

паратів і глазних лікарських форм в якості фільтруючого матеріала від тонких матеріальних частинок використовуються мікропористі мембранні фільтри або не термічні методи фізичної стерилізації.

Таким образом, запропонована нами технологія дозволяє отримувати водні екстракти ФАС з лиманних грязей без доступу кисню повітря,

повністю зберігаючи при цьому їх лікувально-профілактичні властивості.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дегтяренко В. І. Новий нефармакопейний препарат «Пеловит-Р» / В. І. Дегтяренко, В. С. Рожков / Перспективи використання // Санаторному підприємству «Россия» — 60 років: матеріали юбил. науч.-практ. конф. — Одеса, 1996. — С. 45.

2. Дегтяренко В. І. Чудотворний пеловит / В. І. Дегтяренко, В. В.

Усатов, М. В. Дегтяренко. — Одеса: ОЮА-Принт, 2003. — 37 с.

3. Промислова технологія ліків: у 2-х т. / В. І. Чуєшов, М. Ю. Чернов, Л. М. Хохлова [та ін.]; за ред. В. І. Чуєшова. — Х.: Основа: Вид-во УкрФА, 1999. — Т. 1. — С. 221–247.

4. Пат. 97041885 Україна Спосіб одержання речовини з лікувальною дією / Дегтяренко В. І., Дегтяренко М. В., Дегтяренко Т. В. — № 97041885; заявл. 19.04.97; опубл. 15.09.1997, Бюл. № 9.

УДК 615.21:616:831-005.4

Е. В. Супрун

## ВИВЧЕННЯ АНТИГІПОКСИЧНОЇ АКТИВНОСТІ РОНКОЛЕЙКІНУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Гіпоксія — важливий етіологічний та/або патогенетичний фактор формування багатьох патологічних станів і хвороб [1]. Протягом останніх десятиріч у багатьох економічно розвинутих країнах відзначено зростання розповсюдженості ішемічних уражень мозку (ішемічні інсульти — ІІІ), які потребують термінового спеціалізованого лікування в стаціонарі та подальшої реабілітації, призводять до довгострокової тимчасової непрацездатності з високим рівнем інвалідизації. При цьому в структурі загальної летальності у світі рівень смертності від ІІІ посідає друге місце [2; 3].

Гіпоксія широко розповсюджена і виникає як за умов дефіциту кисню в зовнішньому середовищі, так і внаслідок різноманітних патологічних станів, пов'язаних з порушенням дихальної, серцево-судинної систем або транспортної функції крові. При цьому доставка кисню до тканин знижується до рівня, недостатнього для під-

тримання метаболізму, структури та функцій клітин. Тому лікування цих станів потребує разом із засобами реперфузійної та метаболічної дії обов'язкового застосування антигіпоксиків [1; 4]. Однак використання препаратів антигіпоксичної дії при ІІІ має значні побічні ефекти, протипоказання та особливості взаємодії з іншими лікарськими препаратами. Це обмежує можливість їхнього використання, потребуючи впровадження в практику нових безпечних і високо ефективних антигіпоксиків.

Важливе значення в патогенезі ІІІ має надмірна чутливість тканини мозку до нестатку кисню та глюкози, що виникає після ішемії. Відомо, що в осередку гіпоксії/ішемії активуються клітини ендотелію, лейкоцити, макрофаги, які продукують цитокіни, у першу чергу, інтерлейкіни (ІЛ) та фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП $\alpha$ ) [5]. Розвивається «цитокіновий каскад», при якому залежно від терміну від початку гіпоксії

або реоксигенації розвиваються зміни співвідношення про- та протизапальних медіаторів, проліферація й апоптоз клітин, підвищується прокоагуляційна активність крові [6; 7]. Це індукує та підтримує запалення в осередку гіпоксії/ішемії, призводить до змін мікроциркуляції, гематоенцефалічного бар'єру та віддаленої загибелі нейронів [8; 9].

З урахуванням надчутливості тканини мозку до гіпоксії/ішемії, залежності їх розвитку від «цитокінового каскаду», метою роботи стало вивчення на моделі експериментального інсульту антигіпоксичної дії препарату інтерлейкінового ряду — рекомбінантного ІЛ-2 (Ронколейкіну). В організмі ІЛ-2 продукується Т-хелперами (Th1-лімфоцитами) у відповідь на антигенну стимуляцію. Ронколейкін застосовують для корекції вторинної імунної недостатності — у комплексній терапії сепсису різної етіології й інших гнійно-запальних захворювань, тяжких бактеріальних



інфекцій та онкологічних процесів. Препаратом порівняння обрано класичний церебропротектор пірацетам.

### Матеріали та методи дослідження

Гостру ішемію головного мозку у щурів відтворювали під нембуталовим наркозом (40 мг/кг) шляхом незворотної білатеральної каротидної оклюзії в 2 серіях дослідів. У першій серії білі щури масою 180–200 г були розподілені на 4 групи (по 10 особин у кожній): 1-ша група — хибно оперовані тварини, 2-га група — контрольна патологія (з ішемією головного мозку без лікування). Щурам 3-ї групи профілактично вводили Ронколейкін внутрішньом'язово дозою 0,01 мг/кг (дворазово протягом 3 днів, останній раз — за 1 год до церебральної ішемії). Препарат порівняння пірацетам вводили тваринам 4-ї групи в тому ж режимі дозою 500 мг/кг (за даними літератури, ця доза є достатньою для виявлення антигіпоксичної дії). Антигіпоксичну дію оцінювали за виживаністю щурів протягом тижня та масою мозку тварин.

В другій серії дослідів у 3 груп тварин (аналогічно 1–3 вищезазначеним, тільки Ронколейкін вводили в лікувальному режимі одноразово на добу протягом 18 діб) аналізували поведінкові реакції експериментальних тварин у тесті «відкрите поле» — горизонтальні переміщення (кількість перетнутих квадратів), вертикальні рухи (стійки), орієнтовно-дослідну діяльність (дослідження отворів) та сумарну рухову активність на 4-ту та 18-ту добу дослідів, тобто в гострому постішемичному та відновлювальному періодах. Для статистичного аналізу використовували кутове перетворення Фішера, t-критерій Стьюдента та U-параметр Вілкоксона — Манна — Уїтні. Вірогідними вважали відмінності з рівнем значення більш ніж 95 %

( $P < 0,05$ ), які відзначали як  $P_{ХО}$  (відносно групи хибно оперованих тварин) або  $P_{КП}$  (відносно групи контрольної патології).

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз результатів дослідів на моделі ішемічного інсульту свідчить, що загибель тварин (рис. 1) контрольної групи з 60 % в першу добу дослідів зростала включно до 5-ї доби спостереження (70 %). У групі щурів, які отримували пірацетам, летальність також збільшувалася до 3-ї доби (62 %). У групі щурів, які отримували Ронколейкін, показник виживаності щурів до закінчення тижня спостереження залишився на рівні 1-ї доби (60 %), що з 4-ї доби мало вірогідні відмінності відносно показників контрольної групи.

Первинно при Іші спостерігаються гострі порушення мікроциркуляції. В подальшому формуються такі постішемичні зміни в нейронах та глії — реакції глутамат-кальцієвої ланки (особливо пов'язані з процесами оксидантного стресу), метаболічний ацидоз і спричинена активованою мікроглією лейкоцитарна реакція, які вторинно впливають на мікроциркуляцію, посилюють її зміни та призводять до порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру.

Формується мікроциркуляторно-клітинний каскад — вивільнення прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ФНП та ін.) стимулює лейкоцити, посилює адгезію поліморфно-ядерних лейкоцитів до ендотелію судин, що призводить до ушкодження ендотелію. Активовані цитокінами ендотеліальні клітини продукують адгезивні молекули, які додатково стимулюють утворення медіаторів запалення. Адгезія лейкоцитів до ендотелію активує реакції вільнорадикального ушкодження в ендотеліальних клітинах. Під дією ФНП $\alpha$  клітини ендотелію набувають гемостатичних прокоагуляційних властивостей. Через 6–12 год після розвитку ішемії головного мозку активно формується цитотоксичний набряк. Гліальні клітини нагромаджують міжклітинну рідину та набрякають, за рахунок мембранних ушкоджень зростає внутрішньоклітинний тиск, що веде до стиснення розташованих навколо тканин і мікроциркуляторного русла.

Таким чином, важливим показником тяжкості стану при церебральній ішемії є масовий коефіцієнт мозку (МКМ). Розвиток ішемічного ураження тканини мозку в експерименті супроводжувався виразним набряком, який підтверджується збільшенням коефіцієнта маси мозку у групі контролю порів-

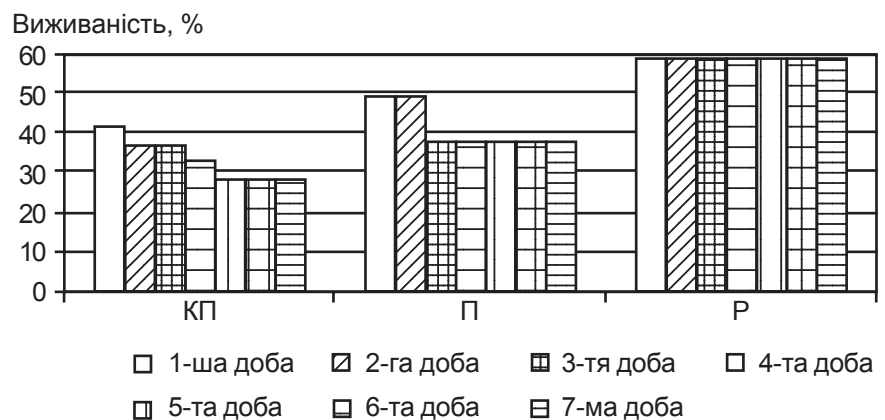


Рис. 1. Вживаність щурів із церебральною ішемією. На рис. 1–5: ХО — група хибно оперованих тварин; КП — група контрольної патології; П — група пірацетаму; Р — група Ронколейкіну. Відхилення вірогідні ( $P \leq 0,05$ ): \* — щодо ХО; \*\* — щодо КП



няно з інтактними тваринами на 19 % (рис. 2). Застосування пірацетама частково зменшило прояви постішемичного набряку, при цьому МКМ знизився на 5 %. Більш ефективно діє Ронколейкін — маса мозку щурів з церебральною ішемією вірогідно знизилася порівняно з контролем ( $P_{КП} < 0,05$ ).

При формуванні цитотоксичного набряку посилюється міграція лейкоцитів, яка досягає максимального рівня к 24–72 год після ішемії, та різко підвищується продукція лейкоцитами й ендотеліальними клітинами нейротоксичних сполук — метаболітів кисню й оксиду азоту, особливо супероксидрадикала, що призводить до активації перекисного окиснення ліпідів та вторинного ушкодження ендотелію з подальшим порушенням його функцій. Активується експресія генів раннього реагування, що веде до загибелі нейронів шляхом некрозу або апоптозу та формування постінсультних неврологічних ушкоджень.

В експерименті церебральна ішемія веде до прогресуючого зниження орієнтовно-дослідної та рухової активності тварин. У контрольній групі на 4-ту добу дослідження (рис. 3) це проявилось різким рівномірним зменшенням всіх показників — кількості стійок, перетнутих квадратів і досліджених отворів на 80–94 % від рівня хибно оперованих тварин ( $P_{ХО} < 0,01$ ) (див. рис. 2). В подальшому відзначено слабку динаміку цих показників у контрольних тварин — на 18-ту добу (рис. 4) вони досягли 40–43 % від рівня тварин 1-ї групи ( $P_{ХО} < 0,05$ ). Показник сумарної рухової активності (рис. 5) у контрольній групі також стабільно відрізнявся від рівня хибно оперованих тварин — був нижчим на 85 % на 4-ту добу та на 62 % — на 18-ту добу ( $P_{ХО} < 0,01$ ).

У тварин, які отримували Ронколейкін, зміни показників

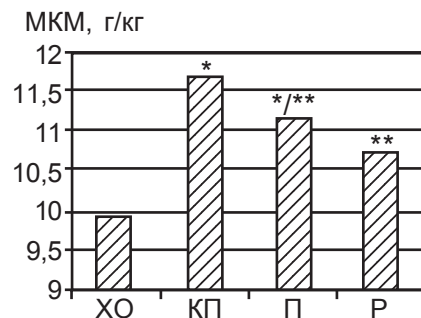


Рис. 2. Масовий коефіцієнт мозку (МКМ) щурів із церебральною ішемією

спонтанної рухової активності більш виразні в періоді відновлення — кількість горизонтальних і вертикальних рухів збільшилася відносно контрольних тварин майже вдвічі ( $P_{КП} < 0,05$ ), що свідчить про стабілізацію неврологічного стану тварин після перенесеного експериментального інсульту. Позитивно змінилася також орієнтовно-дослідна активність тварин групи Ронколейкіну — відновилася на 65 % від рівня хибно оперованих тварин. Показник сумарної рухової активності в групі Ронколейкіну відновився на 18-ту добу на 72 % ( $P_{КП} < 0,05$ ).

Гостра церебральна ішемія запускає ланцюг молекулярних і біохімічних механізмів, кожна ланка якого має визначеність в часі та послідовність підключення. Завданням нейропротективної терапії при лікуванні ІшІ є переривання патологічного ішемічного каскаду, при цьому ефективність лікування підвищується при застосуванні препаратів, які впливають на більш ранні ланки патогенезу, такі як антигіпоксанти. Результати досліджень підтверджують наявність у Ронколейкіну дозою 0,01 мг/кг антигіпоксичної дії, а саме, в умовах експериментальної гіпоксії/ішемії головного мозку він вірогідно збільшує виживаність тварин, зменшує набряк головного мозку та знижує виразність неврологічних ушкоджень — стабілізує показники рухової та орієнтовно-дослідної активності щурів.

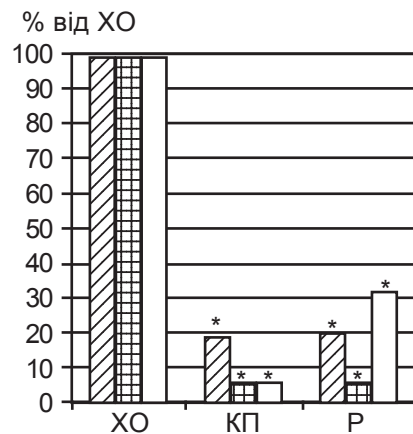


Рис. 3. Поведінкові реакції щурів із церебральною ішемією на 4-ту добу спостереження

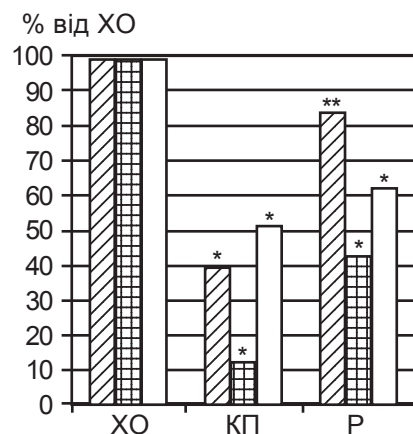


Рис. 4. Поведінкові реакції щурів із церебральною ішемією на 18-ту добу спостереження

Сумарна рухова активність, ум. од.

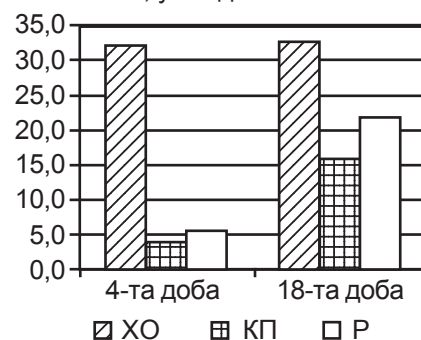


Рис. 5. Сумарна рухова активність щурів із церебральною ішемією на 4-ту та 18-ту добу спостереження



Отримані дані свідчать про необхідність подальшого вивчення антигіпоксичної активності Ронколейкіну, що дозволить оцінити ефективність його застосування для профілактики і лікування деяких захворювань внутрішніх органів, пусковою ланкою яких є гіпоксичні порушення.

### Висновки

1. При застосуванні Ронколейкіну дозою 0,01 мк/кг перед моделюванням гострої церебральної гіпоксії відзначено вірогідне збільшення показника виживання тварин та зменшення проявів постішемічного набряку тканини мозку (за МКМ).

2. Застосування Ронколейкіну дозою 0,01 мк/кг один раз на добу в лікувальному режимі вірогідно стабілізує показники рухової та орієнтовно-дослідної активності щурів із церебральною ішемією.

3. За антигіпоксичною активністю на моделі білатеральної оклюзії каротидних артерій у щурів Ронколейкін дозою 0,01 мк/кг значно перевершує пірацетам дозою 500 мг/кг.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М. : Медицина, 2001. – 328 с.

2. Скворцова В. И. Медицинская и социальная значимость проблемы инсульта / В. И. Скворцова // Качество жизни. Медицина. – 2004. – № 4. – С. 10–12.

3. Prognosis of stroke in the south of Greece: 1 years mortality, functional, outcome and determinants : the Arcadia Stroke Registry / K. N. Vemmos, M. L. Bots, P. K. Tsibouris [et al.] // J. Neurosurg. Psychiatry. – 2000. – Vol. 69, N 5. – P. 595–600.

4. Виничук С. М. Ишемический инсульт: Эволюция взглядов на стратегию лечения / С. М. Виничук, Т. М. Черенько. – К., 2003. – 120 с.

5. Increase cytokine release from peripheral blood cells after acute stroke / C. Ferrarese, P. Mscarucci, C. Zoai

[et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 1999. – Vol. 19, N 9. – P. 1004–1009.

6. Жданов Г. Н. Изучение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных в остром периоде ишемического инсульта / Г. Н. Жданов, М. М. Герасимова // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 27–30.

7. Мамчур В. И. Сравнительная характеристика антиоксидантного действия церебропротекторов в условиях экспериментальной подострой ишемии головного мозга / В. И. Мамчур, В. И. Жилюк, К. О. Кравченко // Новости медицины и фармации. – 2006. – № 18 (200). – С.15–16.

8. The heart and the brain. Aspects of their interrelation / D. Bartko, A. Ducat, S. Janco [et al.] // Vnitr. Lec. – 1996. – Vol. 42. – P. 482–489.

9. Down J. D. Reprogramming immune responses: enabling cellular therapies and regenerative medicine / J. D. Down, M. E. White-Scharf // Stem Cells. – 2003. – Vol. 21, N 1. – P. 21–32.

УДК 615.065:330.131.7

В. В. Трохимчук, О. І. Беляєва, І. Г. Гринчук

## ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ОЦІНКА ПРЯМИХ ВИТРАТ НА ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ ВІКОМ ДО 3 РОКІВ, ХВОРИХ НА ПНЕВМОНІЮ СЕРЕДНЬОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ

Одеський національний медичний університет

З початку 90-х років у багатьох країнах Західної Європи та Північної Америки розробляють та широко популяризують національні рекомендації з лікування різноманітних інфекцій, що, з одного боку, спонукає до забезпечення високоефективної медичної допомоги, а з іншого — до максимального зменшення вартості лікування. Понад 20 % бюджету стаціонари витрачають на придбання лікарських засобів і до 50–60 % цієї суми припадає на частку антибактеріальних препаратів. Сьогодні, в умо-

вах обмеженого фінансування охорони здоров'я, стає надзвичайно актуальним пошук високоефективних, безпечних і відносно недорогих схем фармакотерапії з використанням антибактеріальних препаратів [1].

В Україні впровадження стандартів лікування у діяльність закладів охорони здоров'я проводиться у контексті загальної оптимізації медичної допомоги населенню. Реорганізація системи охорони здоров'я здійснюється з метою підвищення доступності своєчасної

та якісної медичної допомоги, збереження досягнутого потенціалу медичного обслуговування та наближення до світових стандартів надання медичної допомоги [2; 3].

В Україні питання стандартизації медичної допомоги дітям отримало свій розвиток наприкінці дев'яностих років. Розроблений та затверджений Наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 18 від 13.01.2005 р. «Протокол лікування дітей з пневмонією» забезпечує ефективність лікування хворих дітей [4].

