

13. Усманова Ш.Э., Якубов А.В., Хамраев А.А. Синтез оксида азота в слизистой желудка и ткани почек при индометацин - индуцированной гастро- и нефропатии и пути её коррекции.// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, - Москва, - 2014. - №6. - С. 73-77.
14. Федосов П.А. и соавт. Изучение противовоспалительной и капилляропротективной активности геля хитозана с таурином и аллантоином.//Вестник ВГУ, серия химия, биология, фармация. - 2016. -№4. - С. 147-151.
15. Харькевич Д.А. Фармакология. Москва «ГЭОТАР-МЕДИА». - 2017. -908 с.

3.3. Хакимов¹, А.Х. Рахманов¹, Ш.Р. Абзалов², С.З. Рашидов¹

Влияние рутана и вольтарена на процесс эксудации индуцированного формалином

Проведенные исследования у половозрелых белых крыс самцах, установлено, что Рутан обладает отчетливым антиэксудативным действием при асептическом артрите, индуцированной формалином. По своей противовоспалительной активности Рутан не уступает эталонному нестероидному противовоспалительному препарату-вольтарену. Сочетание противовирусной и противовоспалительной активности у Рутана позволит, повышению эффективности лечения вирус индуцированных патологий, в патогенезе которых воспаление занимает одной из ведущих мест.

Ключевые слова: воспаление, лекарственные растения

Z.Z. Khakimov, A.Kh. Rakhmanov, Sh.R. Abzalov, S.Z. Rashidov

Influence of rutan and voltaren on the formalin-induced exudation process

It was found that Rutan has a distinct antiexudative effect in formalin-induced aseptic arthritis in adult white male rats. In its anti-inflammatory activity, Rutan is not inferior to the reference nonsteroidal anti-inflammatory drug - voltaren. The combination of antiviral and anti-inflammatory activity of Rutan allows to increase the efficacy of treatment of virus induced pathologies, in the pathogenesis of which inflammation occupies one of the leading places.

Key words: inflammation, medicinal plants.

УДК 541.64:547.551

Ш.А. Шомуротов¹, О.Р. Ахмедов¹, Г.Х. Мамадуллаев², А.С. Тураев¹

ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРЕПАРАТА БИОМАЙРИН

СИЛГА ҚАРШИ БИОМАЙРИН ПРЕПАРАТИНИНГ ХУСУСИЙ ФАОЛЛИГИНИ ЎРГАНИШ

1. Институт Биоорганической химии АН РУз

2. Научно исследовательский институт ветеринарии Узбекистана

Силга қарши Биомайрин препаратининг хусусий фаоллиги Майрин препарати билан таккосланган ҳолда ўрганилди. Биомайрин препарати таъсир этувчи моддалар микдори икки марта кам бупишига қарамай сил микобактерияларининг Humanis штаммига нисбатан бир хил фаоллик намоён қилиши аниқланди.

Фармакокинетик тадқиқотлар Биомайрин препарати организмга киритилганда Майрин препаратига нисбатан қонда изониазиднинг терапевтик концентрацияси тўрт марта, этамбутол концентрацияси уч ва рифампицин концентрацияси икки марта узок вақт сақланиши ва шу билан пролонгацияланган таъсир кўрсатиши аниқланди.

Калит сўзлар: Биомайрин, Майрин, силга қарши фаоллик, фармакокинетика.

В связи со спецификой лечения туберкулеза - комплексной терапией (одновременно несколькими противотуберкулезными препаратами), длительностью лечения, необходимостью назначения многократных приемов больших доз

медикаментов и возникновение из-за этого токсико-аллергических осложнений - очень важно найти способ снижения дозировки противотуберкулезных препаратов [1-3].

Одним из путей улучшения условий лекарственной терапии является создание и применение полимерных противотуберкулезных препаратов пролонгированного действия путем включения в макромолекулы полимер-носителя противотубер-кулезных препаратов. Такие пролонгированные противотуберкулезные препараты не только увеличат сроки действия туберкулостатиков, но и уменьшат их побочные

эффекты, снизится общий расход препарата [4].

В связи с этим сотрудниками института Биоорганической химии АН РУз получен препарат Биомайрин, путем включения посредством химической связи противотуберкулезных препаратов изониазида, этамбутола и рифампицина в макромолекулу полимер-носителя - полигалактурановой кислоты (рис. 1) [5-7]:

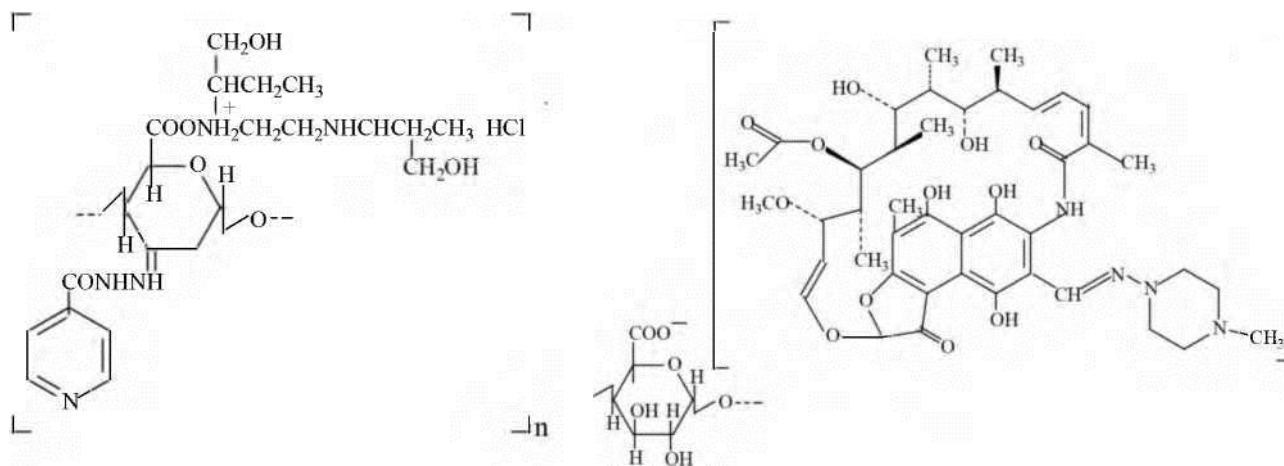


Рис.1. Структурная формула препарата Биомайрин

Как видно (рис.1) из приведенной структуры, к макромолекуле модифицированной полигалактурановой кислоты (53±5%) изониазид (15±3,3%) химически связан посредством гидрозонной связи, этамбутол (15±3%) и рифампицин (17±3%) - посредством ионной связи. Данный состав Биомайрина подобран, исходя из особенностей данных препаратов и возможности их присоединения к макромолекуле модифицированной полигалактурановой кислоты.

дезинфицировали 70 % этанолом. Результаты реакции измерили кутиметром после 48 часов введения. По результатам проверки показано, что у подопытных животных не выявлена положительная реакция на ППД- туберкулин.

Целью данного исследования явилось изучение специфической активности и фармакокинетических свойств Биомайрина.

Для заражения животных микобактерии туберкулеза (МБТ) «Humanis» выращивали на питательной среде Леенштейна-Йенсена при +36,5°С в течение 14-16 дней и приготавливали суспензии в условиях бокса. Заражение животных проводили в трехкратной минимальной дозе 0,03 мг/кг, введением препарата в вены уха животных.

В исследованиях, исходя из состава действующих веществ, в качестве препарата сравнения подобран комбинированный противотуберкулезный препарат Майрин, где основными действующими веществами являются изониазид (75 мг), этамбутол (300 мг) и рифампицин (150 мг) [8].

Исследование фармакокинетических свойств.

Исследование проводили на беспородных белых крысах самцах, массой тела 180-200 г. Контрольная группа - 3 особи. На каждую временную точку по 5 крыс, а также 3 крысы были посажены в метаболические камеры для отбора образцов мочи.

Экспериментальная часть. Исследование противотуберкулезной активности.

Через 30 минут, 1, 2, 3, 5, 24, 48, 54, 72, 96 часов после введения препарата животных декапитировали под эфирным наркозом и отбирали кровь и органы (легкие, почки и печень). Мочу собирали через 6, 24, 30, 48, 72, 96, 120 часов, 6 и 7 дней после введения препарата. Органы взвешивали (таблица 1) и лиофильно высушивали. Высушенные органы тщательно измельчали, делили пополам на 2 равные части.

Исследования проводили на кроликах породы «Шиншилла» массой 2,5-3,0 кг. Перед заражением животные исследовались на туберкулез методом аллергии. Для этого использовали препарат ППД-туберкулин, произведенный на биофабрике города Курска РФ «Туберкулин очищенный (ППД) для меликопитающих в стандартном разведении» серия № 6. ППД-туберкулин вводили кроликам под кожу уха в дозе 0,1 мл - 250 ТЕ. Место инъекции

Кровь выдерживали в течение часа при комнатной температуре и центрифугировали 20 мин при 3000 об/мин. Отбирали супернатант. Мочу собирали, измеряли объем.

Для определения количественного содержания рифампицина и изониазида образцы анализировали методом ВЭЖХ. Условия ВЭЖХ: хроматограф Agilent Technologies 1200 с DAD детектором и автоматическим пробоотборником. Колонка: 4,6x150мм Eclipse XDB C18, 5 цт. Подвижная фаза: А: 0,05М СН₃СООХа⁺ЗНгО рН=6, В: СН₃СН. Скорость потока - 1 мл/мин. Градиент %, в мин: 0%/0-4мин; 60%-7мин; 60%- 12 мин; 0%-15мин. Поглощение при 266 нм. Продолжительность анализа - 15 мин.

Этамбутол в образцах определяли

спектрофотометрическим методом.

Результаты и их обсуждение. Исследуемых животных предварительно разделили на три группы. Первой группе кроликов после 5 дней заражения штаммом «Humanis» перорально вводили препарат Майрин в дозе 10 мг/кг 1 раз каждый три дня в течение 90 дней. Второй группе кроликов после заражения штаммом «Humanis» перорально вводили препарат Биомайрин в дозе 10 мг/кг 1 раз каждый три дня в течение 90 дней. Третьей группе кроликов (контроль), зараженных штаммам МБТ «Humanis» препарат не вводили.

Таблица 1

Схема заражения животных и применения препаратов

Препарат	Количество животных	Штамм МБТ	Доза заражения (мг/кг), метод	Доза препарата, мг/кг	Интервал введения препарата
Майрин	4	Humanis	0,03 мг/кг вены уха	10 мг/кг	1 раз в 3 дня
Биомайрин	4	Humanis	0,03 мг/кг вены уха	10 мг/кг	1 раз в 3 дня
Контроль	3	Humanis	0,03 мг/кг вены уха		

Предусматривая инкубационный период (21 день) МБТ в организме, препараты вводили после заражения в течение 90 дней.

После 90 дней заражения экспериментальных и контрольных животных проведены патологоанатомическое, бактериологическое и гистологическое исследования. По результатам исследований судили об индексе поражения внутренних органов животных, который определяли по методу Р. Войтека (поражению селезенки):

$$ИС = \frac{МС}{МТ} \cdot 100\%$$

где: ИС - индекс селезенки; МС - масса селезенки; МТ - масса тела.

При патологоанатомическом исследовании у животных первой группы, зараженных штаммом «Humanis», на легких не наблюдали очагов ателектаза и некроза. На некоторых местах легких наблюдаются пятнообразные места свертывания крови. У одного из кроликов наблюдалось отвердение печени, и в паренхиме под капсулами появились белые очаги. А у двух других печень оставалась без изменений. В других внутренних органах и тканях изменений нет. Селезенка одного из животных немного увеличена и во внешне поперечном надрезе консистенция ослаблена, имеет темно-красный цвет. Общий индекс поражения составил 0,6 %.

У второй группы кроликов, зараженные штаммом «Humanis» принимавшие препарат Биомайрин, наблюдались тотально гепатизированные легкие, на их краях появились

очаги в виде белых точек, незначительное изменение цвета и увеличение объема печени. У одного животного наблюдалось некоторое увеличение объема селезенки, на ее краях видны очаги в виде точек. В сердце, почках и желудочно-кишечном тракте изменений нет. Общий индекс поражения составил 0,8%.

Патологоанатомические исследования животных третьей контрольной группы показали, что объем легких увеличился в 3 раза, на паренхиме легких появились очаги некротиков казеоза размером 5-8 мм бело-серого цвета. Объем печени увеличен в 2 раза, темно-красного цвета. На паренхиме распространены белосерые очаги казеоза. Объем селезенки также увеличен, темно-красного цвета, на поверхности распространены очаги некроза. В почках и желудочно-кишечном тракте патологических изменений не наблюдалось. Общий индекс поражения составил 5,6 % (рис.2).

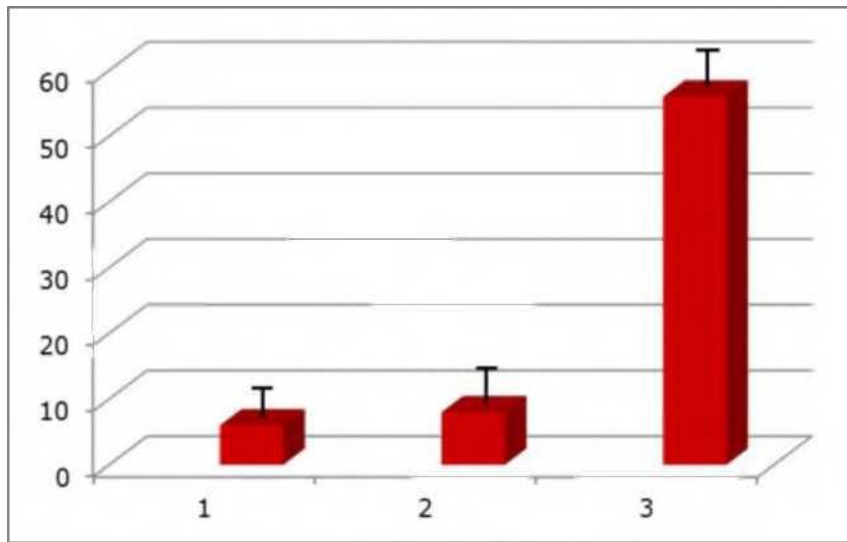


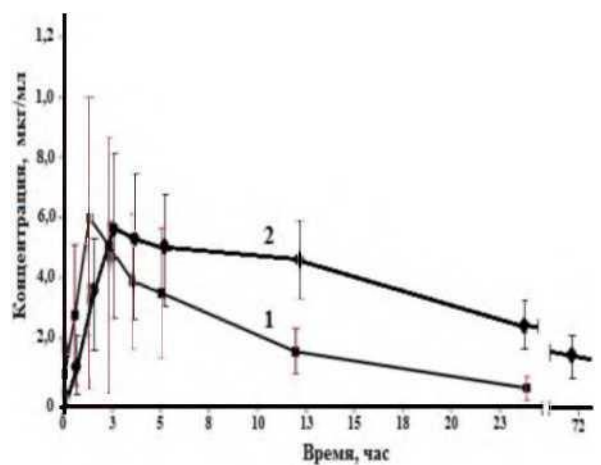
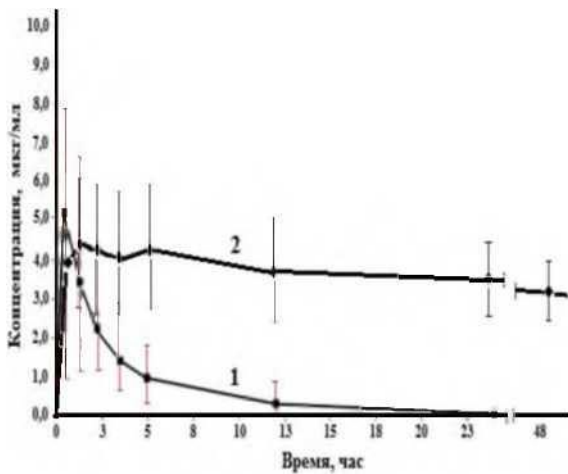
Рис. 2.

Индексы поражения животных при введении:
1. Майрина; 2. Биомайрина; 3. Контроль

Результаты фармакокинетических исследований показали, что после однократного перорального введения Майрина в дозе 7,5 мг/кг препарат быстро высасывается, достигая максимальной концентрации ($5,18 \pm 0,54$) в крови через 1 час, а в легких через 3 часа, и сохраняется в бактериостатических пределах в течение 12 часов (рис.3, а-1). Препарат проникает во все физиологические жидкости - спинномозговую жидкость, плевральную, асцитическую, молоко у

кормящих матерей, притом уровень его концентрации в этих жидкостях похож на его уровень в плазме [9].

При введении Биомарина в дозе 15 мг/кг, изониазид проявляется в крови крыс уже через 60 минут в концентрации ($4,68 \pm 0,57$) и далее концентрация изониазида сохраняется в интервале 3,0-6,0 мкг/мл в течение 48 часов. Затем идет плавное снижение концентрации препарата в крови до 72 часов (рис.3, а-2).



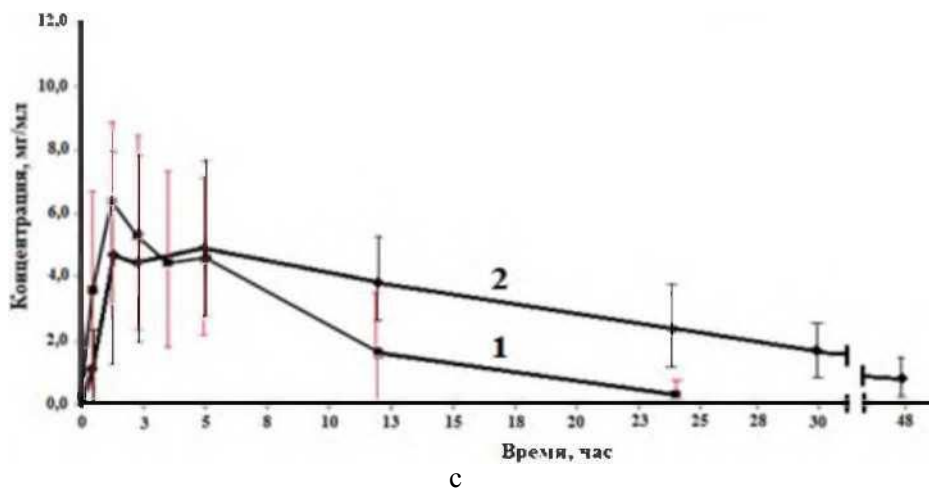


Рис. 3. Динамика изменения концентрации: а) изониазида; б) этамбутола; в) рифампицина в сыворотке крови после перорального введения Майрина (1) и Биомайрина (2).

Максимальная концентрация этамбутола в сыворотке (6 мкг/мл) достигается через 2 часа после введения Майрина и через 24 часа ее концентрация составляет менее чем 1 мкг/мл (рис.3, 6-2).

При введении Биомайрина максимальная концентрация этамбутола (5,83 мкг/мл) в крови наблюдается через 3 часа после введения. В дальнейшем уровень этамбутола в крови плавно снижается к 72 часам (рис.3, 6-2).

Максимальная концентрация рифампицина в плазме крови после введения Майрина достигается через 2-2,5 часа (6,3 мкг/мл), обнаруживается в терапевтических концентрациях в плевральном экссудате, мокроте, содержимом каверн, костной ткани, наибольшая концентрация создается в печени и почках. На терапевтическом уровне концентрация препарата поддерживается в течение 8-12 часов (рис.4 в-1).

Заключение.

Таким образом, сравнительное изучение противотуберкулезной активности комбинированных препаратов Майрина и Биомайрина показали, что Биомайрин при двухкратной меньшей дозе при расчете на действующие вещества (общее содержание действующих веществ (изониазид, этамбутол и рифампицин) в Биомайрине $47 \pm 5\%$) по сравнению с Майрином проявляет почти идентичную активность против штамма МБТ Humanis.

Фармакокинетические исследования показали, что при введении Биомайрина терапевтическая концентрация изониазида в четыре раза, этамбутола в три раза и рифампицина в два раза дольше сохраняется в крови чем при введении Майрина, тем самым проявляет пролонгирующее действие.

Литература

1. Рекомендации по лечению резистентных форм туберкулеза. ВОЗ. 1998. С. 47.
2. Хоменко А.Г. Современная химиотерапия туберкулеза // Клиническая фармакология и терапия. - 1998. - № 4. - С. 16-20.
3. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. - М.: Боргес, - 2002. - С. 432.
4. Болотова Г. В. Полимерные носители для противотуберкулезных лекарственных средств на основе хитозана // Молодой ученый. - 2010. - №5. Т.2. - С. 208-210.
5. Шомуротов Ш.А., Ахмедов О.Р., Тураев А.С. «Комбинированное противотуберкулезное средство пролонгированного действия». Заявка на патент IAP 20160219 07.06.2016 г.
6. Тураев А.С., Шомуратов Ш.А., Муродов Э.А., Назиров П. Синтез и исследование комбинированного, противотуберкулезного препарата. Узбекский химический журнал, - 2006 г, - №2, -С. 17-23.
7. Шомуротов Ш.А., Тураев А.С. Комбинированный противотуберкулезный препарат-Биомайрин. Ташкент ИБОХ Конф. «Актуальные проблемы биоорганической химии» 15-16 ноября. - 2013. - С. 75-76.
8. «Энциклопедия лекарств» 2017. Регистр лекарственных средств России. 25-издание.
9. Страчунский, Л.С., Козлов, С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. - М.: Боргес, - 2002. - 432 с.

Ш.А. Шомуротов¹, О.Р. Ахмедов¹, Г.Х. Мамадуллаев², А.С. Тураев¹

Исследование специфической активности противотуберкулезного препарата Биомайрин

Изучена специфическая активность противотуберкулезного препарата Биомайрин по сравнению с Майрином. Установлено, что Биомайрин при двухкратной меньшей дозе при расчете на действующие вещества по сравнению с Майрином проявляет почти идентичную активность против штамма микобактерии туберкулеза Humanis.

Фармакокинетические исследования показали, что при ведении Биомайрина терапевтическая концентрация изониазида в четыре раза, этамбутола в три раза и рифампицина в два раза дольше сохраняется в крови чем при введении Майрина, тем самым проявляет пролонгирующее действие.

Ключевые слова: Биомайрин, Майрин, противотуберкулезная активность, фармакокинетика.

Sh.A. Shomurotov¹, O.R. Akhmedov¹, G.Kh. Mamadullaev², A.S. Turaev¹
The study of the specific activity of the antitubercular drug Biomayrin

The specific activity of the antitubercular drug Biomayrin was studied in comparison with Mayrin. It was found that Biomayrin at a two-fold lower dose when calculating the active substance in comparison with Mayrin shows almost identical activity against the Mycobacterium tuberculosis strain - Humanis.

Pharmacokinetic research have shown that when Biomayrin is injected, the therapeutic concentration of isoniazid is four times, ethambutol is three times, and rifampicin remains twice as long in the blood compared to when Mayrin is used; thereby showing a prolonged effect.

Key words: Biomayrin, Mayrin, antitubercular activity, pharmacokinetics.

УДК616.6-009.7-07:615.21

Э.М. Мирджурев, Д.Х. Акилов, Х.Б. Махаматходжаева

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ БОЛЕЙ В СПИНЕ

НОСПЕЦИФИК БЕЛ ОҒРИҚЛАРИНИНГ МУРАККАБ ФАРМАКОТЕРАПИЯСИДА АНТИДЕПРЕССАНТЛАРНИ ҚЎЛЛАШ САМАРАДОРЛИГИ

Ташкентский институт усовершенствования врачей

Мақолада сурункали носпецифик бел оғриги бўлган катталарда 6 ҳафта мобайнида утказилган рандомлаштирилган назорат қилинадиган тадқиқот тасвирланган. Тадқиқот учун 40 нафар бемор танлаб олинди, улар 2 гуруҳга ажратилган. Асосий гуруҳдаги беморлар серотониннинг тескари таъсир ингибитори тразодон қабул қилган вақтда, назорат гуруҳидагиларга стандарт терапия утказилган. 6 ҳафтадан сўнг оғриқ сезиларли даражада қайта баҳолаш (ВАШ шкаласи) ва депрессия пасайганлиги (депрессияни баҳолаш учун Гамильтон шкаласи) қайд этилган.

Калит сўзлар: носпецифик бел оғриги, люмбалгия, ВАШ, антидепрессантлар, тразодон, Гамильтон шкаласи

Актуальность. Пациенты с болями в спине составляют значительную часть среди пациентов неврологического профиля. Болью в спине в возрасте 20 - 50 лет страдают до 98% населения. Она является второй, наиболее частой (после респираторных симптомов) причиной обращения к врачу в развитых странах. Неспецифическая боль в спине - это боль, причиной которой не является какая-либо специфическая патология, такая как инфекция, опухоль, остеопороз, анкилозирующий спондилит, перелом, воспалительный процесс, радикулярный синдром, синдром конского хвоста

и др. Эпизоды неспецифической мышечно-скелетной боли в течение жизни беспокоят 60-85 % населения. Часто она проходит самостоятельно, 90% больных выздоравливают в течение 6 недель, но в 7-10% случаев боль становится хронической. Установлено, что хроническая боль в спине появляется у 25- 60% пациентов в течение года после начального эпизода. [1-4].

Хронические боли являются весьма дорогостоящим медицинским феноменом. Стоимость лечения болевых расстройств в США