ствия, предоставления им других полезных свойств, более глубокого проникновения таких комплексных препаратов к патологическому процессу, предопределяя проведение эффективной фармакотерапии заболевания. Также получение новых препаратов на основе нанотехнологий позволит удешевить их и сделать доступными для лечения многих заболеваний. При этом основными проблемами, с которыми приходится сталкиваться исследователям, являются определение концентрации НЧ, размера, структуры и равномерное их распределение по всему объему матрицы. Анализ размерных и структурных характеристик НЧ свидетельствует, что они в значительной степени зависят от метода и условий получения наноструктур. Поэтому методы получения НЧ нельзя отделять от методов их стабилизации. Один из наиболее перспективных методов получения нанопрепаратов со стабильными свойствами является введение НЧ в матрицы различных типов. Создание таких материалов позволяет кардинально решить проблему агрегативной устойчивости НЧ, а следовательно, повысить эффективность и адекватность оценки их физико-химических характеристик.

Сегодня не существует единственного метода, способного решить все структурные проблемы, существующие в этой области. Как правило, используют комплекс методов, позволяющих оценить физические свойства и химический состав НЧ, в том числе и в нанопрепаратах. Чаще всего для определения концентрации, размеров, строения, формы, степени агломерированности и шероховатости НЧ используют методы сканирующей и просвечивающей электронной микроскопии, в том числе высокого разрешения, туннельная и атомно-силовая микроскопия. Метод флуктуационно-поляризационной микроскопии позволяет оценить степень оптической анизотропии поглощения, образующих пленку НЧ, связанную с их формой. Вместе с тем, зависимость изображения от используемой математической модели восстановления изображения, как например, в случае просвечивающей электронной микроскопии высокого разрешения, а также возможность исследования в реальных условиях только относительно небольших выборок вносит высокую долю неопределенности в получаемые результаты. В настоящее время для определения распределения наночастиц по размерам большое распространение получает метод, основанный на измерении динамического светорассеяния. Однако, он обладает и рядом недостатков: зависимость результата от адекватности математической модели, положенной в основу корреляционного анализа, сложность подбора в ряде случаев дисперсионной среды, агломерация частиц в исследуемых суспензиях, которая приводит к тому, что оценивается не распределение частиц по размерам, а распределение агломератов частиц по размерам. Метод массбауэровской спектроскопии широко используется для определения магнитных НЧ. Для исследования физико-химических характеристик НЧ металлов применяются также хроматографические методы (адсорбционная, ситовая, гидродинамическая, газовая хроматография), с помощью которых можно судить о форме, размере НЧ, а также эти методы позволяют изучить процесс взаимодействия НЧ с матрицей. Прямым и удобным методом изучения электрических параметров НЧ является электрофорез, благодаря которому определяется электрофоретическая подвижность НЧ, их распределение по размерам и зарядам, анализируется изменения химического состава систем при их взаимодействии с НЧ. Методы, основанные на анализе данных рентгеновской дифракции, имеют довольно широкий спектр определяемых параметров (фазовый состав, строение, средний размер и морфологические характеристики нанокристаллов). Однако использование данного метода может приводить к значительным погрешностям вследствие влияния различных факторов на эффект уширения дифракционных максимумов и пр. Каждый из перечисленных методов имеет как определенные преимущества перед другими, так и ограничения.

Таким образом, количественная информация о НЧ, их фракционном составе требуется на всех стадиях создания и исследования нанопрепаратов. Комплексный подход к определению концентрации и размеров НЧ в нанопрепаратах с использованием широкого спектра методов, сравнительный анализ полученных этими методами результатов может дать надежную информацию о НЧ, но обуславливает актуальность разработки методов стандартизации анализа НЧ и контроля качества субстанций для фармпрепаратов, что в свою очередь даст возможность активизировать исследования по созданию лекарственных средств.

МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ ФАРМПРЕПАРАТОВ

Черных В.В.

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

Возможности исследования свойств наночастиц (НЧ) металлов, выяснения механизмов их биологического действия зависят от способа получения, определяющего их структуру, размеры, физико-химические свойства и стабильность. Применение современных методов создания НЧ способно обеспечить нацеленность действия и увеличить биодоступность препаратов для решения основных задач фармакологии. Цель работы – провести аналитический обзор наиболее перспективных методов в нанофармакологии и их эффективности. Выявлена непосредственная связь между методами создания и эффективностью действия данных технологий. Так, технология изготовления магнитных НЧ отвечает требованиям к препаратам биомедицинского назначения и даёт возможность получать НЧ с изменяющейся в широком интервале намагниченностью, способные свободно проникать через внутренние барьеры, что дает возможность оптимизировать фармакокинетические свойства препаратов, необходимые для лечения, и уменьшает токсическую нагрузку на организм человека. Также, сравнительный анализ известных в литературе способов получения наноматериалов (физические и химические) показывает, что наиболее перспективными являются физические, заключающиеся в интенсивном тепловом или силовом воздействии на исходный материал, поскольку предопределяют получение НЧ с повышенным уровнем свободной энергиии и более чистых по химическому составу. Также методы получения НЧ распылением паров металла позволяет получать граммовые количества порошков, состоящих из наночастиц, что чрезвычайно важно при дозировке лекарственного средства. Химические способы, заключающиеся в получении НЧ методами восстановления, разложения или синтеза исходных материалов, характеризуются многостадийностью, использованием высоко-токсичных соединений, наличием примесей исходных соединений, что требует многократной очистки и инактивации промежуточных соединений на каждой стадии. Химические методы имеют мень-

шее практическое применение, в основном это исследовательские разработки научных лабораторий.

Таким образом, изготовление НЧ для фармакологических целей требует соответствия стандартам уровня очистки, биодоступности, безопасности и т. д., в связи с чем для этой цели избираются наиболее комплексные эффективные методы.

ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Чернякова А.Е., Равшанов Т.Б.

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

Ревматоидный артрит (РА) – это системное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением мелких суставов по типу эрозивно-деструктивного полиартрита неясной этиологии со сложным аутоиммунным патогенезом. Это заболевание характеризуется высокой инвалидностью (70%), которая наступает довольно рано. Медикаментозная терапия – краеугольный камень лечения при активном течении РА. Она необходима для достижения ремиссии, предотвращения дальнейшего поражения суставов и потери их подвижности. Для лечения РА применяются препараты, относящиеся к нескольким группам: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), препараты, влияющие на течение ревматоидного артрита, модификаторы биологического отклика, глюкокортикоиды (ГК). [В. И. Мазуров, 2005 г.]

ГК – препараты обладают сильным противовоспалительным действием. Они довольно быстро смягчают проявления РА, такие как боль и скованность, при этом уменьшая припухлость и болезненность в области суставов. Но ГК вызывают множество нежелательных реакций, в том числе, увеличение массы тела, обострение диабета, развитие катаракты, остеопению и остеопороз, подверженность инфекционным заболеваниям. [Баранов А.А., 2002 г.]

По современным представлениям наиболее неблагоприятным последствием длительной ГК – терапии является остеопороз [Насонов Е.Л., 2002 г.]. Риск остеопоретических переломов у пациентов РА, получавших относительно небольшие дозы ГК (в среднем 8,6 мг/сут), достигает 33% в течение 5 лет [Michel BA, Bloch DA, Fries JF, 1991 г.]. В другом исследовании было показано, что относительный риск остеопороза у пациентов с РА, леченных ГК, составляет 2,6 для бедренной кости и 2,7 для позвоночника [Haugeberg G, Orstavic RE, Uhlig T, et al., 2002 г.]. В то же время, по данным ряда авторов, воспалительная активность РА и нарушение физической активности являются не менее важными факторами риска остеопороза, чем лечение ГК [Jolles BM, Boloch ER., 2002 г., Verhoeven A, Boers M., 1997 г.]. Поэтому у некоторых пациентов РА ГК фактически могут оказывать опосредованный благоприятный (антиостеопоретический) эффект на костную ткань, что связывают с подавлением воспалительного компонента патогенеза остеопороза. Тем не менее тот факт, что именно остеопоретические переломы являются наиболее тяжелыми последствиями неадекватной ГК – терапии, не вызывает сомнения [Van Staa T, Leufkens H, Abenhaim L, et al., 2000 г.].

Для того чтобы снизить риск развития остеопороза, важное значение имеет изменение «стиля жизни», а именно отказ от курения и приема алкоголя, регулярные физические упражнения, прием пищи с высоким содержанием кальция и витамина D, регулярное пребывание на солнце.

Одним из самых эффективных методов лечения ГК–остеопороза является фармакотерапия препаратами кальцитонина лосося (Миакальцик). Наряду с антиостеопоретической кальцитонин обладает выраженной анальгетической активностью, что делает его особенно привлекательным у пациентов с болями в позвоночнике, связанными с остеопоретическими переломами. Уже после однократного применения Миакальцика у человека отмечается клинически значимая биологическая ответная реакция, которая проявляется повышением экскреции с мочой кальция, фосфора и натрия (за счет снижения их канальцевой реабсорбции) и снижением экскреции гидроксипролина. Длительное применение Миакальцика приводит к существенному и продолжительному (в течение 5 лет лечения) снижению уровня биохимических маркеров костного обмена, таких как сывороточные С–телопептиды (sCTX) и костные изоферменты щелочной фосфатазы. Применение Миакальцика назального аэрозоля приводит к статистически значимому повышению (на 1–2%) минеральной плотности кости в поясничных позвонках, которое определяется уже на первом году лечения и сохраняется до 5 лет. Миакальцик обеспечивает поддержание минеральной плотности в бедренной кости. Применение Миакальцика назального аэрозоля в дозе 200 МЕ в сутки приводит к статистически и клинически значимому снижению (на 36%) риска развития новых переломов позвонков в группе больных, получавших Миакальцик (в комбинации с препаратами витамина D и кальция), по сравнению с группой больных, получавших плацебо (в комбинации с теми же препаратами). Кроме того, в группе больных, лечившихся Миакальциком (в комбинации с препаратами витамина D и кальция), по сравнению с группой больных, получавших плацебо (в комбинации с теми же препаратами), отмечено снижение на 35% частоты множественных переломов позвонков. [American College of Rheumatology, 2001 г.].

Эффективными средствами при глюкокортикоидном остеопорозе являются бисфосфонаты, которые являются мощными ингибиторами костной резорбции. К недостаткам бисфосфонатов следует отнести тот факт, что их применение относительно противопоказано у женщин до менопаузы. Кроме того, имеются данные о том, что сочетанное применение бисфосфонатов и НПВП потенциально может существенно увеличивать риск язвенно–некротических поражений желудочно–кишечного тракта (пищевод, желудок).

Таким образом, ГК по–прежнему остаются важным методом фармакотерапии РА. Однако лечение ГК может быть начато только после всесторонней оценки всех «за» и «против» глюкокортикоидной терапии и серьезного обсуждения с пациентом ее возможных последствий. Назначение ГК пациентам с РА – ответственное решение, которое может взять на себя только квалифицированный врач–ревматолог.