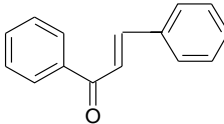
Классификация флавоноидов представлена в таблице 2.

Таблица 2

**Классификация флавоноидов**

Table 2

**The classification of flavonoids**

Флаваны		Изофлаваны	
			
Флаван	Флавонол	Изофлаван	Изофлавонон
			
Флаван-3-ол	Флаван-4-ол	Кумаронохромон	Дегидроротеноид
			
Флавандиол	Антоцианидин	X=н – птерокарпан, x=он – оксиптерокарпан	X=н – ротеноид, x=он – оксиротеноид
			
Флаволигнан	Пиранофлавонол	Дегидроптерокарпан	Куместан
			
Флавонон, где x =O		Арилкумарин	
<b>Неофлаваны</b>			
			
Арилкумарин		Цинхонаин	
			
Аурон	Фураноаурон	Дегидрохалкон	Халкон

В соответствии с теоремой подобия теоретически образовать гидроксикислоту могут такие флавоноиды как: лейкоантоцианы, антоцианидины, флавонолы, флаван-3-олы, флаван-4-олы, флавандиолы, пиранофлаванолы и арилкумарины. В этой связи для создания фитокомпозиции было подобрано следующее лекарственное растительное сырьё клевера лугового трава, боярышника кроваво – красного плоды и одуванчика лекарственного корня.

**Заключение.** Таким образом, исходя из теоремы подобия биологически активные вещества, обладающие противоатеросклеротическим эффектом находятся в лекарственном растительном сырье семейств Астровые, Бобовые, Розоцветные.

#### Список литературы

1. Аронов М.В., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2011. №1. С. 48-56.
2. Гухман А.А. Введение в теорию подобия. М.: Высшая школа, 1973. 296 с.
3. Демографическое положение старшего поколения, численность населения, 2013-1015 гг. URL:[http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rostat/ru/statistics/population/healthcare/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rostat/ru/statistics/population/healthcare/#)(дата обращения 17.05.2016).
4. Кирпичев М.В., Конаков П.К. Математические основы теории подобия. Москва. Издательство академии наук СССР, 1949. 105 с.
5. Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А., Муzychкина Р.А. Природные флавоноиды. Новосибирск: Академическое издательство «ГЕО», 2007. 232 с.
6. Кривцова К.С., Цветкова З.Е. Анализ фармацевтического рынка современных противоатеросклеротических средств // *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії.* 2015. С. 341-342.
7. Некоторые аспекты развития атеросклероза и факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний /Куранов А.А., Балеев М.С, Митрофанова Н.Н., Мельников В.Л. // *Фундаментальные исследования.* – 2014. №10. С.1234-1237.
8. Лилли Л. Патофизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы/Л.Лилли. М.:БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. 598с.

9. Творогова Л.М., Самойленко Е.Ю., Наумов В.Г. Статины – механизмы действия и плеiotропные эффекты // *Лабораторная медицина.* 2008. №9. С. 7-11.

10. Уемов А.И. Аналогия в практике научного исследования/ Уемов А.И. – Москва.Издательство «Наука», 1970. 269 с.

11. Berglayan M., Amyrjanyan A. Analysis of consumer demand for herbal medicine in the republic of Armenia. *Georgian medical news.* 2012. №2: 61-67.

#### References

1. Aronov M.V., Lupanov V.P. Atherosclerosis and Dyslipidemia. №1. 2011. Pp. 48-56.
2. Gukhman A.A. Introduction to the Theory of Similarity. Moscow: Higher School, 1973. 296 p.
3. Demographic Situation of the Older Generation, the Population Size, 2013. 2015. URL: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/generation/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/generation/#) (date of access: May 17, 2016))
4. Kirpichev M.V., Konakov P.K. Mathematical Foundations of the Theory of Similarity. Moscow. Academy of Sciences of the USSR Publishers, 1949. 105 p.
5. Korulkin D.Y., Abilov Z.A., Muzychkina R.A. Natural Flavonoids. Novosibirsk: Academic Publishing House «GEO», 2007. 232 p.
6. Krivtsova K.S., Tsvetkova Z.E. Analysis of the Pharmaceutical Market of Contemporary Drugs for the Treatment of Atherosclerosis // *Technological and Biopharmaceutical Aspects of Creation Drugs of Different Actions.* 2015: 341-342.
7. Kuranov A.A. Baleev M.S. Fundamental Research. Vol.6. №10. 2014. Pp. 1234-1237.
8. Lilly L. The Pathophysiology of Diseases of the Cardiovascular System. Moscow: BINOM. The Laboratory of Knowledge, 2003. 598 p.
9. Tvorogova M.L., Samoylenko E.Y. Statins. The Mechanisms of Action and Pleiotropic Effects // *Laboratory Medicine.* № 9. 2008. Pp. 7-11.
10. Uyomov A.I. The Analogy in the Practice of Scientific Research. Moscow. Publishing house "Science", 1970. 269 p.
11. Berglayan M., Amyrjanyan A. Analysis of consumer demand for herbal medicine in the republic of Armenia. *Georgian medical news.* 2012. №2: 61-67.



УДК 579.017.7

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-3-56-63

Миралимова Ш.М.<sup>1</sup>,  
Огай Д.К.<sup>2</sup>,  
Кутлиева Г.Д.<sup>3</sup>,  
Ибрагимова А.<sup>4</sup>,  
Сохибназарова Х.<sup>5</sup>

**СИНТЕЗ БАКТЕРИОЦИНОПОДОБНОГО ВЕЩЕСТВА  
ШТАММОМ *LACTOBACILLUS PLANTARUM* 42,  
ВЫДЕЛЕННЫМ ИЗ КВАШЕНОЙ КАПУСТЫ**

- 1) старший научный сотрудник, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Институт микробиологии Академии Наук Республики Узбекистан, ул. А.Кадыри, 7В, Ташкент, 100128, Узбекистан,  
*E-mail: mirshakhlo@yahoo.com*
- 2) старший научный сотрудник, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Институт микробиологии Академии Наук Республики Узбекистан, ул. А.Кадыри, 7В, Ташкент, 100128, Узбекистан
- 3) зав. лабораторией, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Институт микробиологии Академии Наук Республики Узбекистан, ул. А.Кадыри, 7В, Ташкент, 100128, Узбекистан
- 4) стажер-исследователь, Институт микробиологии Академии Наук Республики Узбекистан,  
ул. А.Кадыри, 7В, Ташкент, 100128, Узбекистан
- 5) младший научный сотрудник, Институт микробиологии Академии Наук Республики Узбекистан,  
ул. А.Кадыри, 7В, Ташкент, 100128, Узбекистан

**Аннотация**

Бактериоцины – рибосомально синтезируемые антибактериальные белковые вещества, выделяемые определенными видами бактерий и активны против как близкородственных видов, так и против представителей других видов. В настоящее время бактериоцины рекомендуются для применения в качестве антимикробных веществ в пищевой промышленности и в медицине. Количество синтезируемого бактериоцина в значительной степени зависит от условий культивирования, таких как рН среды и температура. Бактериоцины могут как выделяться в среду культивирования, так и оставаться прикрепленными к клетке продуцента. Оптимизация условий продукции бактериоцина и увеличения его активности имеет важное экономическое значение для снижения стоимости его получения.

Целью данной работы было определение локализации бактериоцина *Lactobacillus plantarum* 42, активного против *Enterococcus faecalis* и определение оптимальных условий культивирования, при которых наблюдается его максимальная продукция.

Штамм *Lactobacillus plantarum* 42 синтезирует бактериоцин, активный против *Enterococcus faecalis*, который выделяется в твердую и жидкую питательную среду, однако в МРС бульоне обнаруживается только при 10-кратной концентрации. Бактериоцин обнаруживается на ранней стационарной фазе роста (18 часов) и продолжает оставаться активным до 76 часов после начала ферментации. Максимальное количество бактериоцина было обнаружено после 48 часов ферментации, при начальном значении рН среды от 5 до 7. Не было отмечено отличий в синтезе при температурах 30°C и 37°C. Данный бактериоцин оказался вторичным метаболитом.

**Ключевые слова:** *Lactobacillus plantarum* 42; бактериоцин; *Enterococcus faecalis*.

Миралимова Ш.<sup>1</sup>,  
Огай Д.<sup>2</sup>,  
Кутлиева Г.<sup>3</sup>,  
Ибрагимова А.<sup>4</sup>,  
Сохибназарова Х.<sup>5</sup>

**SYNTHESIS OF BACTERIOCIN-LIKE SUBSTANCE BY *LACTOBACILLUS PLANTARUM* 42 STRAIN ISOLATED FROM SOUR CABBAGE**

- 1) Senior Researcher, PhD in Biology, Senior Scientific Researcher, Institute of Microbiology, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, 7B, A. Kadiry St, Tashkent, 100128, Uzbekistan, *E-mail: mirshakhlo@yahoo.com*
- 2) Senior Researcher, PhD in Biology, Senior Scientific Researcher Institute of Microbiology, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, 7B, A. Kadiry St, Tashkent, 100128, Uzbekistan
- 3) Head of Laboratory, PhD in Biology, Senior Scientific Researcher Institute of Microbiology, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, 7B, A. Kadiry St, Tashkent, 100128, Uzbekistan
- 4) Trainee Researcher Institute of Microbiology, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, 7 B, A. Kadiry St, Tashkent, 100128, Uzbekistan
- 5) Junior Researcher Institute of Microbiology, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, 7 B, A. Kadiry St, Tashkent, 100128, Uzbekistan

**Abstract.** Bacteriocins are ribosomally synthesized antibacterial peptides secreted by certain types of bacteria and are active against both closely related species, and members of other species. Currently bacteriocins are recommended for use as antimicrobial agents in the food industry and in medicine. Bacteriocin production significantly depends on several factors, such as culture conditions – pH, temperature and composition of the growth medium. Bacteriocins can both be released in the culture medium, and remain attached to the producer cell. The optimization of growth conditions for bacteriocin production and the increase of its activity are of great economic importance to reduce its production cost.

The aim of this study was to determine the localization of a bacteriocin of *Lactobacillus plantarum* 42, active against *Enterococcus faecalis*, and to determine the optimal culture conditions in which its maximum output can be observed.

The *Lactobacillus plantarum* 42 strain synthesizes bacteriocin, which is active against *Enterococcus faecalis*, which is released into a solid and a liquid nutrient medium, but in MRS Broth it is found only with tenfold concentration. Bacteriocin is detected at early stationary growth phase (18 hours) and remains active until 76 hours after initiation of fermentation. Max quantity of bacteriocin was detected after 48 hours of fermentation with the initial pH value of 6. There was no difference in the cultivation temperatures of 30°C and 37°C. This bacteriocin proved to be a secondary metabolite.

**Keywords:** *Lactobacillus plantarum* 42; bacteriocin; *Enterococcus faecalis*.

Молочнокислые бактерии (МКБ) выделяют большое количество антимикробных веществ, в том числе органические кислоты, реутерин, диацетил, перекись водорода и бактериоцины, которые способны подавлять рост патогенных микроорганизмов [12]. Бактериоцины – белковые, рибосомально синтезируемые антибактериальные вещества, выделяемые определенными видами бактерий и активны против как близкородственных видов [19], так и против представителей других видов [14]. В настоящее время бактериоцины рекомендуются для применения в качестве антимикробных веществ в пищевой промышленности и в медицине [14, 15]. Разные бактериоцины имеют разный спектр чувствительных микроорганизмов, в том числе вызывающих порчу пищевых продуктов и поэтому они могут служить натуральным заменителем синтетических консервантов [20], в связи с чем в последнее время возрос интерес ученых к поиску новых потенциальных источников этих белковых компонентов. Сообщалось, что продукция бактериоцина зависит от ряда факторов, таких как условия культивирования – pH, температура, состав питательной среды и фазы роста и развития продуцента [10]. Бактериоцины могут как выделяться в среду культивирования [22], так и оставаться прикрепленными к клетке продуцента [11]. Оптимизация условий продукции бактериоцина и увеличения его активности имеет важное экономическое значение для снижения стоимости его получения.

Целью данной работы было определение локализации бактериоцина *Lactobacillus plantarum* 42, активного против *Enterococcus faecalis* и определение оптимальных условий культивирования, при которых наблюдается его максимальная продукция.

#### **Экспериментальная часть**

**Бактериальные культуры.** В работе использовался в качестве продуцента бактериоцин-синтезирующий штамм *Lactobacillus plantarum* 42 [2], выделенный из квашеной капусты и хранящийся в лаборатории генетики молочнокислых бактерий АН РУз в лиофильно высушенном состоянии. Для проведения исследований культуру восстанавливали путем двукратного пересева в МРС бульон (HiMedia) (количество вносимого инокулята 1%) и культивирования при 37°C в течение 24 часов. Индикаторным штаммом служил типовой штамм *Enterococcus faecalis*.

**Определение локализации синтезированного бактериоцина.** Для того чтобы определить, секретировается ли продуцируемый антимикробный пептид во внешнюю среду или остается прикрепленным к клетке, изучали наличие антимикробной активности: а) в толще твердого МРС агара, б) в бесклеточной культуральной среде и в) в лизате клеток. На твердой агаровой среде продукцию бактериоцина изучали методом пятен, описанным Harris и сотр. [3]. Для этого ночную культуру *L. plantarum* 42, выращенную в МРС бульоне, засеивали пятном (7 мкл) на поверхность чашки с МРС агаром и культивировали при 37°C 48 часов при анаэробных условиях для

предотвращения синтеза перекиси водорода. Штаммы *L. plantarum* 43 и *L. plantarum* ATCC были использованы для сравнительного анализа. Для выяснения белковой природы ингибирующего вещества, около пятна выросшей исследуемой культуры помещали каплю (5 мкл) протеаз – пепсина и протеиназы К. Затем чашки покрывали вторым слоем мягкого сердечно-мозгового агара (СМА, HiMedia), в котором было суспендировано 10 мл индикаторной культуры *E. faecalis* в стационарной фазе роста. После 24-часового культивирования при аэробных условиях проверяли наличие и измеряли диаметр зоны подавления роста в индикаторном слое клеток и наблюдали наличие протеазной активности, которая выражалась в росте индикаторной культуры в точках действия пепсина и протеиназы К.

Для определения антимикробной активности культуральной жидкости, восстановленные клетки выращивали в течение 48 часов при 30°C в МРС бульоне, отделяли от культуральной жидкости центрифугированием при 5000 об/мин в течение 15 минут. Супернатант пропускали через мембранный фильтр с размером пор 0.22 мкм для удаления остаточных клеток, концентрировали в 10 раз путем сублимационной сушки с последующим растворением в меньшем количестве воды. Кроме того, из высушенного супернатанта готовили 10% раствор в дистиллированной воде из расчета на массу сухого остатка (100 мкг сухого остатка растворяли в 1 мл стерильной дистиллированной воды.). В качестве контроля использовали питательный МРС-бульон, 10-кратно концентрированный путем лиофильного высушивания с последующим растворением в меньшем количестве воды.

Чтобы определить антимикробную активность лизата клеток, *Lactobacillus plantarum* 42 восстанавливали путем двукратного посева на среду МРС и инкубировали при 30°C 24 часа. Культуру центрифугировали при 5000 об/мин в течение 15 мин, осажденную биомассу ресуспендировали в 300 мл 70% изопропанола и 0.1% трифторуксусной кислоты [11] и перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 3 часов. Остатки клеточной стенки удаляли центрифугированием при 5000 об/мин в течение 15 мин и далее из супернатанта выпаривали изопропанол на роторном испарителе.

Сырой экстракт белков из культуральной жидкости *L. plantarum* 42 получали путем высаливания аммония сульфатом с последующим

диализом в диализном мешке с размерами пор 1000 кДа и сублимационной сушкой.

Проверяли антимикробную активность супернатанта, лизата клеток и сырого экстракта белков методом лунок в агаре [4].

**Подбор оптимальных условий культивирования для максимального синтеза бактериоцина.** Время максимального бактериоцинообразования оценивали методом пятен на агаре по зоне подавления индикаторного штамма *E. faecalis* после 24, 36, 48, 60 и 72 часов ферментации.

Оптимальная температура культивирования определялась при выращивании бактериоциногенной тест-культуры при 30°C и 37°C с последующим измерением зоны подавления роста индикаторного штамма в двухслойном агаре.

Влияние значения рН среды культивирования на бактериоцинообразование изучали при выращивании культуры продуцента на МРС среде, где начальную рН доводили до значений 4.0, 5.0, 6.0, 7.0 и 8.0 с помощью растворов HCl и NaOH и наблюдали изменение диаметра зоны подавления индикаторной культуры описанным выше методом.

В следующей серии опытов изучено образование бактериоцина при следующем режиме ферментации: температуры 37°C, при перемешивании на качалке (с количеством оборотов не менее 200 оборотов в минуту) в колбах с узким и длинным горлом для создания частичной анаэробности и в динамике роста – через 12, 18, 24, 36 и 48 часов.

Определяли в динамике роста изменения рН среды, накопление живых клеток по оптической плотности бактериальной суспензии при длине волны 600 (OD<sub>600</sub>), количеству живых клеток в 1 мл среды и антимикробную активность культуральной жидкости по диаметру зоны отсутствия роста индикаторной культуры *E. faecalis*.

**Время начала синтеза бактериоцина.** Жидкую культуру *L. plantarum* 42, выращенную в МРС бульоне, рассевали на твердый МРС агар для получения поверхностных колоний, затем после 12 ч. роста облучали УФ лучами в течение 30 сек для индукции бактериоцинообразования [1]. Из поверхностных колоний получали бактериальную суспензию с плотностью клеток 10<sup>9</sup> КОЕ/мл путем смыва физиологическим раствором. Затем посевной материал вносили в количестве 5% в колбы со 100 мл МРС бульона. Время начала синтеза бактериоцина определяли на 6, 12, 18, 24, 36, 48, 60 часы ферментации путем нанесения отцентрифугированного и

пропущенного через мембранный фильтр с размерами пор 0.22 мкм супернатанта в количестве 7 мкл на поверхность слоя индикаторной культуры, посеянной в мягкий СМА. После культивирования при 37°C 24 часа отмечали отсутствие роста индикаторной культуры в зоне нанесения супернатанта.

**Результаты исследования и их обсуждение**  
**Антимикробная активность *L. plantarum* 42 на твердой среде, лизата его клеток и супернатанта.**

Показано, что вокруг *L. plantarum* 42 появляется большая зона задержки роста (более 20 мм) у *E. faecalis*. Антимикробный агент *L. plantarum* 42 теряет свою активность против энтерококка после обработки пепсином и протеиназой К, что проявляется в виде участка роста культуры в зоне подавления роста. Это указывает на белковую природу вещества (рис. 1). Другие штаммы *L. plantarum* (*L. plantarum* 43 и *L. plantarum* ATCC) не имеют антимикробной активности против данной культуры.

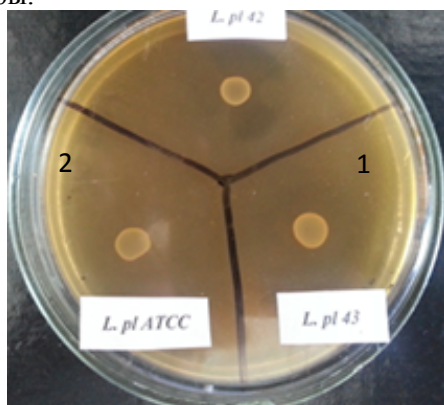


Рис. 1. Антимикробная активность *L. plantarum* 42, обусловленная бактериоцином, к *E. faecalis*  
1 – зона разрушения бактериоцина пепсином  
2 – зона разрушения бактериоцина протеиназой К

Рис. 1. Antimicrobial activity of *L. plantarum* 42, caused by bacteriocin, against *E. faecalis*  
1 – the zone of bactericon destruction by pepsin  
2 – the zone of bactericon destruction by proteinase K

Установлено, что лизат клеток не обладает антимикробной активностью к *E. faecalis*, в то время как культуральная жидкость проявляет антимикробную активность, обусловленную веществом белковой природы, только при 10-кратном концентрировании. 10% раствор высушенного супернатанта и 10-кратно концентрированный супернатант имеют зону подавления роста *Enterococcus faecalis* 13 мм и

26 мм соответственно, в то время как концентрированный МРС бульон не обладает антагонистической активностью по отношению к индикаторной культуре (рис. 2).

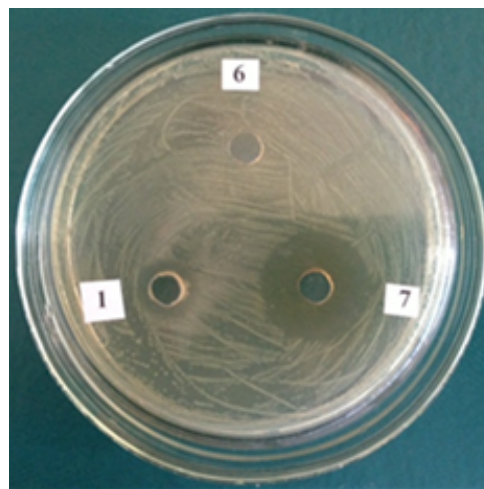


Рис. 2. Антимикробная активность культуральной жидкости *L. plantarum* 42 к *E. faecalis*  
1. 10% раствор сухого остатка супернатанта *L. plantarum* 42  
6. 10-кратно концентрированный МРС бульон  
7. 10-кратно концентрированный супернатант

Рис. 2. Antimicrobial activity of *L. plantarum* 42 culture media against *E. faecalis*  
1. 10% solution of dried *L. plantarum* 42 supernatant  
6. 10-times concentrated MRS Broth  
7. 10-times concentrated supernatant

Полученный путем высаливания сульфатом аммония из культуральной жидкости сырой экстракт белков *L. plantarum* 42 в концентрации 2.5% и 25% также проявил антимикробную активность к *E. faecalis*, при этом наблюдалось увеличение зоны подавления роста индикаторной культуры от 17 до 25 мм.

По литературным данным, в большинстве случаев бактериоцины накапливаются в супернатанте в достаточном количестве, поскольку их активность обнаруживается не только в сыром супернатанте, но и при его разведении в несколько раз [6, 9, 21]. Однако некоторые бактериоцины, такие как плантарицин F [16], лактацин В [5] и плантацин В [23], секретируются в жидкую питательную среду в достаточно малых количествах, поэтому он не обнаруживается без концентрирования супернатанта. Несмотря на это, в твердой питательной среде накопление таких бактериоцинов идет достаточно эффективно, поэтому обнаружение их наличия и активности проводится на агаровой среде. Изучаемый нами бактериоцин *L. plantarum* 42, также как и

плантарицин F, лактацин В и плантацин В, секретируется преимущественно в твердую питательную среду.

**Условия культивирования для максимального накопления бактериоцина**

Результаты показали, что наибольшая продукция бактериоцина наблюдается через 48 часов ферментации, к 60 и 72 часам культивирования, бактериоцинообразование снижается. Температура инкубации – 30°C и 37°C – не влияет значительно на синтез бактериоцина (табл. 1).

Таблица 1

**Диаметр зоны задержки роста индикаторной культуры бактериоцином *L. plantarum* 42 в зависимости от времени культивирования и температуры (мм)**

Table 1

**Diameter of the indicator strain growth inhibition by *L. plantarum* 42 related to the time of cultivation and temperature**

Температура	Время культивирования, ч				
	24	36	48	60	72
30°C	12.4±0.31	15.2±0.48	20.2±0.48	19.4±0.31	17.6±0.23
37°C	13.4±0.31	15.6±0.52	19.4±0.31	19.6±0.52	17.6±0.52

Изучение влияния значения pH на синтез бактериоцина показало, что синтез бактериоцина максимален при pH 6, диаметр зоны подавления роста индикаторной культуры составляет 19.6 мм, при pH 5.0 и 7.0 также наблюдается значительный синтез бактериоцина и диаметр зоны подавления роста составляет 17.6 и 17.8 мм. При pH ниже 5 бактериоцинообразования не наблюдается и при pH 8 синтез бактериоцина значительно снижается (табл. 2).

Таблица 2

**Влияние pH среды на образование бактериоцина штаммом *L. plantarum* 42**

Table 2

**Influence of initial pH of growth media on bacteriocin production by *L. plantarum* 42**

pH питательной среды MRS	Диаметр зоны отсутствия роста, мм
4.0	-
5.0	17.6±0.52
6.0	19.6±0.31
7.0	17.8±0.48
8.0	12.2±0.26

Условия культивирования, такие как начальное значение pH среды и температура, являются важным фактором для продукции бактериоцинов [20].

Определение бактериоцинообразования в динамике роста при ферментации продуцента на

качалке показало, что максимальный синтез бактериоцина при данных условиях происходит через 24 часа после начала ферментации, когда наблюдается максимальное количество живых клеток в среде ( $1.4 \times 10^9$ ). Диаметр зоны отсутствия роста индикаторной культуры при этом составлял 15.5 мм, тогда как через 48 часов после начала инкубации наряду со снижением количества живых клеток в среде и накоплением кислот (pH среды снижается до 3.5), уменьшается диаметр зоны отсутствия роста до 14.8 мм (табл.3).

Таблица 3

**Бактериоциногенная активность *L. plantarum* 42 в динамике роста и развития**

Table 3

**Bacteriocinogenic activity of *L. plantarum* 42 in the dynamics of growth and development**

Показатели	Время культивирования, ч				
	12	18	24	36	48
pH	4.7	4.5	3.8	3.5	3.5
Оптическая плотность бактер. суспензии	2.38	2.71	2.75	2.78	3.1
Количество живых клеток/мл культуральной среды	$5.5 \cdot 10^8$	$1.2 \cdot 10^9$	$1.4 \cdot 10^9$	$9.5 \cdot 10^8$	$7.5 \cdot 10^8$
Зона бактерицидного действия	12.2±0.48	14.5±0.45	15.5±0.45	15.1±0.14	14.8±0.59

**Время начала синтеза бактериоцина**

При нанесении супернатанта *L. plantarum* 42 на поверхность слоя с индикаторной культурой было отмечено, что не во всех образцах наблюдается подавление роста *E. faecalis* на месте нанесения супернатанта. Подавление начинает проявляться в образце, взятом через 18 часов после начала культивирования, что соответствует началу стационарной фазы роста исследуемой культуры. Ингибирующая активность супернатанта сохраняется до 72 часов, после чего наблюдение было остановлено. Сохранение активности в течение длительного времени возможно связано с тем, что культура не образует внеклеточных протеаз.

В отличие от многих бактериоцинов МКБ, активность бактериоцина *L. plantarum* 42 не обнаруживается в культуральной жидкости до начала стационарной фазы роста. В такой же фазе роста обнаруживаются активность бактериоцина плантарицина F [16], в то время как плантарицин Т, продуцируемый *L. plantarum* LPC010,

обнаруживается только во время поздней фазы стационарного роста [17]. В отличие от них, плантарицины А, ВN, С и S [7, 13, 8, 17] – все бактериоцины *L. plantarum*, обнаруживались в период активного роста, также как и педиоцин АсН, низин, сакацин А и лейконоцин Lcm I [24].

Отсутствие активности бактериоцина F во время экспоненциальной фазы роста Paunter и сотр [16] объясняются следующими факторами: либо он не синтезируется в этой фазе роста, либо он синтезируется во время активного роста, но адсорбирован на клетке до тех пор, пока pH не снижается до того уровня, который приводит к десорбции. В нашем исследовании показано, что pH не влияет на десорбцию бактериоцина, так через 12 часов культивирования, когда активности бактериоцина еще не наблюдается и через 18 часов культивирования, когда уже проявляется активность, значение pH отличается незначительно. Это подтверждается отсутствием антимикробной активности лизата клеток *L. plantarum* 42. Вероятно, синтез бактериоцина начинается только в ранней стационарной фазе роста *L. plantarum* 42, что означает, что он является вторичным метаболитом. В большинстве случаев, синтез бактериоцинов МКБ происходит во время активной фазы роста [21], но некоторые исследования указывают, что МКБ могут синтезировать бактериоцин в стационарной фазе [16].

Условия культивирования, такие как начальное значение pH среды и температура, являются важным фактором для продукции бактериоцинов [20]. По данным Prema [18], оптимальными условиями накопления бактериоцина тремя штаммами *L. plantarum* (IZ, A1, F1), выделенными из растительного сырья, является МРС-среда с pH=6.5, температура инкубации 37°C и время ферментации 48 часов. Такие же условия культивирования являются оптимальными для продукции бактериоцина *L. plantarum* 42, хотя температура в пределах от 30°C до 37°C не изменяла синтез бактериоцина. В другом исследовании синтеза бактериоцина *L. plantarum* ST194BZ в работе Todorov S.D. и Dicks L.M.T [21] оптимальное значение pH также установлено выше 4.5, хотя оптимальная температура для синтеза равна 30°C. Из полученных нами результатов и литературных данных можно сделать вывод, что оптимальной температурой продукции бактериоцинов *L. plantarum* является температура в пределах 30°C и 37°C и оптимальное значение pH = 6.

Кроме температуры и pH среды, на синтез бактериоцинов большое влияние оказывает

состав питательной среды [21], что будет изучено нами в дальнейших исследованиях.

### Заключение

*L. plantarum* 42, выделенный из квашеной капусты, синтезирует бактериоцин, активный против *E. faecalis*, который секретируется в питательную среду. Максимальная продукция бактериоцина наблюдается при начальном значении pH среды, равном 6 и при температуре от 30°C до 37°C. Бактериоцин *L. plantarum* 42 является вторичным метаболитом.

Для дальнейшей оптимизации бактериоцинообразования целесообразным является подбор состава питательной среды.

### Список литературы

1. МУК 4.2.2602-10. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Система предрегистрационного доклинического изучения безопасности препаратов. Отбор, проверка и хранение производственных штаммов, используемых при производстве пробиотиков. Методические указания. 2010 г. URL: [http://www.hippocratic.ru/medtext2/medtext\\_28555.htm](http://www.hippocratic.ru/medtext2/medtext_28555.htm) (дата обращения 17.05.2016)
2. Пробиотические свойства бактериоциногенного штамма *Lactobacillus plantarum* / Миралимова Ш.М., Огай Д.К., Элова Н.А., Сохибназарова Х.А., Кутлиева Г.Д., Шакирова Д.Н. // Фармацевтический журнал. 2016. № 2. С.111-116.
3. Antimicrobial activity of lactic acid bacteria against *Listeria monocytogenes* / Harris L. J., Daeschel M. A., Stiles M. E., Klaenhammer T. R. J Food Prot. 1999. № 52. P.384-387.
4. Balouiri M., Sadiki M., Ibsouda S. K. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. Journal of Pharmaceutical Analysis. 2016. Vol. 6. № 2. P. 71-79.
5. Barefoot S. F., Klaenhammer T. R. Purification and characterization of the lactobacillus acidophilus bacteriocin, lactacin B. Antimicrobial agent and chemotherapy. 1984. № 26. P. 328-334.
6. Characterization and purification of a new bacteriocin with a broad inhibitory spectrum produced by *Lactobacillus plantarum* lp 31 strain isolated from dry-fermented sausage / Muller D. M., Carrasco M. S., Tonarelli G. G. and Simonetta A. C. Journal of Applied Microbiology. 2009. Vol. 106. P. 2031-2040.
7. Daeschel M. A., McKenney M. C., McDonald L. C. Bacteriocidal activity of *Lactobacillus plantarum* C-11. Food microbiology. 1990. № 7. P. 91-98.
8. Detection, purification and partial characterization of plantaricin C, a bacteriocin produced by a *Lactobacillus plantarum* strain of dairy origin / Gonzales B., Arca P., Mayo B., Suarez J. E. Applied and environmental microbiology. 1994. № 60. P. 2158-2163.

9. Dufour A., Hindre T., Haras D., Le Penne J. P. The biology of lantibiotics from the lactacin 481 group is coming of age. *FEMS Microbiol. Rev.* 2007. Vol. 31. P. 134-167
10. Ennahar S., Sonomoto K. and Ishizaki A. Class IIa Bacteriocins from Lactic Acid Bacteria: Antibacterial Activity and Food Preservation. *Journal of Bioscience and Bioengineering.* 1999. Vol. 87. № 6. P. 705-716.
11. Field D., Connor P. M. O., Cotter P. D., Hill C., Ross R. P. The generation of nisin variants with enhanced activity against specific Gram-positive pathogens. *Molecular Microbiology.* 2008. Vol. 69. № 1. P. 218-230.
12. Leroy F. and De Vuyst L. Lactic Acid Bacteria as Functional Starter Cultures for the Food Fermentation Industry. *Trends in Food Science & Technology.* 2004. Vol. 15, № 2, P. 67-78.
13. Lewus C. B., Montville T. J. Further characterization of bacteriocins plantaricin BN, Bavaricin MN and pediocin A. *Food biotechnology.* 1992. N 6, P. 153-174.
14. Nes I.F., Yoon S.S., Diep D.B. Ribosomally synthesized antimicrobial peptides (bacteriocins) in Lactic acid bacteria. *Food science biotechnology.* 2007. Vol.16. № 5. P. 675-690.
15. Papagianni M. Ribosomally Synthesized Peptides and Antimicrobial Properties: Biosynthesis, Structure, Function, and Applications. *Biotechnology Advances.* 2003. Vol. 21, № 6. P. 465-499.
16. Paynter M. J. B., Brown K. A., Hayasaka S. S. Factors affecting the production of an antimicrobial agent, plantaricin F, by *Lactobacillus plantarum* BF001. *Letters in applied microbiology.* 1997. № 24. P. 159-165.
17. Plantaricins S and T, two new bacteriocins produced by *Lactobacillus plantarum* LPC010 isolated from a green olive fermentation / Jimenez-Diaz R., Rios-Sanchez R. M., Desmazeaud M., Riuz-Barba J.L. *Applied and environmental microbiology.* 1993. № 59. P. 1416-1424.
18. Prema P. In vitro antagonistic activity of probiotic *Lactobacillus plantarum* against water borne pathogens. *International Journal of pharmacy and pharmaceutical sciences.* 2013. Vol. 5. № 4. P. 175-178.
19. Riley M. A. and Wertz J. E. Bacteriocins: Evolution, Ecology, and Application // *Annual Review of Microbiology.* 2002. Vol. 56. № 3. P. 117-137.
20. Tagg J. R., Dajani A. S. and Wannamaker L. W. Bacteriocins of Gram-Positive Bacteria. *Bacteriological Reviews.* 1976. Vol. 40. № 3. P. 722-756.
21. Todorov S. D., Dicks L. M. T. Effect of growth medium on bacteriocin production by *Lactobacillus plantarum* ST194BZ, a strain isolated from Boza. *Food Technol. Biotechnol.* 2005. Vol. 43. № 2. P. 165-173.
22. Vijayakumar P.P, Muriana P.M. A Microplate Growth Inhibition Assay for Screening Bacteriocins against *Listeria monocytogenes* to Differentiate Their Mode-of-Action. *Biomolecules.* 2015. Vol. 5. P. 1178-1194.
23. West C.A., Warner P.J. Plantacin B, a bacteriocin produced by *Lactobacillus plantarum* NCDO 1193. *FEMS microbiology letters.* 1988. № 49. P. 163-165.
24. Yang R., Johnson M.C., Ray B. Novel method to extract large amounts of bacteriocins from lactic acid bacteria. *Applied and environmental microbiology.* 1992. № 58, P. 3355-3359.

#### References

1. MUK 4.2.2602-10. Control Methods. Biological and Microbiological Factors. The System of Pre-registration of Preclinical Safety Studies of Drugs. Sampling, Testing and Storage of Production Strains Used in the Production of Probiotics. Methodical Instructions. 2010 URL: [http://www.hippocratic.ru/medtext2/medtext\\_28555.htm](http://www.hippocratic.ru/medtext2/medtext_28555.htm) (date of access: July 15, 2016).
2. Probiotic Properties of Bacteriocinogenic Strain *Lactobacillus Plantarum* / Miralimova Sh.M., Ogai D.K., Elova N.A., Sokhibnazarova H.A., Kutlieva G.D., Shakirova D.N. *Pharmaceutical Journal.* 2016. №: 2. Pp.111-116.
3. Antimicrobial activity of lactic acid bacteria against *Listeria monocytogenes* / Harris L. J., Daescheyl M. A., Stiles M. E., Klaenhammer T. R. *J Food Prot.* 1999. № 52. P.384-387.
4. Balouiri M., Sadiki M., Ibsouda S. K.. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis.* 2016. Vol. 6. № 2. P. 71-79.
5. Barefoot S. F., Klaenhammer T. R. Purification and characterization of the *Lactobacillus acidophilus* bacteriocin, lactacin B. *Antimicrobial agent and chemotherapy.* 1984. № 26. P. 328-334.
6. Characterization and purification of a new bacteriocin with a broad inhibitory spectrum produced by *Lactobacillus plantarum* lp 31 strain isolated from dry-fermented sausage / Muller D. M., Carrasco M. S., Tonarelli G. G. and Simonetta A. C. *Journal of Applied Microbiology.* 2009. Vol. 106. P. 2031-2040.
7. Daeschel M. A., McKenney M. C., McDonald L. C. Bacteriocidal activity of *Lactobacillus plantarum* C-11. *Food microbiology.* 1990. № 7. P. 91-98.
8. Detection, purification and partial characterization of plantaricin C, a bacteriocin produced by a *Lactobacillus plantarum* strain of dairy origin / Gonzales B., Arca P., Mayo B., Suarez J. E. *Applied and environmental microbiology.* 1994. № 60. P. 2158-2163.
9. Dufour A., Hindre T., Haras D., Le Penne J. P. The biology of lantibiotics from the lactacin 481 group is coming of age. *FEMS Microbiol. Rev.* 2007. Vol. 31. P. 134-167.
10. Ennahar S., Sonomoto K. and Ishizaki A. Class IIa Bacteriocins from Lactic Acid Bacteria: Antibacterial Activity and Food Preservation. *Journal of Bioscience and Bioengineering.* 1999. Vol. 87. № 6. P. 705-716.
11. Field D., Connor P. M. O., Cotter P. D., Hill C., Ross R. P. The generation of nisin variants with enhanced activity against specific Gram-positive pathogens. *Molecular Microbiology.* 2008. Vol. 69. № 1. P. 218-230.
12. Leroy F. and De Vuyst L. Lactic Acid Bacteria as Functional Starter Cultures for the Food Fermentation Industry. *Trends in Food Science & Technology.* 2004. Vol. 15, № 2, P. 67-78.

13. Lewus C. B., Montville T. J. Further characterization of bacteriocins plantaricin BN, Bavarin MN and pediocin A. Food biotechnology. 1992. N 6, P. 153-174.

14. Nes I.F., Yoon S.S., Diep D.B. Ribosomally synthesized antimicrobial peptides (bacteriocins) in Lactic acid bacteria. Food science biotechnology. 2007. Vol.16. № 5. P. 675-690.

15. Papagianni M. Ribosomally Synthesized Peptides and Antimicrobial Properties: Biosynthesis, Structure, Function, and Applications. Biotechnology Advances. 2003. Vol. 21, № 6. P. 465-499.

16. Paynter M. J. B., Brown K. A., Hayasaka S. S. Factors affecting the production of an antimicrobial agent, plantaricin F, by *Lactobacillus plantarum* BF001. Letters in applied microbiology. 1997. № 24. P. 159-165.

17. Plantaricins S and T, two new bacteriocins produced by *Lactobacillus plantarum* LPC010 isolated from a green olive fermentation / Jimenez-Diaz R., Rios-Sanchez R. M., Desmazeaud M., Riuz-Barba J.L. Applied and environmental microbiology. 1993. № 59. P. 1416-1424.

18. Prema P. In vitro antagonistic activity of probiotic *Lactobacillus plantarum* against water borne

pathogens. International Journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. 2013. Vol. 5. № 4. P. 175-178.

19. Riley M. A. and Wertz J. E. Bacteriocins: Evolution, Ecology, and Application // Annual Review of Microbiology. 2002. Vol. 56. № 3. P. 117-137.

20. Tagg J. R., Dajani A. S. and Wannamaker L. W. Bacteriocins of Gram-Positive Bacteria. Bacteriological Reviews. 1976. Vol. 40. № 3. P. 722-756.

21. Todorov S. D., Dicks L. M. T. Effect of growth medium on bacteriocin production by *Lactobacillus plantarum* ST194BZ, a strain isolated from Boza. Food Technol. Biotechnol. 2005. Vol. 43. № 2. P. 165-173.

22. Vijayakumar P.P, Muriana P.M. A Microplate Growth Inhibition Assay for Screening Bacteriocins against *Listeria monocytogenes* to Differentiate Their Mode-of-Action. Biomolecules. 2015. Vol. 5. P. 1178-1194.

23. West C.A., Warner P.J. Plantacin B, a bacteriocin produced by *Lactobacillus plantarum* NCDO 1193. FEMS microbiology letters. 1988. № 49. P. 163-165.

24. Yang R., Johnson M.C., Ray B. Novel method to extract large amounts of bacteriocins from lactic acid bacteria. Applied and environmental microbiology. 1992. № 58, P. 3355-3359.



УДК 616.31 : 615.322

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-3-64-69

Новиков О.О.<sup>1</sup>,  
Жилякова Е.Т.<sup>2</sup>,  
Цимбалистов А.В.<sup>3</sup>,  
Трифонов Б.В.<sup>4</sup>,  
Малютина А.Ю.<sup>5</sup>,  
Писарев Д.И.<sup>6</sup>

**НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА**

- 1) заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия
- 2) заведующая кафедрой фармацевтической технологии, доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия
- 3) заведующий кафедрой ортопедической стоматологии, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия
- 4) заведующий кафедрой стоматологии общей практики, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия
- 5) старший преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, кандидат фармацевтических наук
- 6) профессор кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, доктор фармацевтических наук, доцент Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия

**Аннотация.** Широкая распространенность заболеваний пародонта во всем мире, тяжесть их течения и негативное влияние на здоровье человека подчеркивают важность проблемы профилактики и лечения данных заболеваний. Фитопрепараты традиционно используют для ускорения процесса заживления после хирургического вмешательства и местного лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта и пародонта. Доказано, что лекарственные растения и лекарственные продукты на их основе зачастую способны заменить синтетические препараты. И при этом в значительной степени снижен вред здоровью человека, что обуславливает перспективность поиска нового лекарственного растительного сырья и разработки на его основе лекарственных препаратов, которые могут использоваться в лечении заболеваний пародонта. Существенный вклад в данном направлении может сделать новое научное направление «Фармацевтический ремейк», которое представляет собой комплекс традиционных и инновационных технологических, аналитических и фармакологических операций (моделей), приводящих к возрождению ранее известных и ныне не используемых лекарственных составов и форм.

**Ключевые слова:** заболевания пародонта; качество стоматологической помощи; лекарственные растения; фармацевтический ремейк.

Novikov O.O.<sup>1</sup>,  
Zhilyakova E.T.<sup>2</sup>,  
Tsimbalistov A.V.<sup>3</sup>,  
Trifonov B.V.<sup>4</sup>,  
Malyutina A.Yu.<sup>5</sup>,  
Pisarev D.I.<sup>6</sup>

**A NEW LOOK AT THE PROBLEM OF PREVENTION AND TREATMENT  
OF PERIODONTAL DISEASES**

- 1) Head of Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Doctor of Pharmacy, Professor, Belgorod State National Research University, Pobedy St., 85, Belgorod, 308015, Russia
- 2) Head of Department of Pharmaceutical Technology, Doctor of Pharmacy, Professor, Belgorod State National Research University, Pobedy St., 85, Belgorod, 308015, Russia
- 3) Head of Department of Prosthetic Dentistry, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belgorod State National Research University, Pobedy St., 85, Belgorod, 308015, Russia
- 4) Head of Department of General Practice Dentistry, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belgorod State National Research University, Pobedy St., 85, Belgorod, 308015, Russia

- 5) Senior Lecturer of Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, PhD of Pharmacy, Belgorod State National Research University, Pobedy St., 85, Belgorod, 308015, Russia  
6) Professor of Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Doctor of Pharmacy, Associate Professor, Belgorod State National Research University, Pobedy St., 85, Belgorod, 308015, Russia

**Abstract.** The prevalence of periodontal disease in the world, and the severity of their current negative impact on human health problems underline the importance of prevention and treatment of these diseases. Herbal preparations are traditionally used to accelerate the healing process after surgery, and topical treatment of diseases of the oral mucosa and periodontal. It is proved that herbs and medicinal products based on them are often able to replace synthetic drugs. And thus greatly reduced harmful to human health, which causes promising new drug research and development of vegetable raw materials it is based on drugs which can be used in the treatment of periodontal disease. A significant contribution in this area can make a new scientific direction "Pharmaceutical remake", which is a set of traditional and innovative technology, analytical and pharmaceutical operations (models), leading to a revival of the prior art and is now unused medicinal compositions and shapes.

**Keywords:** periodontal disease; quality of dentist treatment; medicinal herbs; pharmaceutical remake.

### Введение

Проблема профилактики и лечения заболеваний пародонта занимает одно из ведущих мест в современной стоматологии. Значимость этой проблемы определяется широкой распространенностью заболеваний пародонта во всем мире, тяжестью их течения, негативным влиянием на здоровье человека.

Распространенность заболеваний пародонта достигает 98% у 90% взрослого населения, в промышленно развитых странах выявляются более или менее выраженные клинические признаки гингивита, у 50% населения – симптомы пародонтита средней степени тяжести, а 3% населения страдают пародонтитом тяжелой степени. В последнее время чаще отмечается тяжелое течение пародонтита, увеличилось число лиц с агрессивными формами пародонтита. В связи с тем, что лечение развившихся форм пародонтита требует значительных временных затрат специалистов, увеличивающихся по мере утяжеления процесса, полное обеспечение больных соответствующей лечебной помощью (в т.ч. медикаментозной) оказывается проблемой, которая не может быть решена ни в одной стране мира [3]. В этой связи, научная значимость определенного решения данной проблемы очевидна.

В свою очередь, фитопрепараты традиционно используют для ускорения процесса заживления после хирургического вмешательства и местного лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта и пародонта [2]. Все применяемые в стоматологии фитопрепараты условно, по опубликованному данным, можно разделить на 2 группы: 1-я – отвары и настои, экстракты (водно-

спиртовые и масляные), настойки, соки; 2-я – фитопасты, фитопарафины, фитовзвеси, фитомазы. Препараты 1-й группы предназначены для полосканий, инстилляций, аппликаций, в основном в домашних условиях. К их недостаткам можно отнести: небольшой срок хранения (от пары часов до нескольких суток), иногда сложность и длительность их приготовления, короткий период воздействия на пародонт. Препараты 2-й группы применяют для аппликаций и смазываний, чаще в амбулаторных условиях. Их, как правило, prepares сам врач или специально обученный младший медицинский персонал.

Целевых лекарственных форм заводского происхождения на мировом и отечественном рынках представлено крайне мало. Чаще они классифицируются как биологически активные добавки или изделия медицинского назначения. Ассортимент используемых в настоящее время лекарственных средств растительного происхождения представляется недостаточным и насыщен или отечественными («Хлорофиллипт», «Ротокан», «Настойка календулы», «Настойка эвкалипта» и др.), или импортными дорогостоящими препаратами («Мараславин», «Дентинокс», «Стоматофит», «Калгель», «Камистад», «Элюгель» и др.), которые не содержат оптимального состава биологически активных соединений, направленно действующих на патогенетические звенья целевых заболеваний.

Одним из известных отечественных фитопрепаратов фирмы «Салута» являются «Пластины-ЦМ». Производитель продукта «Пластины-ЦМ» заявляет несколько механизмов

их лечебного действия – противовоспалительный, обезболивающий, антимикробный и др. Продукт предложено использовать для лечения пародонтита средней тяжести [7]. Разработаны комбинированные антимикробные фитопрепараты для стоматологической практики в форме настойки и геля на основе (Патент РФ на изобретение № 2428171 от 10.09.2011 г. «Состав лекарственной фитосубстанции с антимикробными и противовоспалительными свойствами «Дентос»; Заявка № 2009143215, приоритет изобретения 25.11.2009 г.). В пропись препарата «Дентос» включены следующие виды растительного сырья: листья эвкалипта (*Eucalyptus viminalis* Labill.), трава эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea* (L.) Moench.), цветки календулы (*Calendula officinalis* L.), кора дуба (*Quercus robur* L.), масло гвоздичного дерева (*Caryophyllus aromaticus* L.).

#### **Основная часть**

Идея создания новых целевых лекарственных препаратов с применением инновационных технологий, базирующаяся на рациональном использовании комплексного фармакологического действия биологически активных соединений растительного происхождения на разные звенья патогенеза и клинические проявления воспалительных заболеваний пародонта, на наш взгляд, является достаточно актуальной.

**Цель работы** – анализ проблемы современной профилактики и терапии заболеваний пародонта.

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

Исследование проводили посредством контент-анализа литературных данных с элементами структурного анализа. Объектом служили данные о современном состоянии заболеваемости пародонта, методах профилактики и фармакотерапии.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Как известно, пародонт выполняет ряд важных функций: барьерную, трофическую, пластическую, амортизирующую функцию рефлекторной регуляции жевательного давления. При воспалении тканей пародонта происходит нарушение этих функций, степень которых нарастает по мере длительности течения воспаления, особенно когда к воспалительной деструкции мягких тканей присоединяется деструкция кости альвеолярных отростков, обуславливающая подвижность зубов, существенное поражение функциональной активности жевательного аппарата – вплоть до

потери зубов. Характерно, что по мере утяжеления местной воспалительной реакции и ее генерализации одновременно усиливается ее пагубное воздействие на состояние общих защитных механизмов организма и ряда органов и систем – т.е. формируется замкнутый порочный круг, существенно усложняющий решение лечебных задач [3].

Согласно современной точке зрения, основной причиной развития гингивита и пародонтита является микробная инфекция. Причем патологические изменения в пародонте могут возникнуть даже при определенном резком увеличении количества и обычных микроорганизмов, но особенно – при появлении в их составе, так называемых, пародонтопатогенных микробов, однако следует учитывать, что реализация патогенного воздействия микробных скоплений происходит только при условии резкого снижения местных и общих механизмов защиты.

При заболеваниях пародонта чаще всего среди микроорганизмов полости рта определяются несколько видов бактерий: из грамотрицательных анаэробов это – бактероиды: *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas melaninogenica*; анаэробоспириллы, спирохеты, фузобактерии и грамположительные анаэробные и микроаэрофильные микроорганизмы групп актиномицетов (*A. naeslundii*, *A. viscosus*, *A. israelii*) и стрептококков. Самыми типичными микроорганизмами зубных бляшек при поражениях пародонта являются *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Veillonella parvula*, *Fusobacterium nucleatum* и *Peptostreptococcus micros*. Основную пародонтопатогенную роль играют анаэробные микроорганизмы: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* и др. Особенностью действия этих анаэробов является то, что они выделяют чрезвычайно активные эндотоксины и ферменты, которые повреждают клетки и межклеточные структуры всех тканей пародонта, включая кость.

Так как микроорганизмы в придесневой области присутствуют всегда, их подавление бактерицидными компонентами слюны происходит постоянно. Однако, до определенного уровня симптомы воспаления не определяются клиническими методами. При этом ткани десны имеют обычный здоровый вид. После того как число микробов превышает определенное число, или в случае, если в их составе появляются иные

патогенные виды, развивается клинически регистрируемая воспалительная реакция – гингивит. При прогрессировании патологического процесса гингивит переходит в пародонтит. Значит, гингивит и пародонтит имеют одну и ту же природу.

Рассуждая о терапии заболеваний пародонта, трудно назвать аспекты, по которым позиции пародонтологов были бы полностью согласованы. Конечно, существуют общепринятые взгляды на необходимость комплексного лечения данных нозологий, но разные авторы по-разному понимают сущность комплексной терапии. Иногда в понятие «комплексная терапия» вкладывается простая сумма стоматологических манипуляций (например, полоскание полости рта растворами антисептиков, аппликации на десны отваров лекарственных растений, некоторые физиотерапевтические процедуры и т. д.). Другая крайность – мнение о том, что комплексная терапия обязательно должна включать в себя терапевтические, хирургические, ортопедические, ортодонтические и физиотерапевтические воздействия. А если какой-то вид лечения не применялся, то комплексной терапией называть такое лечение нельзя [8].

К концу XX века создана научная база для квалифицированного и обоснованного проведения комплексной терапии заболеваний пародонта. Пародонтологи получили ясное представление о распространенности этого вида патологии, предрасполагающих факторах, видовом составе микрофлоры полости рта и пародонтальных карманов, были предложены вполне приемлемые для практической пародонтологии отечественные (1983 и 2001 годы) классификации заболеваний пародонта [8].

В свою очередь, еще в XIX веке медицина имела в своем арсенале лекарственные средства только природного происхождения. Синтетических препаратов практически не существовало. Впоследствии чрезвычайно экспрессно произошел переход на синтетические лекарственные препараты и в настоящее время они доминируют на потребительском рынке. Объективно благодаря этому медики получили явные преимущественные инструменты для интенсивного лечения острых и критических состояний макроорганизма *homo sapiens*, а также многих хронических заболеваний. Но при этом утерян накопленный веками фитотерапевтический опыт.

Сегодня, когда человечество переживает очередной виток интереса к натуроцветике,

изучение новых видов растительного сырья, введение их в официальную медицину в виде лекарственных средств и биологически активных пищевых добавок становится как нельзя своевременным и разумным. При этом невозможно не опереться на огромный пласт эмпирических знаний, который предоставляет в наше распоряжение народная медицина.

Известно, что количество лекарственных растений приблизительно достигает 20 тысяч, однако официальной медициной пока используется не более 300. В последние десятилетия в связи с появлением новой нозологической формы – «лекарственной болезни» – актуальность применения препаратов из растительного сырья возрастает непомерно.

В целом препараты из растений обладают определенными особенностями. Они отличаются сложностью химического состава, свойственного растениям и, следовательно, многообразием биологического действия, влияют не на один, а на несколько рецепторов. Не случайно одно и то же растение можно использовать при различных заболеваниях, оно может проявлять и патогенетическое и симптоматическое и иммуностимулирующее действие. Эта активность распространяется на нормализацию функциональных расстройств органов, на нормализацию процессов обмена веществ. Поэтому действие фитопрепаратов проявляется не сиюминутным эффектом, а при длительном применении, что и определяет специфику и ценность этих средств. Наступивший терапевтический эффект от применения природных компонентов более стойкий и длительный [4].

Для сравнения, современные синтетические средства активны, как правило, при острых процессах на уровне надклеточных или мембранных систем приспособления, воздействуя на системы регуляции организма. На внутренний метаболизм, на патогенетическую терапию они порой не оказывают должного воздействия, не восстанавливают нарушенные метаболические циклы, их функции. Для исправления нарушенного хода тканевого метаболизма следует использовать метаболическую адаптотерапию, которую и осуществляют препараты растительного происхождения. Именно это терапевтическое свойство растений особенно ценно для лечения таких трудно поддающихся лечению заболеваний как гингивит и пародонтит. Кроме того, в растениях находятся положительные сопутствующие

вещества, которые усиливают целебное действие основных веществ. Например, витамин С значительно активнее проявляет свои свойства в присутствии природных флавоноидов [4].

Наряду с этим растительные препараты, чаще, не обладают статистически подтвержденным аллергизирующим эффектом. Их применение не дает нежелательных и побочных эффектов.

В стоматологии при различных заболеваниях применяют сотни лекарственных растений и еще больше их сборов. В литературе накоплен обширный материал, посвященный воздействию растений и препаратов из них на клиническое течение, местный и общий иммунитет, микрофлору, обмен веществ, на функцию тканей пародонта [4]. В зону нашего внимания попали лекарственные растения, содержащие эфирные масла.

В древние века люди использовали при заболеваниях зубов и десен эфиромасличные растения. В Юго-Восточной Азии, Индии, Китае – гвоздику, индейцы в Америке – базилик, в Древней Руси для этого готовили бальзамы хвойников (пихты, кедра и сосны), которые укрепляли и лечили зубы, десны, слизистую оболочку полости рта [1]. Смолу мастики (мастика) издревле использовали в стоматологии в странах Ближнего Востока, используют ее и в настоящее время при стоматитах, гингивитах, при пломбировании зубов, устранении запаха изо рта. Арабы использовали для лечения зубов и укрепления десен смолу финного дерева.

Сегодня при различных стоматологических заболеваниях по-прежнему применяют эфирные масла ряда растений, например, при гингивите – пихты, аира, душицы, кедра и др.; при стоматите – розы, шалфея, ромашки, эвкалипта и др. Активно используются аппликации из воска с эфирными маслами. Так, терапия пародонтита с использованием аппликации воска уже на 3-6-й день дает изменение клинической картины: исчезает воспаление, прекращается кровоточивость десен. При стоматитах, в т. ч. язвенном, наблюдалось благотворное воздействие восков розы, апельсина, шалфея, лаванды на слизистую оболочку полости рта и ткани протезного поля. Эфирное масло шалфея эффективно при терапии корневого пульпита – в пульпе затухает острый воспалительный процесс, останавливается его переход в хроническую стадию. При воспалении десен применяют и отвар из шишкоягод можжевельника в виде полосканий [5, 6].

Также известно, что при пародонтите эффективными являются следующие эфирные

масла: апельсина, мяты, гвоздики, монарды, мирра, бергамота, лаванды, чабреца, лимона, пачули, мяты. Например, используемая для этого эфирная композиция «За верность Арга» содержит в своем составе эфирное масло можжевельника и, кроме того, эфирные масла базилика, лаванды, ладана, мяты (производитель – ООО «Пенталис», г. Новосибирск, Россия).

При этом возникает вопрос – чем же объяснить биологическую активность ряда эфиромасличных растений? Если эфирными маслами, тогда почему часто «работает» отвар? Или действуют флавоноиды и комплекс соэстрактивных соединений в целом? В любом случае явно необходим набор лекарственных форм на основе этих растений или их биологически активных соединений. В ходе разработки таковых возникнут ответы и на возникшие вопросы.

#### **Заключение**

С 2005 года в Белгородском государственном университете реализуется ряд научно-исследовательских проектов в рамках научного направления «Разработка методологических подходов к анализу природных и синтетических биологически активных соединений в объектах различного происхождения». Изучение фармакологических аспектов использования данных биологически активных соединений», направленных на создание инновационных целевых лекарственных препаратов, на разработку новых технологических приемов обработки фармацевтических субстанций с использованием методологии механохимии, на развитие комплекса фармакологических исследований, в т. ч. доклинических. В результате многолетних исследований из данного направления выделилось отдельное – «Фармацевтический ремейк», ставящее своей целью введение в официальную рецептуру лекарственных форм на основе биологически активных соединений ранее известных в официальной и народной медицине лекарственных растений [10]. Данный путь развития фармацевтики предоставляет в распоряжение разработчиков практически неограниченные возможности, выглядит достаточно рациональным и малозатратным, т.к. нет необходимости заниматься полномасштабным научным поиском [9]. В рамках данного научного направления решаются и обозначенные выше практические задачи фармакотерапевтического обеспечения практической стоматологии.

### Литература

1. Ароматерапия в стоматологии. Интернет-портал Российского потребительского общества АРГО. Режим доступа URL: <http://argo-tema.ru/library-8382.html> (дата обращения 15.07.2016).
2. Балин В.Н. Применение фитопрепаратов для лечения патологии пародонта / В.Н. Балин, А.К. Иорданишвили, А.М. Ковалевский, А.Я. Аветисян, В.А. Вайнштейн Режим доступа URL: <http://www.medicus.ru/stomatology/specialist/primenenie-fitopreparatov-dlya-lecheniya-patologii-parodonta-29062.phtml> (дата обращения 15.07.2016).
3. Грудянов А.И., Овчинникова В.В. Профилактика воспалительных заболеваний пародонта. М.: МИА, 2007. 80 с.
4. Мануйлов Б.М. Некоторые особенности фитотерапии в стоматологии: Методические рекомендации. М., 2005. 57 с.
5. Можжевельник в рецептах народной медицины. Режим доступа: URL: <http://health.wild-mistress.ru/wm/health.nsf/publicall/7E54CBE42A9A7B1AC32573F90047F31A> (дата обращения 15.07.2016).
6. Можжевельник обыкновенный (яловец звичайний). Режим доступа: URL: [http://herbalis.ru/index.php?option=com\\_content&task=view&id=122](http://herbalis.ru/index.php?option=com_content&task=view&id=122) (дата обращения 15.07.2016).
7. ФНПП «Салута» . Режим доступа URL: [http://saluta.ru/konferen\\_mart\\_2007.php](http://saluta.ru/konferen_mart_2007.php) (дата обращения: 15.07.2016).
8. Цепов Л.М. Причины безуспешного лечения заболеваний пародонта / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, Е.А. Михеева Режим доступа URL: [http://bone-surgery.ru/view/prichiny\\_bezuspeshnogo\\_lecheniya\\_zabol\\_evaniy\\_parodonta/](http://bone-surgery.ru/view/prichiny_bezuspeshnogo_lecheniya_zabol_evaniy_parodonta/) (дата обращения: 15.07.2016).
9. Novikov O.O., Pisarev D.I., Zhilyakova E.T. 2014. Juniper: phytochemistry and pharmacology of genus *Juniperus* L.: monograph. Moscow, Publishing House of the Academy of Medical Sciences. P. 178.
10. Novikov O.O. Study of plants of genus *Stachys* on the example of *Betonica officinalis* L. within the scientific course "Pharmaceutical remake" / O.O. Novikov, D.I. Pisarev, A.Yu. Malyutina et.al. // International Journal Of Pharmacy & Technology. 2016. Vol. 8, Is. 2. Pp. 14454-14464.

### References

1. Aromatherapy in dentistry. Internet portal of the Russian consumer society ARGO.. Access: <http://argo-tema.ru/library-8382.html> (date of access: July 15, 2016).
2. Balin VN The use of herbal remedies for the treatment of periodontal diseases / VN Balin, AK Iordanishvili, AM Kovalevsky, AJ Avetisyan, VA Weinstein URL: <http://www.medicus.ru/stomatology/specialist/primenenie-fitopreparatov-dlya-lecheniya-patologii-parodonta-29062.phtml> (date of access: July 15, 2016)
3. Grudyanov AI Ovchinnikov VV Prevention of inflammatory periodontal diseases. M. : MIA, 2007. 80 p.
4. BM Manuilov Some features of herbal medicine in dentistry: of methodical recommendations. Moscow, 2005. 57 p.
5. Juniper in recipes of traditional medicine. URL: <http://health.wild-mistress.ru/wm/health.nsf/publicall/7E54CBE42A9A7B1AC32573F90047F31A> (date of access: July 15, 2016).
6. Juniperus (Yalovets zvichayny). URL: [http://herbalis.ru/index.php?option=com\\_content&task=view&id=122](http://herbalis.ru/index.php?option=com_content&task=view&id=122) (date of access: July 15, 2016).
7. FNPP "Saluta" URL:[http://saluta.ru/konferen\\_mart\\_2007.php](http://saluta.ru/konferen_mart_2007.php) (reference date: 09.05.2016).
8. Tsepov LM Reasons for unsuccessful treatment of periodontal diseases / LM Tsepov, AI Nikolaev, EA Mikheeva URL: [http://bone-surgery.ru/view/prichiny\\_bezuspeshnogo\\_lecheniya\\_zabol\\_evaniy\\_parodonta/](http://bone-surgery.ru/view/prichiny_bezuspeshnogo_lecheniya_zabol_evaniy_parodonta/) (date of access: July 15, 2016).
9. Novikov O.O., Pisarev D.I., Zhilyakova E.T. 2014. Juniper: phytochemistry and pharmacology of genus *Juniperus* L.: monograph. Moscow, Publishing House of the Academy of Medical Sciences. P. 178.
10. Novikov O.O. Study of plants of genus *Stachys* on the example of *Betonica officinalis* L. within the scientific course "Pharmaceutical remake" / O.O. Novikov, D.I. Pisarev, A.Yu. Malyutina et.al. // International Journal Of Pharmacy & Technology. 2016. Vol. 8, Is. 2. Pp. 14454-14464.

УДК 615.457

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-3-70-77

Жилякова Е.Т.<sup>1</sup>,  
Новикова М.Ю.<sup>2</sup>,  
Новиков О.О.<sup>3</sup>,  
Малютина А.Ю.<sup>4</sup>,  
Цветкова З.Е.<sup>5</sup>,  
Бочарникова М.А.<sup>6</sup>

## К ПРОБЛЕМЕ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ

- 1) заведующая кафедрой фармацевтической технологии, доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия
- 2) доцент кафедры фармацевтической технологии, кандидат фармацевтических наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия
- 3) заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия
- 4) старший преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, кандидат фармацевтических наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия
- 5) ассистент кафедры фармацевтической технологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия
- 6) ассистент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия

**Аннотация.** На сегодняшний день на российском фармацевтическом рынке представлено множество препаратов для лечения инфекционных заболеваний глаз, но они имеют ряд существенных недостатков, которые приводят к снижению терапевтической эффективности лекарственной формы. Одним из таких недостатков является отсутствие пролонгированного действия у офтальмологических препаратов с антимикробной активностью, вследствие чего лекарственный препарат быстро вымывается слезой из конъюнктивной полости. Крайне важно, чтобы препарат находился в конъюнктиве достаточно продолжительное время и мог оказывать необходимый терапевтический эффект, так как обильное слезотечение способствует быстрому вымыванию лекарственных веществ и тем самым снижает результативность лечения. У пролонгированных лекарственных средств увеличена продолжительность действия. Решить проблему поддержания высокой вязкости глазных капель при минимальном содержании пролонгатора позволяет создание новых или модификация известных вспомогательных веществ. Одним из перспективных методов модификации является механохимическая обработка веществ, в частности твердофазная обработка в мельницах различного типа. Идея создания новых целевых лекарственных препаратов с применением инновационных технологий механохимии базируется на присутствии в составе лекарственных форм комплекса действующих веществ, влияющих на различные патогенетические звенья патологического процесса, и субмикроструктурированных пролонгаторов-загустителей, обеспечивающих оптимальный режим инстиллирования и, как следствие, рациональную фармакотерапию.

**Ключевые слова:** инфекционные заболевания глаз; пролонгатор; механохимическая обработка веществ.

**Zhilyakova E.T.<sup>1</sup>,  
Novikova M.Yu.<sup>2</sup>,  
Novikov O.O.<sup>3</sup>,  
Malyutina A.Yu.<sup>4</sup>,  
Tsvetkova Z.E.<sup>5</sup>,  
Bocharnikova M.A.<sup>6</sup>**

**THE PROBLEM OF THE PREVENTION AND TREATMENT  
OF INFECTIOUS DISEASES OF THE EYE**

- 1) Head of Department of Pharmaceutical Technology, Doctor of Pharmacy, Professor, Belgorod State National Research University, Pobedy St., 85, Belgorod, 308015, Russia
- 2) Associate Professor of Department of Pharmaceutical Technology, PhD of Pharmacy, Associate Professor, Belgorod State National Research University, Pobedy St., 85, Belgorod, 308015, Russia
- 3) Head of Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Doctor of Pharmacy, Professor, Belgorod State National Research University, Pobedy St., 85, Belgorod, 308015, Russia
- 4) Senior Lecturer of Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, PhD of Pharmacy, Belgorod State National Research University, Pobedy St., 85, Belgorod, 308015, Russia
- 5) Assistant Lecturer of Department of Pharmaceutical Technology, Belgorod State National Research University, Pobedy St., 85, Belgorod, 308015, Russia
- 6) Assistant Lecturer Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Belgorod State National Research University, Pobedy St., 85, Belgorod, 308015, Russia

**Abstract.** To date, there are many drugs to treat infectious diseases of the eye on the Russian pharmaceutical market, but they have a number of disadvantages, which lead to a decrease in therapeutic efficacy of the formulation. One of these shortcomings is the lack of long-acting in ophthalmic drugs with antimicrobial activity, whereby the drug is quickly washed away tears from the conjunctival cavity. It is essential that the drug was in the conjunctiva quite a long time and could provide the desired therapeutic effect, as excessive tearing promotes rapid washout of drugs and thereby reduces the effectiveness of treatment. In prolonged medicines increased duration of action. Solve maintain high viscosity eye drops, the problem with a minimum content prolongator allows the creation of new or modifications of known adjuvants. One of the promising methods is a modification mechanochemical treatment substances, in particular solid-state processing in mills of different types. The idea of creating new targeted drugs with the use of innovative technologies Mechanochemistry based on the presence in the composition of dosage forms of the complex of active ingredients that influence the different pathogenetic links of the pathological process, and submikrostrukturing prolongators-thickeners providing an optimum mode of instillation and, as a consequence, rational pharmacotherapy.

**Keywords:** infectious diseases of the eye; prolongator; mechanochemical treatment substances.

**Введение**

В последние годы в области эпидемиологии бактериальных заболеваний глаз наблюдаются следующие отрицательные тенденции:

- рост резистентных штаммов возбудителей к антимикробным агентам, полирезистентность;
- увеличение доли грамотрицательных возбудителей, более агрессивных (синегнойная палочка);
- ношение контактных линз;
- учащение возникновения токсико-аллергических реакций на интенсивное, бесконтрольное, длительное применение лекарств современной терапии, где важное причинное значение имеют некачественные препараты и опасность аллергической реакции на консерванты и лекарственную основу глазных капель [12].

Кроме того, инфекционные заболевания переднего отдела глаза часто сопровождаются синдромом сухого глаза, который обуславливает

плохую переносимость местной антибактериальной терапии и существенно осложняет течение воспалительного заболевания глаз [3, 13, 16].

**Основная часть**

На сегодняшний день на российском фармацевтическом рынке представлено множество препаратов для лечения инфекционных заболеваний глаз, но они имеют ряд существенных недостатков, которые приводят к снижению терапевтической эффективности лекарственной формы.

Во-первых, большинство препаратов антимикробного действия производится на основе антибиотиков различной химической природы, к которым возможно возникновение резистентности микроорганизмов-возбудителей инфекции, и результатом использования таких лекарственных препаратов является осложнение клинических проявлений заболевания.



Во-вторых, доказано, что в основе инфекционных заболеваний глаз лежит аллергическая реакция, которая впоследствии сопровождается бактериальным конъюнктивит в виде покраснения, обильного слезотечения и зуда. Аллергическая реакция в клинической картине болезни может определяться как проявление глазной инфекции, так и реакцией тканей глаза на токсико-аллергические воздействия лекарственных средств предшествующей длительной терапии (антибиотики, противовирусные препараты, анестетики и др.). Такой подход к пониманию клинического течения бактериальных конъюнктивитов позволяет учитывать этот факт для построения эффективной терапии заболевания [14]. Поэтому зачастую при лечении назначаются дополнительные препараты противовоспалительного и противоаллергического действия.

В-третьих, используемые офтальмологические препараты антимикробного действия не являются пролонгированными, быстро вымываются слезой из конъюнктивальной полости, вследствие чего не оказывают должного терапевтического эффекта и требуют применения до 6-8 раз в сутки.

Также следует отметить, что при лечении бактериальных конъюнктивитов почти всегда требуется дополнительная терапия противовоспалительными, противоаллергическими, регенераторными, иммуномодулирующими или регенераторными препаратами [1].

**Цель работы** – анализ проблемы разработки современных офтальмологических препаратов антимикробного действия.

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

Объектом исследования является ассортимент офтальмологических препаратов антимикробного действия. Исследования проводили посредством контент-анализа литературных данных, используя структурный и графический методы анализа.

#### **Результаты и обсуждение**

На российском фармацевтическом рынке офтальмологические препараты антимикробного действия представлены в следующих лекарственных формах: капли глазные – 72%, капли глазные и ушные – 12%, мазь глазная – 14%, порошок для приготовления капель глазных – 2% (рисунок 1).



Рис. 1. Ассортимент лекарственных форм офтальмологических препаратов антимикробного действия российского фармацевтического рынка

Fig. 1. The range of formulations of ophthalmic drugs antimicrobial action of the Russian pharmaceutical market

На отечественном фармацевтическом рынке офтальмологические препараты антимикробного действия представлены 21 действующим веществом следующих фармакологических групп:

фторхинолоны – 23,81%, антисептики – 23,81%, аминогликозиды – 19,05%, сульфаметамид – 4,76%, другие группы – 28,57% (рисунок 2).

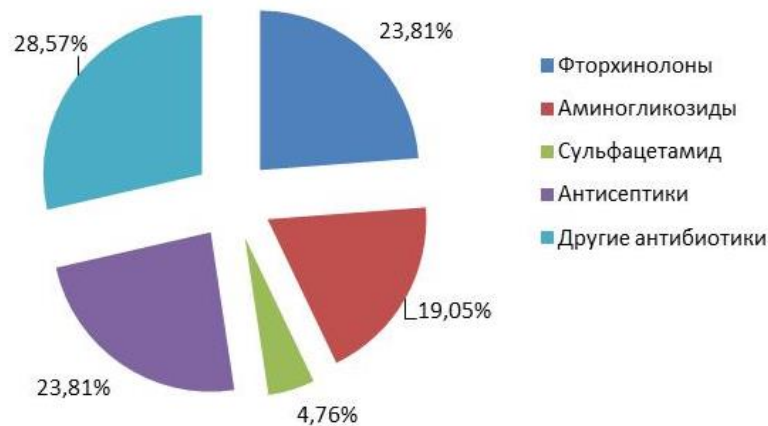


Рис. 2. Ассортимент фармакологических групп действующих веществ офтальмологических препаратов антимикробного действия российского фармацевтического рынка

Fig. 2. The range of pharmacological groups of active substances ophthalmic drugs antimicrobial action of the Russian pharmaceutical market

На основании анализа ассортимента офтальмологических препаратов можно сделать вывод о том, что 71,43% из них производятся на основе антибиотиков различной химической природы, к которым возможно возникновение резистентности микроорганизмов-возбудителей инфекции, что способствует утяжелению течения заболевания.

В последнее время исследователи отмечают увеличение количества резистентных к антибиотикам возбудителей глазных инфекций. По литературным данным, в регионах широкого применения гентамицина, число устойчивых штаммов возбудителей при язве роговицы достигало 63,6%, частота устойчивых к ципрофлоксацину *S. aureus*, изолированных при конъюнктивитах и кератитах, за 5 лет выросла с 8% до 20,7%, из 279 штаммов возбудителей, выделенных при бактериальной язве роговицы, резистентны к офлоксацину 20,2%, левифлоксацину – 15,5%, тобрамицину – 29,4%. В свою очередь исследователи отмечают, что среди возбудителей, изолированных при бактериальной инфекции роговицы, вызванной *Pseudomonas*, чувствительными к ципрофлоксацину были 80%, но только 20% – к ампициллину и 14% – к цефалексину. При конъюнктивитах, вызванных *S. aureus* и *Haemophilis influenza*, резистентность к тетрациклину достигала 20,7%. Высокая частота резистентных штаммов возбудителей бактериальных инфекций вызывает необходимость использования новых веществ широкого спектра антимикробного действия. Однако, немаловажным остается тот факт, что антибиотики способствуют усилению аллергических реакций на лекарственные вещества [6, 9].

Так, большинство обычных возбудителей глазных инфекций, включая *H. influenzae*, *Ps. aeruginosa* и *S. viridans*, имеют высокую резистентность к эритромицину, *Ps. aeruginosa* устойчива к левомецитину, а около 50% стафилококков не чувствительны к сульфаниламидам [23, 24]. Возросла резистентность к аминогликозидам (глазным каплям гентамицина и тобрамицина) со стороны стафилококков, в частности, коагулазонегативных стафилококков [3, 8, 4]. Отмечается высокая частота резистентности возбудителей бактериальных конъюнктивитов к тетрациклину и хлорамфениколу [22].

Что касается препаратов пиклоксидина и декаметоксина, к которым не возникает резистентность микроорганизмов, то они обладают довольно узким спектром противомикробной активности, кроме того, пиклоксидин способствует снижению концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций.

В настоящее время в офтальмологической практике лечения инфекционных конъюнктивитов широко применяется группа фторхинолонов. Однако, как и другим антибиотикам, первоначально низкая резистентность к ним постепенно возрастает при широком применении. К примеру, по некоторым данным, резистентность микроорганизмов к ципрофлоксацину может достигать 52,6% [5, 17, 21]. Особо следует отметить, что Фармакологическим комитетом РФ к применению у детей раннего возраста разрешены не все фторхинолоны, так как наряду с их высокой эффективностью возможно возникновение токсико-аллергических реакций [2, 18].

Среди офтальмологических препаратов можно выделить Окомистин на основе мирамистина, присутствующий на отечественном фармацевтическом рынке присутствует препарат. Клинические исследования этого препарата показали отсутствие побочных эффектов, уменьшение выраженности симптомов воспаления. Полное исчезновение симптомов воспаления наблюдалось к 3-4 дню использования глазных капель Окомистин, при использовании традиционной терапии воспалительных заболеваний глаз симптомы сохраняются до 14 дней. Установлено, что использование мирамистина в терапии воспалительных заболеваний глаз приводит к 100% восстановлению трудоспособности больных [10, 11, 19, 20].

Однако, анализируя состав глазных капель Окомистин, видно, что он не является пролонгированным, а, следовательно, быстро вымывается из конъюнктивальной полости и требует частой инстилляций капель при использовании – до 6 раз в сутки, что крайне неудобно для больного.

Крайне важно, чтобы препарат находился в конъюнктиве достаточно продолжительное время и мог оказывать необходимый терапевтический эффект, так как обильное слезотечение способствует быстрому вымыванию лекарственных веществ и тем самым снижает результативность лечения. У пролонгированных лекарственных средств увеличена продолжительность действия.

Существует два основных направления пролонгирования глазных лекарственных форм. К первому относится использование систем равномерно и непрерывно высвобождающих лекарственное средство во времени (имплантанты, вставки, коллоидные системы). Вторым направлением является использование пролонгаторов, которые увеличивают время нахождения лекарственного вещества в конъюнктивальной полости [26]. Так, широкое распространение в технологии офтальмологических лекарственных форм в качестве пролонгаторов получили различные синтетические и природные высокомолекулярные соединения (натрий карбоксиметилцеллюлоза, поливиниловый спирт, гидроксипропилцеллюлоза, поливинилпирролидон и др.).

Главными критериями, допускающими применение полимера в офтальмологии, являются отсутствие аллергических реакций, низкая токсичность, фармакологическая индифферентность, а также отсутствие физико-

химических взаимодействий с активным веществом и вспомогательными компонентами лекарственной формы. Использование растворов высокомолекулярных соединений различной концентрации позволяет регулировать время пролонгирования. Следует отметить, что в Европейской Фармакопее пролонгированность является одним из требований к глазным каплям.

Решить проблему поддержания высокой вязкости глазных капель при минимальном содержании пролонгатора позволяет создание новых или модификация известных вспомогательных веществ. Одним из перспективных методов модификации является механохимическая обработка веществ, в частности твердофазная обработка в мельницах различного типа. Установлено, что после механохимической обработки пролонгаторов-загустителей (Na-КМЦ, ПВС, комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС) их водные растворы имеют более высокую вязкость по сравнению с вязкостью водных растворов необработанных субстанций [7].

На сегодняшний день на российском фармацевтическом рынке представлен 51 лекарственный препарат антибактериального действия для местного применения в офтальмологии [23].

По данным рисунка 3 лидирующие страны-производители офтальмологических препаратов антимикробного действия на российском фармацевтическом рынке распределились следующим образом: Россия – 35,42%, Индия – 20,83%, Бельгия – 10,42%, другие страны составляют 33,33%.

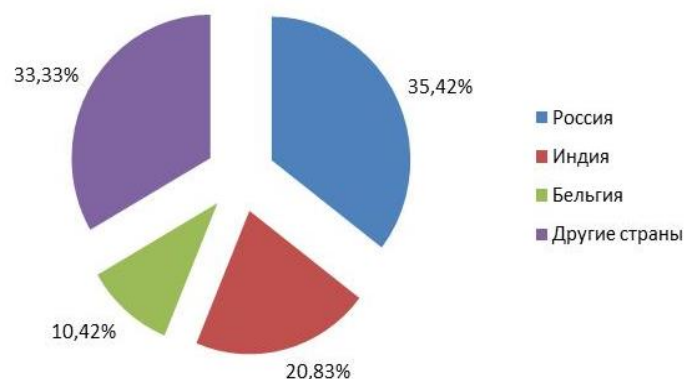


Рисунок 3. Страны-производители офтальмологических препаратов антимикробного действия российского фармацевтического рынка.  
Fig. 3. Producing countries ophthalmic drugs antimicrobial action of the Russian pharmaceutical market.

### Заключение

С 2005 года в Белгородском государственном университете реализуется ряд научно-исследовательских проектов в рамках в научного направления «Разработка методологических подходов к анализу природных и синтетических биологически активных соединений в объектах различного происхождения. Изучение фармакологических аспектов использования данных биологически активных соединений», направленных на создание инновационных целевых лекарственных препаратов, на разработку новых технологических приемов обработки фармацевтических субстанций с использованием методологии механохимии, на развитие комплекса фармакологических исследований, в т. ч. доклинических.

Идея создания новых целевых лекарственных препаратов с применением инновационных технологий механохимии базируется на присутствии в составе лекарственных форм комплекса действующих веществ, влияющих на различные патогенетические звенья патологического процесса, и субмикроструктурированных пролонгаторов-загустителей, обеспечивающих оптимальный режим инстиллирования и, как следствие, рациональную фармакотерапию.

Применение механохимических подходов в фармацевтике для получения субмикро- и наноструктурированных субстанций имеет большие перспективы, в том числе потому, что позволяет проводить некоторые технологические процессы доступными и экологически чистыми методами без использования дополнительных химических реагентов и растворителей.

Ранее проведенные исследования, в т.ч. с использованием механохимических приемов, показали, что существующая степень решения проблемы комплексного изучения физико-химических свойств, безопасности фармакологической активности субмикро- и наноструктурированных фармацевтических субстанций требует дальнейшей разработки новых методических подходов и алгоритмов для повышения качества получаемых результатов. Результаты экспериментальных исследований позволили констатировать высокую эффективность и преимущества разрабатываемых методик по сравнению с используемыми в настоящее время аналогами.

### Литература

1. Анисимов С.И. Комбинированные препараты в современной терапии инфекционно-воспалительных поражений глаз бактериальной этиологии // Русский медицинский журнал. Т. 18. № 30. 2010. С. 74-78.
2. Антипова Ю.Н., Антипова Л.Н. Фторхинолоны, ограничивающие их применение в детской практике. Опыт применения глазных капель «Офтаквикс» в детской офтальмологии // Клиническая офтальмология (Б-ка РМЖ). №5. 2005. С. 42-56.
3. Бектурдиев Ш.С. Изучение эффективности препарата Фенсулгал при комплексном лечении конъюнктивитов хламидийной этиологии // Клиническая офтальмология (Б-ка РМЖ). №2. 2003. С. 31-40.
4. Вохмяков А.В., Гурченков П.А., Околов И.Н. Выбор оптимального антибиотика для профилактики осложнений в офтальмохирургии // Клинич. офтальмология. Т.8, № 1. 2007. С. 36-41.
5. Егоров В.В., Савченко Н.В., Барабанова Г.И., Боровских Е.В., Смолякова Г.П. Эффективность применения глазных капель «Офтаквикс» в лечении инфекционных конъюнктивитов // Русский медицинский журнал. № 2. 2008. С. 45-49.
6. Жилиякова Е.Т., Новиков О.О., Аكوпова В.В. Изучение мягких контактных линз как перспективных транспортных систем для офтальмологии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. N 8. 2013. С. 260-264.
7. Жилиякова, Е.Т. Исследование свойств микроструктурированных субстанций производных целлюлозы / Е.Т. Жилиякова, Д.В. Придачина, О.О. Новиков, Н.Н. Попов // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 5. URL: <http://http://www.science-education.ru> (дата обращения 29.07.2016).
8. Кафтырева Л.А., Околов Н.И. Резистентность коагулазонегативных стафилококков, выделенных от больных с конъюнктивитами к антибактериальным препаратам // Новое в офтальмологии. №4. 2006. С. 34-36.
9. Кириченко Н.А. Фармакотерапия инфекционно-воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза // Новое в офтальмологии. N 2. 2012. С. 56-57.
10. Кириченко И.М. Применение препарата Окомистин® в лечении бактериальных заболеваний глаз // Катарактальная и рефракционная хирургия. №4. 2012. С. 52-53.
11. Кириченко И.М. Использование препарата Окомистин в лечении бактериальных заболеваний глаз // Поликлиника. №3. 2012. С. 112-113.
12. Майчук Ю.Ф. Колбиоцин, глазные капли и мазь. Пятнадцать лет в офтальмологической практике в России // Клинич. офтальмология. Т. 7, № 1. 2006. С. 43-47.
13. Майчук Ю.Ф. Современная терапия конъюнктивитов у детей // Consilium medicum/ Педиатрия. №2. 2007. С. 80-87.
14. Майчук Ю.Ф., Вахова Е.С., Токарев Д.Е., Якушина Л.Н., Яни Е.В. Применение антиаллергических глазных капель аллергодил в комплексном лечении инфекционных конъюнктивитов

и кератоконъюнктивитов // Новые лекарственные препараты. № 1. 2000. С. 37-40.

15. Материалы сайта WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology URL: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (дата обращения 29.07.2016).

16. Мошетова Л.К., Чернакова Г.М. Флоксал в терапии воспалительных заболеваний переднего отдела глаза // Клиническая офтальмология (Б-ка РМЖ). №1. 2006. С. 45-50.

17. Полуниин Г.С., Маложен С.А., Полунина Е.Г. Антибактериальные глазные капли Нормакс в офтальмологической практике // Клиническая офтальмология (Б-ка РМЖ). №7. 2004. С. 51-57.

18. Прозорная Л.П., Бржеский В.В., Воронцова Т.Н., Ефимова Е.Л. Особенности медикаментозной терапии хронического хламидийного конъюнктивита у детей (предварительное сообщение) // Клиническая офтальмология (Б-ка РМЖ). №6. 2004. С. 38-50.

19. Применение Окомистина® для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний глаз // Terra Medica. №4. 2010. С. 20-23.

20. Применение препарата Окомистин® для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний глаз. Обзор литературы // Катарактальная и рефракционная хирургия. N 2. 2012. С. 66-68.

21. Решетняк В.Ю., Попков В.А., Сковпень Ю.В., Краснюк И.И. Повышение биодоступности малорастворимых лекарственных веществ с помощью твердых дисперсий с полиэтиленгликолем // Российский медицинский журнал. №6. 2005. С. 34-37.

22. Самуйло Е.К., Козлов Р.С., Иванчик Н.В., Кречикова О.И. Резистентность к антибиотикам бактериальных возбудителей инфекционных заболеваний глаз: многоцентровое исследование «ВИЗа», 2008.

23. Электронный справочник ВИДАЛЬ 2011. URL: <http://www.vidal.ru> (дата обращения 29.07.2016).

24. Материалы сайта WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology URL: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (дата обращения 17.08.2016).

25. Asbell P.A. Recent levofloxacin susceptibility data / P.A. Asbell // Eurotimes. Supplement. Vol. 11, № 11. 2006. Pp. 3-4.

26. Nanotechnology in ocular drug delivery / K. Sanjeeb [et al.] // Drug Discovery Today. 2008. Vol. 13, №3/4.2008. Pp. 144-151.

### References

1. Anisimov S.I. Combination drugs in current therapy of infectious and inflammatory lesions of the eye bacterial etiology // Russian Medical Journal. T. 18. № 30. 2010. Pp.74-78.

2. Antipova J.N., Antipova L.N. Fluoroquinolones, limiting their use in pediatric practice. Experience in the use of eye drops "Oftakviks" in Pediatric Ophthalmology // Clinical Ophthalmology (Bk BC). №5. 2005. Pp. 42-56.

3. Bekturdiyev S.S. Efficacy Fensulkal drug in the complex treatment of conjunctivitis chlamydial etiology // Clinical Ophthalmology (Bk BC). №2. 2003. Pp. 31-40.

4. Vohmyakov A.V., Gurchenok P.A., approximately IN Choosing the best antibiotic to prevent complications in ophthalmic clinical // ophthalmology. V. 8, N 1. 2007. Pp. 36- 41.

5. Egorov V.V., Savchenko N.V., Barabanov G.I., Borovskikh E.V., Smolyakova G.P. The effectiveness of eye drops "Oftakviks" in the treatment of infectious conjunctivitis // Russian medical zhurnal. № 2. 2008. Pp. 45-49.

6. Zhilyakova E.T. The study of soft contact lenses as a future transportation systems for ophthalmology / E.T. Zhilyakova, O.O. Novikov, V.V. Akopova // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. N 8. 2013. Pp. 260-264.

7. Zhilyakova, E.T. Studying the properties of microstructured substances cellulose derivatives [Text] / E.T. Zhilyakova, D.V. Pridachin, O.O. Novikov, N.N. Popov // Modern problems of science and education. 2012. № 5. URL: <http://www.science-education.ru> (date of access: July 29, 2016)

8. Kaftyreva L.A. about NI The resistance of coagulase-negative staphylococci isolated from patients with conjunctivitis antimicrobial // New in ophthalmology. №4. 2006. Pp. 34-36.

9. Kirichenko N.A. Pharmacotherapy of infectious and inflammatory diseases of the anterior segment of the eye // New in ophthalmology. N 2. 2012. Pp.56-57.

10. Kirichenko I.M. Use of the drug in the treatment of bacterial Okomistin® eye diseases // Cataract and Refractive Surgery. №4. 2012. Pp. 52-53.

11. Kirichenko I.M. Using Okomistin drug in the treatment of bacterial eye diseases // Poliklinika. №3.2012. Pp. 112-113.

12. Maychuk Y.F. Kolbiotsin, eye drops and ointment. Fifteen years in ophthalmic practice in Russia // Clinical. oftalmologiya. T. 7, № 1.2006. P. 43-47.

13. Maychuk Y.F. Modern treatment of conjunctivitis in children // Consilium medicum / Pediatrics. №2. 2007. Pp. 80-87.

14. Maychuk Y.F. The use of anti-allergy eye drops allergodil in the complex treatment of infectious conjunctivitis and keratoconjunctivitis / Y.F. Maychuk, E.S. Vahova, D.E. Tokarev et al. // New medicines. Number 1. 2000. Pp. 37-40.

15. Materials Site WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology URL: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (date of access: July 29, 2016).

16. Moshetova L.K., Chernakova G.M. Floksal in the treatment of inflammatory diseases of the anterior eye // Clinical Ophthalmology (Bk BC). №1. 2006. Pp. 45-50.

17. Polunin G.S., Maloja S.A., Polunin E.G. Antibakterialnye eyedrops Normaks in ophthalmologic practice // Clinical Ophthalmology (Bk BC). №7. 2004. P. 51-57.

18. Prozornaya L.P., Brzhesky V.V., Vorontsova T.N., Efimova E.L. Features of pharmacotherapy of chronic chlamydial conjunctivitis in children (preliminary report) // Clinical Ophthalmology (Bk BC). №6. 2004. Pp. 38-50.

19. Use Okomistina® for the treatment and prevention of infectious and inflammatory eye diseases // Terra Medica. №4. 2010. Pp. 20-23.

20. Use of the drug Okomistin® for the treatment and prevention of infectious and inflammatory diseases of the eye. // Literature Review of Cataract and Refractive Surgery. N 2. 2012. Pp. 66-68.

21. Reshetnyak V.Y., Popkov V.A., Skovpen J.V., Krasnyuk I.I. Increasing the bioavailability of poorly soluble drugs using solid dispersions with PEG // Russian medical journal. №6. 2005. Pp. 34-37.

22. Samuylov E.K., Kozlov R.S., Ivanchyk N.V., Krechikova O.I. Antibiotic resistance of bacterial

pathogens of infectious diseases of the eye: a multicenter study "Visa", 2008.

23. Electronic reference VIDAL 2011. URL: <http://www.vidal.ru> (date of access: July 29, 2016).

24. Materials Site WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology URL: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (date of access: July 29, 2016).

25. Asbell P.A. Recent levofloxacin susceptibility data / P.A. Asbell // Eurotimes. Supplement. Vol. 11, № 11. 2006. Pp. 3-4.

26. Nanotechnology in ocular drug delivery / K. Sanjeeb [et al.] // Drug Discovery Today. 2008. Vol. 13, №3 / 4. 2008. Pp. 144-151.