

**МЕТОДИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ
К СОЗДАНИЮ КОМБИНИРОВАННЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Копылов Н.А., Махмудов А.Г., Шапаренко А.В.

*Харьковский национальный медицинский университет,
Харьков, e-mail: tana_zv@list.ru*

Комплексное лечение лекарственными средствами обосновывает дальнейший шаг по пути совершенствования терапевтических возможностей - создание новых комбинированных препаратов. Анализ данной литературы свидетельствует о существенном росте в последние годы количества комбинированных препаратов, их появлении среди средств в разных фармакологических группах и положительной оценке их клинического применения. Преимуществом комбинированных препаратов являются поликомпонентность фармакологического действия, оптимизация лечебного эффекта, рациональное сочетание доз компонентов, преобладание основного лечебного действия над побочным, удобство режима применения и экономическая выгода. В тоже время комбинированные препараты ограничивают возможности индивидуального лечения больных, особенно детей.

Из оценки лечебной эффективности комбинированных препаратов вытекают условия их создания, к числу которых относятся выбор компонентов по их фармакодинамике, фармакокинетике и способности влиять на основные проявления заболевания, причины и механизмы их возникновения, на сопутствующие факторы, формирующие патологический синдром или осложняющие течение заболевания. Это допускает разное количество компонентов в композиции при условии их совместимости. Контролю подлежат все виды совместимости. Взаимодействие монопрепаратов в лекарственных комбинациях должно быть направлено на достижение лекарственного синергизма, виды которого (суммация и потенцирование) должны определять дозирование компонентов, возможности индивидуального лечения, а также теоретические предпосылки степени общей, специфической токсичности комбинированных препаратов и вероятности усиления побочного действия компонентов. Особо решается вопрос создания удобной лекарственной формы, пути введения, режима, продолжительности лечения и его фармакоэкономической эффективности.

Учет изложенных принципов создания комбинированных препаратов будет способствовать целенаправленной оптимизации фармакотерапии распространенных заболеваний.

**ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ТУБЕРКУЛЁЗНОГО
ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ
НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ**

Косынкина Т.М.

*ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская
академия им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава»,
Пермь, e-mail: KosinkinaTM@mail.ru*

Одним из факторов, объясняющих закономерность сочетания туберкулёза и ВИЧ-инфекции, является особенность механизма патогенеза обоих заболеваний. Как доказано, ВИЧ поражает и приводит к гибели преимущественно Т-лимфоциты, и особенно – популяцию Т-хелперов (CD4-лимфоциты), которые также играют ключевую роль в противо-туберкулёзном иммунитете. Снижение их количества в организме человека серьезно нарушает клеточный иммунитет. Снижается выработка CD4-лимфоцитами опсонизирующих антител, интерлейкина-2, интерферона-L, что неблагоприятно сказывается

на реакциях других клеток. При этом ВИЧ влияет также на альвеолярные макрофаги, моноциты и полинуклеары, снижая их способность мигрировать в лёгкие (Фаучи Э. и др., 2002).

ВИЧ-инфекция существенно влияет на состояние иммунореактивности при туберкулёзе, вызывая абсолютное и относительное снижение количества CD4-лимфоцитов, изменяя взаимоотношение в системе клеточного иммунитета, нарушая дифференцировку макрофагов и формирование специфической грануляционной ткани. В то время как на ранних стадиях ВИЧ-инфекции морфология туберкулёзного воспаления существенно не изменяется, на поздней стадии СПИДа специфические гранулёмы даже не формируются.

Более частое развитие туберкулёза у ВИЧ-инфицированных может происходить как из-за снижения сопротивляемости к первичному или повторному заражению микобактериями туберкулёза (экзогенное заражение), так и в результате реактивации старых остаточных посттуберкулёзных изменений и ослабления противотуберкулёзного иммунитета (эндогенная реактивация). Спор между сторонниками экзогенного и эндогенного генеза туберкулёза продолжается.

Большинство случаев туберкулёза у ВИЧ-инфицированных больных в развитых странах представляется собой впервые развившееся заболевание, о чём свидетельствует генетическая идентичность штаммов микобактерий туберкулёза у ВИЧ-инфицированных больных, развившегося в условиях тесного семейного и внутрибольничного контакта (Покровский В.В. и др., 2002).

В то же время высокая инфицированность туберкулёзом населения стран, наиболее поражённых СПИДом, позволяла предполагать, что большинство случаев этого заболевания, развивающегося у ВИЧ-инфицированных, связано с реактивацией ранее существовавшей у них латентной туберкулёзной инфекции. Это подтверждается частым обнаружением при вскрытиях трупов ВИЧ-инфицированных пациентов старых фиброзных или обызвествлённых туберкулёзных изменений в лёгких и во внутригрудных лимфатических узлах, содержащих жизнеспособные микобактерии туберкулёза, послужившие источником реактивации туберкулёза.

Тяжесть клинических проявлений туберкулёзного процесса бывает тем большей, чем меньшее количество CD4-лимфоцитов циркулирует в периферической крови. Например, частота микобактериемии возрастает с 4% у больных с числом CD4-лимфоцитов выше 200 в 1 мм³ до 49% при числе этих клеток около 100 или менее в 1 мм³.

Мононуклеарные клетки периферической крови больных с двойной инфекцией продуцируют более высокие количества фактора некроза опухоли-L (ФНО-L) под воздействием туберкулина, чем у больных только туберкулёзом или только ВИЧ-инфекцией.

Микобактерии туберкулёза и их растворимые продукты активируют репликацию ВИЧ, а моноциты больных туберкулёзом обладают повышенной чувствительностью к продуктам ВИЧ *in vitro*. Кроме того, больные туберкулёзом, инфицированные также и ВИЧ, отличаются более высоким содержанием в сыворотке крови 2-микроглобулина – косвенного маркера активности ВИЧ-инфекции; встречаются, а затем исчезают типичные туберкулёзные гранулёмы, в них отсутствуют характерные клетки Пирогова – Лангханса. При этом значительно уменьшается количество эпителиоидных клеток, число макрофагов может увеличиваться, но неполноценность их функции выражается в неспособности формировать гранулёмы.

ПРОГНОЗ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА СТАТИНОВ, ФИБРАТОВ У БОЛЬНЫХ ИБС С ГЛП С ПОМОЩЬЮ НЕЙРОСЕТЕВОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Кошюруба А.С.

*Курский государственный медицинский университет,
Курск, e-mail: lala29.88@mail.ru*

Целью исследования явилась выработка подхода к созданию нейросетевых классификаторов для прогнозирования гипохолестеринемического эффекта и выявления значимости факторов, способных повлиять на результат фармакотерапии ишемической болезни сердца на основе параметров липид-транспортной системы. Под наблюдением находилось 92 мужчины в возрасте от 41 до 59 лет (52,2 + 6,8) с ИБС и первичной ГЛП. Пациенты получали монотерапию ловастатином (холетаром) или безафибратом. Исследование проводилось рандомизированным, слепым, контролируемым плацебо – тестом, перекрестным методом. Анализ значимости входных сигналов, представленных экзогенными и эндогенными факторами на гипохолестеринемический эффект холетара у больных ИБС с изолированной ГХС показал, что наибольшее влияние имеют экзогенные факторы: уровень систолического артериального давления (САД), возраст, курение, алкоголь, малоподвижный образ жизни (МОЖ) и из эндогенных факторов – ХС ЛВП и ХС липопротеиды низкой плотности (ЛНП), а также уровень апопротеина А1 (апо А1). Изучение значимости входных сигналов, представленных экзогенными и эндогенными факторами на гипотриглицеридемический эффект безафибрата у больных ИБС при сочетанной ГТГ выявила, что наибольшую значимость влияния на гипотриглицеридемический эффект имеют экзогенные факторы: курение, алкоголь, и из эндогенных факторов – уровень апо В, отношение апопротеина В к А (В/А), уровень ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП), а также соотношение между содержанием апопротеинов и степенью загруженности ЛВП апопротеином А1, ХС ЛНП. При лечении холетаром у больных ИБС с изолированной ГХС можно прогнозировать наименьший гипохолестеринемический эффект 15% ($p < 0,05$) у 17,5% больных, а более 20% ($p < 0,05$) – у 23% больных. Полученный прогноз гипохолестеринемического эффекта холетара согласуется с результатами клинических испытаний статинов у больных ИБС. При лечении безафибратом у больных ИБС с сочетанной ГТГ можно прогнозировать наименьший гипотриглицеридемический эффект 19% ($p < 0,05$) у 16,6% больных, а более 25% ($p < 0,05$) – у 27% больных. Указанный прогноз безафибрата сопоставим с результатами клинического применения фибратов при различных типах ГЛП. Таким образом, разработанные нейросетевые модели прогнозирования гипохолестеринемического эффекта у больных ИБС с ГЛП обладают точностью прогнозирования, при которой чувствительность и специфичность прогноза составляет не менее 90%.

ИЗМЕНЕНИЯ В БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЕ ЖИВОТНЫХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ТОКСИЧЕСКИХ АГЕНТОВ

Кошелев А.Н., Горбунов А.В.

*Тамбовский государственный технический университет,
Тамбов, e-mail: lexus-kan@rambler.ru*

В США легочные заболевания уносят около 335 000 жизней каждый год. В Европе легочные заболевания являются второй самой распространенной причиной смертности, и вскоре станут третьей самой распространенной причиной смертности в мире.

Организм млекопитающих животных во многом схож с человеческим. Этот факт обосновывает необходимость и важность применения животных в исследовании

в развитии бронхолегочных патологий человека, уровень смертности от которых за последнее десятилетие повышался быстрее, чем от любой другой болезни.

Ученые используют подопытных животных при проведении фундаментальных исследований, позволяющих выяснить, как работает организм человека в здоровом состоянии и во время болезни; при разработке новых лекарственных препаратов, вакцин в медицине и ветеринарии; для проверки новых лекарств, медицинских приборов, пестицидов, моющих средств и различных других химикатов, чтобы определить степень риска, грозящего человеку и среде; наконец, для того, чтобы углубить наши знания в области биологии животных и экологии.

Одной из самых частых причин заболеваний и патологических изменений в бронхолегочной системе является попадание в нее различных токсических агентов как органической, так и неорганической природы. В обычной жизнедеятельности токсин попадает в легкие через вдыхаемый воздух. Наиболее повседневым источником токсических агентов в жизни человека является курение. Табачный дым представляет собой концентрированный аэрозоль: смесь газов и твердых частиц. В его состав входит более чем 4000 различных химических веществ, в том числе 60 канцерогенов. Газовая фаза включает в себя: угарный газ, цианистый водород, аммиак, формальдегид, диметилнитрозамин и многое другое, твердая – никотин, смолу, бензапирен.

Наибольший вред здоровью человека и животных наносит не никотин, а смола. Попадая в легкие животных, смола оседает на стенках дыхательных путей, в том числе на легочных мешочках – альвеолах. Смола препятствует процессу дыхания и естественного очищения легких. В то же время, она является канцерогеном, то есть способствует развитию рака. Цианистый водород повреждает реснички бронхиального дерева, которые очищают воздух, который мы вдыхаем. В этом случае легкие загрязняются еще больше. Формальдегид, аммиак, акролеин и оксид азота так же негативно влияют на реснички. Смола может вызвать заболевания легких и снизить иммунитет животных. Как выяснили ученые из ветеринарного центра при Тафтском университете (Массачусетс) животные, обитающие в домах курильщиков, в два раза чаще болели лимфомой, опухолью лимфатических узлов, которая в кратчайшие сроки приводит к смерти животного. То есть курение оказывает вред на живой организм даже в пассивной форме.

Помимо воздействия табака легочные заболевания у людей развиваются под воздействием различного рода бактерий и вирусов, продукты жизнедеятельности которых, как правило, являются токсическими агентами, наносящими вред организму. Наиболее распространенными из таких заболеваний являются: пневмония, бронхит, отек легких, туберкулез, бронхиальная астма.

Утечка и высокие концентрации таких веществ как аммиак, бензин, диоксид серы, пары ртути, оксид углерода, оксиды азота и многих других способны привести к возникновению таких тяжелых заболеваний как: острая токсическая пневмония, острый токсический бронхит, острый токсический отек легких, токсический фиброзирующий альвеолит.

Как видим, существует огромное количество токсических агентов, наносящих как прямой, так и косвенный вред бронхолегочной системе человека и нуждающихся в изучении для борьбы с ними. И действие практически каждого агента можно смоделировать в лабораторных условиях, в результате чего братья наши меньшие косвенно смогут спасти жизни сотен тысяч людей по всему миру.

Таким образом, изучение и исследование изменений в бронхолегочной системе животных при