

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АКЦИОНЕРНЫЙ КОНЦЕРН
«УЗФАРМСАНОАТ»
ТАШКЕНТСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ВАКЦИН И СЫВОРОТОК

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал

6/2019

Журнал основан в 1999 г.

Редакционная коллегия:

Главный редактор — профессор Тулаганов А. А. проф. Мавлянов И.Р. (зам. главного редактора), проф. Бугланов А.А. (зам. главного редактора), проф. Мирахмедов А.К. (зам. главного редактора), Постолова Е.А., проф. Арипова Т.У. проф. Арипов А.Н., проф. Исмаилов С.И., проф. Исхакова Х.И., проф. Каримов М.М., проф. Каримов М.Ш., проф. Комилов Х.М., проф. Мусабаев Э.И., проф. Мухамедов И.М., к.м.н. Мухамеджанова Д.К. (отв. секретарь), проф. Маматкулов И.Х., проф. Сабилов Д.М., акад. АН РУз Саатов Т.С., д.м.н. Саидов С.А., д.м.н. Абдухакимов А.Н., проф. Тураев А.С., проф. Таджикиев Б.М., проф. Гулямов Н. Г., к.м.н. Вафакулова Г.Б., д.м.н., проф. Ибадова Г.А., проф. Туйчиева Л.Н., д.м.н. Аллаева М.Ж., проф. Косимов И.А.

Редакционный совет.

к. м. н. Дусмуратов ММ. - председатель

акад. РАН, Кукес В.Г. (Москва)

акад. Акмалханов Ш.А. (Ташкент)

проф. Алимов А.В. (Ташкент)

проф. Шварц Г.Я. (Москва)

акад. Даминов Т.А. (Ташкент)

проф. Хаджибеков М.Х. (Ташкент)

проф. Зокиров У. Б. (Ташкент)

акад. РАН Каримов Ш. И. (Ташкент)

д.м.н. Расулов С.К. (Самарканд)

акад. Абдуллаходжаева М.С. (Ташкент) проф. Ахмедова М.Д. (Ташкент) акад. РАН Бахрамов С.М.

(Ташкент) проф. Гариб Ф.Ю. (Москва) проф. Хужамбердиев М.А. (Андижан) д.м.н., проф. Аскарров

Т.А. (Бухара) д.м.н., проф. Сайфутдинов Р.Г. (Казань) д.м.н., проф. Юсупова М.А. (Ургенч)

Ташкент-2019

СОДЕРЖАНИЕ

2. Согласно классификации токсичности веществ, извлечения, полученные из сборов относятся к практически нетоксичным.

3. Результаты проведенных исследований показали, что извлечение полученное из сбора №4 снижает уровень формалинового воспаления на 55,3 и 58,7% соответственно по сравнению с контрольной группой.

Литература

10. Бурбелло А.Т., Шабров А.В. Современные лекарственные средства. Москва, 2007. – 800 с.
11. Современная фитотерапия. Под ред. чл.-кор.проф. д-р Веселин Петков. «Медицина и физкультура». София, 1982.-504 с.
12. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. Москва, 2008. – С.27-30.
13. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., Новая волна, 2002. Т.1.540 с., Т.2.608 с.
- 5.Зуева Е.П., Рейхарт Д.В., Крылова С.Г. и др. Лекарственные растения в терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Томск. Изд-во Томского университета, 2003.- 212 с.
- 6.Шигабутдинова Ф.Г. Роль фитотерапии в гастроэнтерологии. /Ф.Г.Шигабутдинова//Альтернативная медицина. -2004. -№3. –С. 38-40.
7. Куркин В.А. Фитотерапия гастрита и язвенной болезни /В.А.Куркин// Российские аптеки. -2006. -№6. –С.12-14.
- 8.Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р. У. ХАБРИЕВА. Издание второе, переработанное и дополненное/. М.: - 2005. - М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005.— С. 41-54, 763 -774.
9. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963, -С.81-90.
10. Стефанов А.В. Доклинические исследования лекарственных средств., Киев, 2002. –С. 342-355.

РЕЗЮМЕ

МЕЪДА ВА 12 БАРМОҚЛИ ИЧАК ЯРАСИНИ ДАВОЛАШДА ҚЎЛЛАНИЛАДИГАН ДОРИВОР ЙИҒМА ТАРКИБИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ

Мақолада фармакологик скрининг усулида меъда ва 12 бармоқли ичак ярасини даволашда қўлланиладиган маҳаллий доривор ўсимликлар асосидаги йиғманинг таркибини танлаш, ҳамда йиғманинг ўткир захарлилиги ва ўзига хос фаоллигини аниқлаш бўйича изланишларнинг натижалари келтирилган.

Калит сўзлар: яллиғланишга қарши доривор йиғма, фармакологик скрининг ўткир захарлилик, специфик фаоллилик.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF MEDICINAL POLYHERBAL TEA POSSESSING AN ANTI-ULCER ACTIVITY

The article presents the results of researches on the selection of the composition of anti-ulcer polyherbal tea based on local medicinal plant raw materials using pharmacological screening and the study of acute toxicity and specific activity of polyherbal tea.

Key words: antiulcer polyherbal tea, pharmacological screening, acute toxicity, specific activity.

УДК 616.248:612.017;615.83.

СОСТОЯНИЕ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Халматова Барно Турдиходжаевна¹, Ташматова Гулноза Аълоевна²

¹Профессор, д.м.н.

*кафедры Детские болезни №1,
Ташкентская медицинская академия, г.Ташкент*

*²Ассистент кафедры Детские болезни №1,
Ташкентская медицинская академия, г.Ташкент*

e-mail: Tashmatovagulnoza@gmail.com

Ключевые слова: Бронхиальная астма, дети, цистеиниловые лейкотриены, клиника, антилейкотриеновые препараты.

Актуальность. С каждым годом наблюдается значительный рост аллергических заболеваний, в том числе бронхиальной астмой среди детей (БА) [3, 7]. Бронхиальная астма является наиболее распространенным хроническим аллергическим заболеванием органов дыхания, дебют которого чаще приходится на детский возраст [1, 2]. Хронизация патологического процесса при бронхиальной астме приводит к ухудшению качества жизни больных, снижению их активности, инвалидизации и смертности [3,5]. В литературе последних лет все чаще обсуждаются вопросы о роли лейкотриенов (ЛТ) в патогенезе аллергических заболеваний и возможность их контроля для достижения лечебного эффекта путем назначения антилейкотриеновых препаратов. Известно, что образование медиаторов аллергического воспаления, в том числе лейкотриенов, происходит под действием различных стимулов: аллергенов, стресса, неспецифических факторов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), инфекции и т.д. Причем доказано, что именно цистениловые лейкотриены C4D4E4, образующиеся путем активации липооксигеназного пути, играют ведущую роль в бронхоконстрикции и развитии воспаления у больных с БА [2, 10, 11, 16, 17].

Наиболее изучена роль ЛТ при аллергическом рините, аллергической форме БА у взрослых [13, 15, 17], данный вопрос при БА у детей не освещен. Известно, что БА представляет собой гетерогенное заболевание с множеством клинических фенотипов значительно различающихся друг с другом [6]. Вместе с тем показано, что эффективность терапии напрямую

зависит от ведущего механизма патогенеза и различные формы БА требуют дифференцированного подхода к выбору метода лечения [6]. Повышенные значения ЛТ являются показанием для назначения антагонистов лейкотриеновых рецепторов, в частности, монтелукаста, используемого в нашей стране и зарубежом [2]. Однако, терапия этими препаратами проводится эмпирически без учета уровня лейкотриенов у детей. Изучение уровня лейкотриенов в динамике при лечении монтелукастом до настоящего времени не проводилось [2,11,16]. В связи с вышеизложенным, изучение динамики ЛТ на фоне лечения монтелукастом и клинической эффективности данного вида терапии является актуальной проблемой, требующей дальнейшего изучения.

Цель работы. Изучить уровень лейкотриенов C4D4E4 у детей с бронхиальной астмой и оценить эффективность терапии.

Материалы и методы. Исследование было проведено в отделении аллергологии клиники Ташкентской медицинской академии. Всего было обследовано 92 детей с бронхиальной астмой в периоде обострения. Средний возраст детей составил $6,05 \pm 0,12$. Группу контроля составили 23 относительно здоровых детей аналогичного возраста. Диагноз бронхиальная астма установлен в соответствии с Международным консенсусом по диагностике и терапии БА (GINA, 2015, 2018) [6]. При поступлении всем детям проводили комплексное клиничко-лабораторное и аллерго-иммунологическое обследование. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) у больных БА проводилось на спирографе «MicroLab» с компьютерным программным обеспечением, определялись: объем форсированного выдоха в секунду (ОФВ1), пиковая скорость выдоха (ПСВ), суточный разброс ПСВ. Клинические показатели оценивались в баллах. По совокупности клинических и функциональных показателей для статистической обработки данных контроль БА определялся в баллах у каждого пациента.

Все пациенты с БА, включенные в исследование получали базисную терапию в соответствии с тяжестью течения. Постоянный прием пероральных глюкокортикостероидных (ГКС) являлся критерием исключения из наблюдения. Для уточнения имеющихся сопутствующих заболеваний проводились консультации узких (ЛОР, невропатолог) специалистов. Суммарные лейкотриены C₄D₄E₄ в моче определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА), наборами фирмы «Neogen corporation» (USA) на базе центральной-научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) Ташкентской медицинской академии.

Монтелукаст назначался в зависимости от возраста: детям от 2 до 5 лет по 4 мг, детям в возрасте от 6 до 10 лет в дозе 5 мг ежедневно, на ночь в течение 1 месяца в дополнение к стандартной базисной терапии.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ «Статистика 6» на персональном компьютере.

Результаты и обсуждение. Среди обследованных детей 45,6% были девочки, 54,4% составили мальчики. Изучение анамнеза детей показал, что длительность заболевания составил в среднем $3,5 \pm 0,6$ лет. У 65,2% детей основным проявлением бронхиальной астмы был кашель, который усиливался в ночное время, после физической и эмоциональной нагрузки. 52,2% детей в течение 2-3 лет лечились диагнозом хронический рецидивирующий бронхит. У пациентов в среднем наблюдалось $4,21 \pm 0,34$ обострений в год, длительностью до $11,92 \pm 1,06$ дней. Основная масса детей имели очаги хронической инфекции в респираторном тракте (аденоиды, тонзиллит, гайморит, полипоз носа и т.д.) с частыми обострениями и применением антибактериальных препаратов до $3,19 \pm 0,22$ курсов в год. Показатели ОФВ₁ исходно составили $69,30 \pm 0,90\%$ от должных значений, суточный разброс ПСВ - более $17,21 \pm 0,67\%$. У 2/3 детей с нормальными значениями ОФВ₁ наблюдалась гиперреактивность бронхов (ГРБ) на неспецифические раздражители, которая свидетельствует о персистенции воспаления в дыхательных путях. По анализу клинико-функциональных

параметров полный контроль БА отсутствовал у всех пациентов. Все пациенты получали базисную противовоспалительную терапию, доля пациентов с высокими дозами ИГКС составила 41,5%, низкие дозы ИГКС получали всего – 3 (5,7%) , средние – 28 (52,8%) пациентов.

В соответствии с целью нашей работы мы провели изучение уровня лейкотриенов C4D4E4 в моче у 92 детей с БА. Среди них детей с 1 степенью БА было 62 (67,4%), со 2 степенью 30 детей (32,6%). При сравнительном анализе исходных данных выявлено достоверное увеличение высвобождения ЛТ у 72 (78,3%) больных с кашлевой формой БА. У 20 больных с 1 степенью БА значения ЛТ были на верхней границе нормы ($1,0 \pm 0,01$). У 15 детей со 2 степенью БА было выявлено повышение уровня ЛТ более 5 раз по сравнению допустимой нормой ($p < 0,05$).

У некоторых детей с атопической формой БА назначение только ГКС не приводит к полному устранению воспаления в дыхательных путях, что поддерживает неконтролируемое течение заболевания. У детей группы сравнения, которые не получали антилейкотриеновые препараты отмечалась медленная динамика симптомов заболевания, и уменьшение кашля наблюдалось только через 15-20 дней после лечения.

Клинический эффект терапии монтелукастом сопровождался положительной динамикой уже через 7-10 дней, который проявлялся уменьшением таких симптомов, как кашель, одышка, приступы удушья (табл.1).

Таблица 1

Динамика клинических проявлений БА у детей

Симптомы	1 степень (n=62)		2 степень (n=30)	
	до	после	до	после
Кашель	$2,83 \pm 0,03$	$0,5 \pm 0,01$	$2,23 \pm 0,04$	$0,4 \pm 0,01$
Одышка	$1,8 \pm 0,07$	$0,2 \pm 0,05$	$1,92 \pm 0,05$	$0,5 \pm 0,08$
Приступы удушья	$1,1 \pm 0,05$	$0,06 \pm 0,002$	$1,4 \pm 0,08$	$0,08 \pm 0,003$
p	$< 0,001$		$< 0,001$	

Примечание: Выраженность симптомов выражалось в баллах:

0 – отсутствие признака

2 – умеренно выраженная

1 – слабовыраженная

3 - выраженная

Значительно уменьшилась тяжесть течения БА с $2,36 \pm 0,08$ до $1,72 \pm 0,09$ балла ($p < 0,05$).

Нами было изучено состояние эозинофилов в периферической крови и IgE в сыворотке крови обследованных детей. До лечения средние значения эозинофилов в периферической крови составил $5,66 \pm 0,3\%$, IgE в среднем $345,2 \pm 40,1$ IU/ml. После проведенного лечения было отмечено значимое снижение количества эозинофилов ($2,8 \pm 0,1\%$) в периферической крови больных, тогда как уровень IgE имел тенденцию к уменьшению ($201,3 \pm 30,1$ IU/ml). У 14 детей (15,2%) со 2 степенью тяжести БА уровень IgE через месяц незначительно уменьшился, тогда как у 2 детей (2,2%) наблюдалось незначительное повышение, при клиническом улучшении состояния детей.

Изучение уровня лейкотриенов через месяц после назначенной терапии также показал его снижение. Получены статистически значимые результаты при сравнении уровня C4D4E4 до и после проведенной терапии у больных БА. Так, содержание C4D4E4 у детей через месяц уменьшилось в среднем 1.5раза ($p < 0,05$) ($3,26 \pm 0,45$ нг/мл до $1,76 \pm 0,45$ нг/мл). У 29 детей (40,3%) уровень ЛТ после лечения достиг контрольных значений. При индивидуальном подходе было выявлено, что у 13 детей (18,1%) уровень C4D4E4 через месяц имел тенденцию к уменьшению, но не достиг контрольных значений.

В ходе исследования дети были разделены в зависимости от степени тяжести БА (табл.2).

Таблица 2.

Значение лейкотриенов у больных с БА на фоне терапии монтелукастом

Количества больных (n=92)		C4D4E4, нг/мл
БА 1 степени (n=62)	До лечения	$3,02 \pm 0,4^{**}$
	После лечения	$1,46 \pm 0,45^*$
БА 2 степени (n=30)	До лечения	$3,6 \pm 0,18^{**}$
	После лечения	$2,14 \pm 0,3^*$
Здоровые (n=23)		$0,58 \pm 0,07$

*Примечания: * - $p < 0,05$ достоверность различий до и после лечения; ** - $p < 0,05$ достоверность различий между группами БА и здоровыми.*

Как видно из данных таблицы 2, у детей с 1 степенью БА уровень ЛТ после лечения снизился в 2 раза, тогда как у детей со 2 степенью 1,6 раз ($p < 0,05$).

Данные результаты говорят о положительном влиянии антилейкотриенового препарата у детей с интермиттирующей и легкой степени персистирующей БА.

Произошло значимое улучшение показателей ФВД на фоне терапии монтелукастом: увеличились ОФВ1 с $69,30 \pm 0,90\%$ до $91,53 \pm 1,40\%$ ($p < 0,05$), ПСВ с $81,72 \pm 1,87$ мл/мин до $99,02 \pm 1,34$ мл/мин ($p < 0,05$), уменьшился суточный разброс ПСВ с $17,21 \pm 0,67$ мл/мин до $10,91 \pm 0,41$ мл/мин ($p < 0,05$). Динамика изменений соответствует повышению контроля БА ($p < 0,05$). Значительно изменился объем противовоспалительной терапии после курса: увеличилось число пациентов, получающих низкие дозы ИГКС с 5,7% до 18,9% (10 человек), уменьшилось число больных на высоких дозах ИГКС – с 22 (41,5%) до 16 (30,0%) пациентов. Клиническая эффективность монтелукаста с учетом отличных, хороших и удовлетворительных результатов составил у больных БА - 81,1%.

Таким образом, проведенные нами исследования показали патогенетическую роль цистениловых лейкотриенов в развитие БА у детей, особенно кашлевого варианта.

Выводы.

1. Подтверждена значительная роль ЛТ в формировании аллергического воспаления дыхательных путей при БА у детей.
2. Назначение цис-АЛТ (монтелукаста) обосновано как в качестве монотерапии при легкой персистирующей БА, так и в комбинации с ИГКС у пациентов со среднетяжелой БА.

3. АЛТ дополняют противовоспалительные эффекты ИГКС, так как сами ИГКС не способны блокировать эффекты действия лейкотриенов на клетки системы иммунитета.
4. Положительный эффект препарата сопровождается снижением выраженности клинических симптомов заболевания, частоты рецидивов, улучшением легочной функции и уменьшением объема глюкокортикостероидной терапии.
5. Высокая безопасность и простой способ приема монтелукаста способствуют приверженности пациентов лечению, особенно в детской возрастной группе, и долгосрочному поддержанию оптимального контроля над астмой.
6. Динамика уровня лейкотриенов может служить биохимическим маркером эффективности проводимого вида терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Василевский И.В., Скепьян Е.Н. Опыт применения монтелукаста в лечении бронхиальной астмы у детей// Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 4. - №12. – С.15-21.
2. Выхристенко Л.Р. Терапия антагонистами лейкотриеновых рецепторов с учетом фенотипических особенностей бронхиальной астмы //МЕЖДУНАРОДНЫЕ ОБЗОРЫ: клиническая практика и здоровье №3 2016 С. 20-37.
3. Mirrahimova M. N. BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN: A MODERN VIEW OF THE PROBLEM //Central Asian Journal of Medicine. – 2019. – Т. 2019. – №. 1. – С. 74-80.
4. Недельская С.Н., Пахольчук О.П., Раскина Е.В. Место антагонистов лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы у детей// Астма та алергія. – 2011. - № 1. – С.59-61.
5. Fal A.M., Kopeć A. Status of leukotrienes in the pathophysiology of asthma. Necessity for antileukotrienes treatment// Pneumonologia i alergologia polska. – 2010. - № 78(1). – p. 68-73.
6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). - National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute [accessed June 8, 2015; updated 2018].

7. Grattan C.E. Aspirin sensitivity and urticaria// Clinical and experimental dermatology. – 2003. - № 28(2). – p. 123-127.
8. Mirrahimova M. H., Khalmatova B. T., Tashmatova G. A. Bronchial Asthma in Children: A Modern View of The Problem //Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. – 2019. – №. 1. – C. 31-34.
9. Khalmatova B. et al. Efficiency of the usage of antagonists of leukotrienic receptors at children with bronchial asthma //International Forum on Contemporary Global Challenges of Interdisciplinary Academic Research and Innovation. – 2017. – C. 291-296.
10. Mastalerz L., Setkowicz M., Sanak M., et al. Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alteration in urticaria end asthma// The Journal of allergy and clinical immunology. – 2004. - № 113(4), p. 771-775.
11. Micheletto C., Tognella S., Visconti M., et al. Changes in urinary LTE4 and nasal functions following nasal provocation test with ASA in ASA-tolerant and -intolerant asthmatics// Respiratory medicine. – 2006. - № 100(12). – p. 2144-2150.
12. O’Byrne P.M., Gauvreau G.M., Murphy D.M. Efficacy of leukotriene receptor antagonists and synthesis inhibitors in asthma// J Allergy Clin Immunol/ - 2009. - № 110(3). - p. 397-403.
13. Riccioni G., Della Vecchia R., Menna V. et al. Antileukotrienes in the therapy of bronchial asthma// Recenti progressi in medicina. – 2003. - № 94(11). – p. 509-515.
14. Tintinger G.R., Feldman C., Theron A.J. et al. Montelukast: more than a cysteinyl leukotriene receptor antagonist?// TheScientificWorldJournal [electronic resource]. – 2010. - № 10. – p. 2403-2413.
15. Wenzel S.E. The role of leukotrienes in asthma// Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids. – 2003. - № 69(2-3). – p. 145-155.
16. Zeitz H.J. Bronchial asthma, nasal polyps, and aspirin sensitivity: Samter's syndrome// Clinics in chest medicine. – 1988. - № 9(4). – p. 567-576.
17. Erbagci Z. The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: A single-blind, placebo-controlled, crossover clinical study// J Allergy Clin Immunol. - 2002. - № 124(3). – p.484-492.

ХУЛОСА
БОЛАЛАРДАГИ БРОНХИАЛ АСТМАДА ЛЕЙКОТРИЕН
РЕЦЕПТОРЛАРНИНГ ҲОЛАТИ

Халматова Б. Т., Ташматова Г. А.

Тошкент тиббиёт академияси

Мақола бронхиал астмаси бор болаларда цистенил лейкотриен рецепторларни (C4D4E4) аниқлаш ва ўтказилаётган давони самарадорлигини баҳолашга қаратилган. Текширув Тошкент тиббиёт академияси Болалар аллергология бўлимида 2018-2019 йилларда ўтказилган. Текширувга бронхиал астманинг хуруж давридаги болалар n=92 олинган, назорат гуруҳига n=23 та соғлом болалар киритилган. Лейкотриенларни иммунофермент анализи ёрдамида сийдикда аниқланилди, Бронхиаль астма ташхиси Халқаро номенклатура асосида қўйилди(GINA, 2015, 2018).

SUMMARY

**THE CONDITION OF LEUKOTRIENE RECEPTORS IN CHILDREN
WITH BRONCHIAL ASTHMA**

Khalmatova B. T., Tashmatova G.A.

Tashkent Medical Academy

To study the level of C4D4E4 leukotrienes during montelukast therapy and evaluate the effectiveness of the therapy in patients with bronchial asthma. The study was conducted in the allergology department of the 1st TMA clinic, from 2018 to 2019. A total of 92 children with bronchial asthma during the exacerbation period were examined. The control group consisted of 23 children of a similar age. Leukotrienes were determined in the urine before and after treatment using an enzyme-linked immunosorbent assay. The diagnosis of bronchial asthma is established in accordance with the International Consensus on the diagnosis and treatment of asthma (GINA, 2015, 2018).

УДК: 615.032- 616.31

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЕ НОВОГО ГИДРОФОБНОЙ МАЗИ ИЗ СУХОГО
ЭКСТРАКТА КОРНЯ СОЛОДКИ ПРИ КОНТАКТНОМ
АЛЛЕРГИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ В РАЗНЫХ ДОЗАХ**