

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Факторами риска рецидивирующего течения гестационного пиелонефрита являются: наличие в моче ассоциаций возбудителей, показатели недостаточности клеточного звена иммунитета, низкое содержание в крови интерлейкина-1 β , интерлейкина-8, интерферона- γ , кишечный дисбактериоз. Изучение этих показателей может служить основой для дифференцированного подхода к наблюдению и лечению пациенток с гестационным пиелонефритом, выделения среди них группы с высоким риском рецидивирующего течения заболевания и своевременной коррекции выявленных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лоран О.Б. // Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных: матер. симпозиума. – М., 1999. – С. 5–9.
2. Методы клинической микробиологии // В кн.: Лабораторные методы исследования в клинике: справ. / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – С. 312–344.
3. Отраслевой Стандарт "Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника" (ОСТ 91500.11.0004-2003, утвержден Приказом Министерства здравоохранения РФ № 231 от 09.06.2003).
4. Петричко М.И., Мартынова М.М., Левша С.Ю. // Дальневост. мед. журнал. – 1999. – № 2. – С. 93–99.
5. Руководство по урологии. В 3 т. / Под ред. Н.А. Лопаткина. – М.: Медицина, 1998. – Т. 2. – 768 с.
6. Фрейдлин И.С. // Иммунология. – 2001. – № 5. – С. 3–8.
7. Nowicki B. // Curr. Infect. Dis. Rep. – 2002. – Vol. 4 (6). – P. 529–535.

УДК 615.281`453.3.014.21`47

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ГРАНУЛ, СОДЕРЖАЩИХ ИЗОНИАЗИД И ЭТАМБУТОЛА ГИДРОХЛОРИД

Л.П. Овчаренко, Е.В. Компанцева, В.А. Ушакова, Л.С. Кузнецова
Пятигорская государственная фармацевтическая академия, г. Пятигорск

JUSTIFICATION OF STRUCTURE AND ANTIMICROBIC ACTIVITY OF GRANULES CONTAINING ISONIAZID AND ETAMBU TOLE HYDROCHLORIDE

L.P. Ovcharenko, E.V. Kompantseva, V.A. Ushakova, L.S. Kuznetsova

Abstract. Research on development of the granules providing prolonged release of isoniazid and etambutole hydrochloride from a medical product was carried out for the purpose of improving the care of out-patients. During research the auxiliary substance and a dampener are chosen, the optimum structure of a medical product is developed.

Key words: tuberculosis, isoniazid, etambutol hydrochloride.

По данным медицинской статистики, заболеваемость туберкулезом в РФ в настоящее время остается на высоком уровне. Для борьбы с этим инфекционным заболеванием разработаны схемы лечения, включающие одновременное назначение препаратов первого и второго ряда, таких, как изониазид и этамбутола гидрохлорид [6, 7]. При этом больные должны 3–4 раза в день принимать по 4–5 таблеток или капсул. Поэтому для удобства применения за рубежом созданы комбинированные лекарственные препараты (ЛП), в состав которых входят несколько лекарственных веществ (ЛВ). В России только на ОАО "Акрихин" разработан ряд комбинированных ЛП, что не может в полной мере обеспечить потребности больных туберкулезом отечественными лекарственными средствами (ЛС). Кроме того, фтизиатры отмечают необходимость разработки пролонгированных ЛП, которые позволят сократить количество приемов лекарств и обеспечить

бактериостатическую концентрацию действующих веществ в крови. Это особенно важно для лечения больных в амбулаторных условиях.

В Пятигорской государственной фармацевтической академии на протяжении нескольких лет ведется работа по созданию пролонгированных ЛП, и в том числе противотуберкулезных [5]. В настоящее время проводятся исследования по разработке комбинированного ЛП, содержащего изониазид и этамбутола гидрохлорид.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Обосновать состав гранул, обеспечивающий пролонгированное высвобождение изониазида и этамбутола гидрохлорида из лекарственного препарата.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования являлись ЛВ: изониазид и этамбутола гидрохлорид. В качестве вспомогательных веществ были использованы

высокомолекулярные соединения (ВМС): пектин цитрусовый, комплексный полимерный носитель (КПН-1), крахмал водорастворимый и метилцеллюлоза водорастворимая (МЦ), молекулярные массы которых равны 300000, 570000, 37000, 300000 соответственно.

Для объективной оценки выбора вспомогательных веществ приготовили 18 серий гранул, содержащих по 0,15 г изониазида и этамбутола гидрохлорида с различным содержанием полимеров. При этом весовые соотношения композиции ЛВ:ВМС составляли 1:0,2; 1:0,5 и 1:1.

Стабильность изониазида в гранулах определяли методом ТСХ [2]. Для количественного определения этамбутола гидрохлорида использовали меркуриметрический метод, в качестве титранта применяли свежеприготовленный раствор ртути (II) нитрата 0,01М, индикатора – дифенилкарбазид. Для количественного определения изониазида использовали спектрофотометрический метод. Измерения проводились на спектрофотометре СФ-56 в кварцевых кюветах с толщиной слоя 10 мм относительно растворителя. Оптическую плотность исследуемых растворов измеряли при 262 нм, что соответствует положению максимума светопоглощения изониазида в воде [4]. Предварительно показано, что этамбутола гидрохлорид не мешает спектрофотометрическому определению изониазида.

Определение фармацевтической доступности проводили методом диализа через полупроницаемую мембрану. Диализ проводили через целлофан, отмытый от лака, толщиной 30 мкм, диаметр поверхности составлял 40 мм. В качестве акцепторной фазы была использована вода очищенная в объеме 50 мл. В ходе эксперимента через каждые 10 мин отбирали по 5 мл диализата с немедленным возмещением исходного объема акцепторной среды.

Сыпучесть (скорость в г/с и угол естественного откоса) гранул, их механическая прочность на истирание, насыпная плотность, распадаемость определялись по общепринятым методикам [1], фракционный состав устанавливали с помощью ситового анализа.

Определение резистентности различных штаммов *M.tuberculosis* к предлагаемому ЛП проводили на базе Пятигорского противотуберкулезного диспансера в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 по методу абсолютных концентраций на плотной яичной среде Левенштейна–Йенсена. Микроорганизмы получены из Национальной коллекции штаммов *M.tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом (ЦНИИТ РАМН). На чашки Петри с питательной средой засеивали суспензию клеток в концентрации $1 \cdot 10^7$ микробных тел. Анализируе-

мые вещества вносили в виде растворов в 0,9 %-м растворе натрия хлорида. Во всех случаях концентрация вводимого туберкулостатического средства составляла 1 мкг/мл на чашку Петри. Чашки инкубировали при температуре 37 °С в течение 14 суток.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первым этапом исследования был подбор увлажнителя для приготовления гранул. Критерием выбора служила стабильность изониазида в гранулах. Были приготовлены серии гранул, содержащих по 0,15 г изониазида и этамбутола гидрохлорида и 0,15 МЦ. В качестве увлажнителей использовали спирт этиловый 20, 40, 70 %. Полученные гранулы термостатировали при 80 °С в течение 70 дней. Пробы для анализа отбирали через 36 ч. О стабильности изониазида судили по появлению дополнительного пятна на хроматограмме, соответствующего изоникотиновой кислоте. В результате исследований показано, что оптимальным увлажнителем является спирт этиловый 40 %.

Критериями оценки целесообразности использования тех или иных ВМС служили степень высвобождения ЛВ из гранул в опытах "in vitro". По результатам определения фармацевтической доступности строили графики зависимости "процент высвобождения ЛВ в диализат из гранул от времени диализа" (рис. 1).

Анализ результата эксперимента показал, что при использовании в качестве вспомогательных веществ крахмала, МЦ, КПН-1 и пектина в составе ЛВ:ВМС (1:0,2) за первые 20–30 мин опыта в раствор переходит до 50 % как изониазида, так и этамбутола гидрохлорида. В дальнейшем, в течение 2–2,5 часов содержание ЛВ возрастает, и степень высвобождения достигает 80 % и остается неизменной до 6 часов. Вероятно, это связано с увеличением взаимодействия ЛВ и полимеров [3]. Для серий гранул, приготовленных с использованием пектина в соотношениях 1:0,5 и 1:1, в первые 20–30 мин происходит высвобождение 2–15 % ЛВ, затем степень фармацевтической доступности обоих ЛВ медленно возрастает и достигает 95 % за 4 часа. Такой характер кривых свидетельствует о том, что наибольший пролонгирующий эффект можно ожидать от гранул, в которых в качестве вспомогательного вещества вводили пектин в соотношениях 1:0,5 или 1:1 (ЛВ:ВМС).

Для определения технологических параметров гранул приготовили 6 серий образцов с пектином в количестве, кратном 0,5 и 1 по отношению к композиции ЛВ (табл. 1).

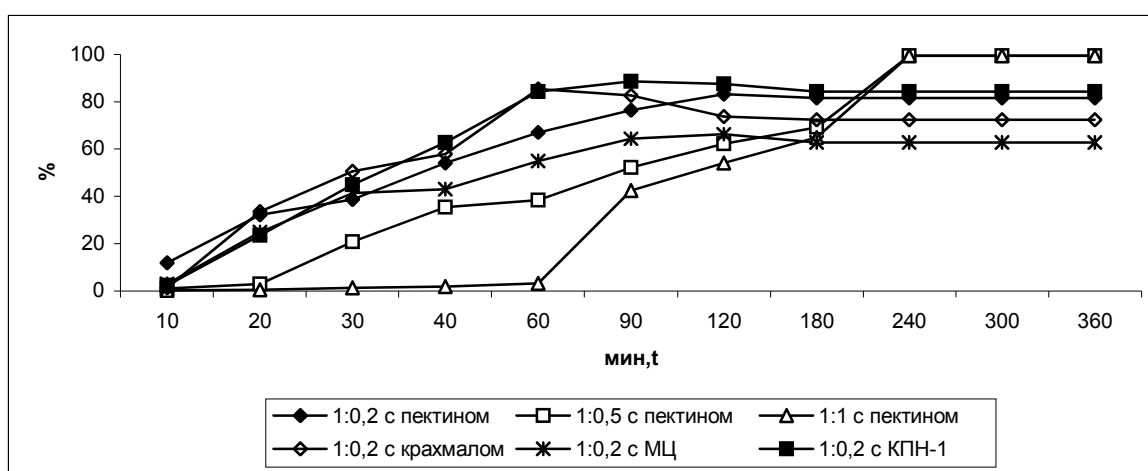
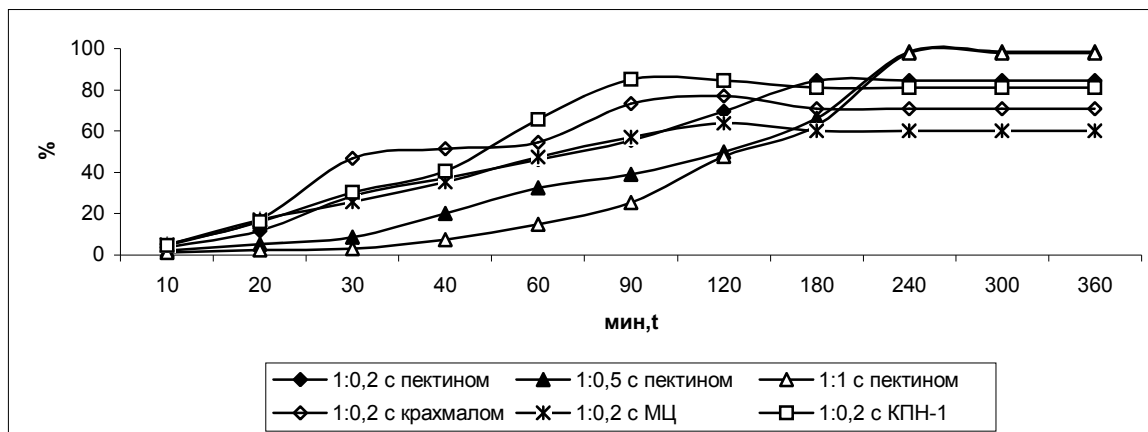


Рис. 1. Степень высвобождения изониазида (а) и этамбутола гидрохлорида (б) из гранул, приготовленных с различными вспомогательными веществами

Таблица 1

Результаты определения технологических характеристик гранул

№ серии	Сыпучесть				Механическая прочность на истирание, %		Насыпная плотность, г/см ³	
	г/с		угол естественного отко- са, °					
	1:0,5	1:1	1:0,5	1:1	1:0,5	1:1	1:0,5	1:1
1.	9,85	7,51	33	27	99,5	95,8	0,53	0,63
2.	10,63	7,93	32	27	98,9	95,7	0,51	0,61
3.	10,72	7,26	34	27	99,1	95,4	0,52	0,62
4.	9,75	7,49	33	26	99,4	95,7	0,52	0,62
5.	11,16	8,34	32	28	98,8	95,1	0,51	0,61
6.	10,80	7,97	35	28	99,3	95,7	0,52	0,62
№ серии	Фракционный состав							
	Размер частиц				Содержание фракций в общей массе гранул, %			
					1:0,5		1:1	
1.	2,0–1,0				90,0		70,0	
	1,0–0,5				8,6		8,5	
	менее 0,5				1,4		21,5	
2.	2,0–1,0				90,5		65,0	
	1,0–0,5				8,1		8,1	
	менее 0,5				1,4		26,9	

№ серии	Фракционный состав		
	Размер частиц	Содержание фракций в общей массе гранул, %	
		1:0,5	1:1
3.	2,0–1,0	90,7	70,5
	1,0–0,5	8,4	7,5
	менее 0,5	0,9	22,0
4.	2,0–1,0	91,0	68,0
	1,0–0,5	8,0	7,5
	менее 0,5	1,0	24,5
5.	2,0–1,0	90,4	70,4
	1,0–0,5	8,4	7,3
	менее 0,5	1,2	22,3
6.	2,0–1,0	90,3	60,5
	1,0–0,5	8,2	8,5
	менее 0,5	1,5	31,0

Из данных, представленных в табл. 1, следует, что гранулы с пектином в соотношении 1:0,5 по отношению к композиции ЛВ обладали отличной сыпучестью (скорость истечения 9,75–11,16 г/с, угол естественного откоса 32–35°), истираемость не превышала 1,5 %, насыпная плотность 0,51–0,53 г/см³, фракция с размером частиц 2,0–1,0 составляла 90,0–91,0 %. Полученные результаты дают возможность предположить достаточную точность дозирования и свидетельствуют о том, что гранулы состава композиции ЛВ:пектин в соотношении 1:0,5 полностью соответствуют требованиям ГФ XI. Время распадаемости гранул во всех случаях составило от 13 до 15 мин.

Таким образом, оптимальным является состав композиции ЛВ:пектин 1:0,5.

Таблица 2

Определение лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, выделенных от больных

Номер штамма	Гранулы И:П 1:0,5	Гранулы ЭГ:П 1:0,5	Гранулы [И с ЭГ]:П 1:0,5	Рост в контроле
4273	–	–	–	+
3946	–	–	–	+
3951	+	+	–	+
4251	+	–	–	+
4106	+	+	+	+
3860	+	–	–	+
3974	+	+	–	+
3850	+	+	–	+
4167	+	+	–	+
4054	+	+	+	+

Примечание. "–" – отсутствие роста свидетельствует о чувствительности к лекарственному препарату; "+" – рост на среде свидетельствует об устойчивости к лекарственному препарату.

Для определения резистентности использовали 10 штаммов *M.tuberculosis*, выделенных от больных, два из которых чувствительны к изониазиду (4273 и 3946), а остальные устойчивы. Для получения объективных данных параллельно в одинаковых условиях проводили определение резистентности *M.tuberculosis* по отношению к гранулам изониазида с пектином (И:П) 1:0,5, этамбутола гидрохлорида с пектином (ЭГ:П) 1:0,5 и предлагаемым гранулам [И:ЭГ]:П. Результаты представлены в табл. 2.

Из данных, представленных в табл. 2, следует, что по отношению к изониазид-чувствительным штаммам 4273 и 3946 проявляют активность все образцы гранул. Показано, что гранулы этамбутола гидрохлорида подавляют рост четырех штаммов микобактерий. Следует отметить, что изониазид-резистентные штаммы 4251 и 3860 чувствительны к этамбутола гидрохлориду. Предлагаемые гранулы, содержащие оба противотуберкулезных вещества, подавляют рост 8 штаммов микобактерий. Можно предположить, что подавление роста штаммов 4251 и 3860 обусловлено присутствием в гранулах этамбутола гидрохлорида, в то время как чувствительность штаммов 3951, 3974, 3850 и 4167 можно объяснить только совместным действием изониазида и этамбутола гидрохлорида. В контрольном опыте во всех случаях наблюдается рост микроорганизмов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенных исследований обоснован состав гранул изониазида с этамбутола гидрохлоридом, и изучены их технологические характеристики. Разрабатываемые гранулы обладают туберкулостатической активностью по отношению к изониазид-устойчивым штаммам *M.tuberculosis* в дозе 1 мкг/мл.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
2. Компанцева Е.В., Халата А.В., Овчаренко Л.П. и др. // Хим.-фармац. журн. – 2005. – Т. 39, № 8. – С. 45–47.
3. Овчаренко Л.П., Израилова Г.Г., Ушакова В.А. и др. // Современные проблемы фармакологии и фармации: матер. Всерос. научно-практич. конференции. – Новосибирск, 2005. – С. 326–328.

4. Овчаренко Л.П. Исследования соединений включения лекарственных веществ производных изоникотиновой кислоты с β -циклодекстринами: автореф. дис. ... канд. фармац. наук. – Пятигорск, 1991. – 22 с.
5. Саджая Л.П. Биохимическое обоснование путей снижения гепатотоксичности изониазида на основе сочетания с полисахаридами: автореф. дис. ... канд. фармац. наук. – Пятигорск, 1999. – 22 с.
6. Скулкова Р.С. // Фармация. – 1998. – Т. 47, № 6. – С. 7–9.
7. Соколова Г.Б. Эффективные и щадящие режимы химиотерапии больных туберкулезом легких: пособ. для врачей-фтизиатров. – М., 1998. – 17 с.

УДК 612.17–071.–053.2

СОМАТОТИПЫ И ВАРИАНТ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ ПЕРИОДА ВТОРОГО ДЕТСТВА – ЖИТЕЛЕЙ ЮГА РОССИИ

В.В. Соколов, Е.В. Чаплыгина, Н.Г. Соколова

Ростовский государственный медицинский университет

SOMATOTYPES AND VARIANTS OF DEVELOPMENT OF CHILDREN IN THE SECOND CHILDHOOD PERIOD AMONG CITIZENS OF SOUTHERN RUSSIA

V.V. Sokolov, E.V. Tchapygina, N.G. Sokolova

Abstract. Distribution according to different somatotypes was studied in children aged 8–11 (girls) and 8–12 (boys). These somatotypes are based on the body weight, body height, development of muscle and adipose tissue.

Key words: somatotypes, children, southern Russia.

Детская конституциология является одной из наиболее важных и интенсивно разрабатываемых проблем современной медицинской морфологии [6].

В постнатальном онтогенезе физическое и психофизиологическое развитие детей, относящихся к различным конституциональным типам, происходит неодинаково [3], т. к. имеется индивидуально-типологическая специфика ростовых процессов, которая связана с общим соматическим развитием и конституцией. На этот процесс оказывают влияние самые разнообразные факторы, в первую очередь, географические координаты популяции [7]. Оценка диапазона вариаций соматического и биологического созревания детей одного хронологического возраста позволяет глубже понять закономерности онтогенеза и выделить региональные и этнические особенности в их развитии [4]. В связи с этим разработка нормологии детей и подростков становится одной из основных задач медицины [2] и может способствовать выяснению общих закономерностей взаимодействия организма с окружающей средой и эффективности реализации генотипа в фенотипе.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Соматодиагностика здоровых детей периода второго детства – жителей Юга России.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленными задачами нами были проведены соматометрия и соматотипирование 1100 детей периода второго детства (девочки 8–11 лет, мальчики 8–12 лет), посещающих школы г. Ростова-на-Дону. Исследование проводили по методике [1], которая имеет существенные преимущества перед субъективными схемами конституциональной диагностики и наиболее удобна для использования в практической медицине при оценке морфологических особенностей детей. При этом были использованы методические рекомендации, разработанные на кафедре нормальной анатомии Ростовского государственного медицинского университета [5] для оценки соматических типов детей и подростков (жителей Юга России).

Определение соматотипа по габаритному уровню варьирования признаков (ГУВ) проводили с учетом длины и массы тела обследуемых, выделяя при этом три основных соматических типа: макросомный (МаС), мезосомный (МеС), микросомный (МиС) и два крайних варианта –