

ISSN 2221-7983

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ДУ «УКРАЇНСЬКИЙ НДІ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ТА КУРОРТОЛОГІЇ МОЗ УКРАЇНИ»

ГО «ФАХІВЦІ У ГАЛУЗІ ПРИРОДНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ РЕСУРСІВ»

Медична
РЕАБІЛІТАЦІЯ
КУРОРТОЛОГІЯ
ФІЗІОТЕРАПІЯ

Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия

Medical Rehabilitation, Balneology, Physiotherapy

Науково-практичний журнал

Виходить чотири рази на рік

Заснований у листопаді 1994 р.

№ 4 (88) 2016

Одеса 2016

ЗАСНОВНИКИ:

ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України»
Громадська організація «Фахівці у галузі природних лікувальних ресурсів»

Журнал включено до переліку наукових видань Вищої атестаційної комісії, в яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук (затверджено Постановою Президії ВАК України від 06.10.2010 р. (протоколи № 1-05/6, № 3-05/6).

*Схвалено Вченою радою ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології
МОЗ України» (протокол № 20 від 06.12.2016 р.)*

Головний редактор

К.Д. Бабов

Редакційна колегія:

Б.А. Насібуллін (заступник головного редактора)

Л.В. Кубиніна (відповідальний секретар)

І.К. Бабова, О.Д. Гавловський, Н.В. Драгомирецька, В.В. Кулік,

А.В. Мокієнко, О.М. Нікіпелова, І.Л. Попович, В.В. Стеблюк, І.П. Шмакова,

О.О. Якименко

І.Л. Воробйова (відповідальний за випуск)

Ю.А. Тиганій (технічний редактор)

Редакційна рада:

О.А. Владимиров (Київ), **О.Б. Волошина** (Одеса), **О.О. Галаченко** (Хмельник), **І.В. Галіна** (Одеса), **Г.В. Гайко** (Київ), **А.І. Гоженко** (Одеса), **А.В. Іпатов** (Дніпро), **В.М. Коваленко** (Київ), **В.І. Козявкін** (Трускавець), **В.Г. Крючок** (Мінськ), **В.І. Маколінець** (Харків), **А.В. Паненко** (Одеса), **І.Я. Пінчук** (Київ), **Г.М. Пономаренко** (Санкт-Петербург), **О.М. Разумов** (Москва), **В.М. Сокрут** (Донецьк), **Л.Д. Тондій** (Харків), **О.М. Торохтін** (Ужгород), **В.С. Улащик** (Мінськ)

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого
засобу масової інформації КВ №15569-4041 ПР
від 18.08.2009 р.

Тираж 500 пр.

Адреса редакції:

Лермонтовський пров., 6, м. Одеса, 65014

ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та
курортології МОЗ України»

Тел. (0482) 37-21-23

Видавець: Видавництво «ПОЛІГРАФ»,

вул. Колонтаївська, 37, м. Одеса

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

Серія ДК №2053 від 28.12.2004 р.

Виготівник: Друкарня «Прінт-бістро»,

вул. Троїцька, 11, м. Одеса

УДК 615.2/3:616-036.8

О. М. ТОРОХТІН¹, Г. В. РІЗАК²

Обґрунтування використання фармакологічних засобів (похідних тіофену та піримідину) в комплексному відновлювальному лікуванні

¹Медичний факультет ДВНЗ «Ужгородський національний університет»;²Хімічний факультет ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Ключові слова: похідні тіофена та піримідина, фізичні фактори, комплексне відновлювальне лікування, антимікробні, протизапальні засоби.

Применение фармакологических средств на этапах восстановительного лечения оправдывает себя целевым запуском компенсаторных реакций систем, ранее не вовлечённых в процесс восстановления. Применение многогранно действующих фармакологических соединений — производных тиофена и пириимидина позволяет уменьшить суммарную химическую нагрузку на организм. Физические факторы, кроме собственно физического влияния, могут выступать как средства транспортировки химического соединения, уменьшая инвазивность, а при локальной патологии — уменьшают нагрузку на детоксикационные системы.

Сучасна організація принципів заходів та вибір варіанту комплексного відновлювального лікування ґрунтується на діагностуванні-визначенні наявного резидуальної функціональної здатності-спроможності конкретного пацієнта (реабілітанта), котрого планують залучити до проходження курсу реабілітації та лікувальної дієвості відновлювальних засобів. Вибір оптимального способу відновлення функціональної активності систем організму, котрий завжди має за мету досягнення максимального позитивного клінічного ефекту при мінімізації інвазивності застосовуваних засобів відновлення — задача доволі складна, якщо не залучити до її розв'язання сучасні обчислювальні методи та новітні математичні способи моделювання функціональних реакцій та клінічного стану. Крім зазначеного вельми важливим є, як уже було відмічено вище, — терапевтично-відновлювальна дієвість арсеналу застосовуваних лікувально-відновлювальних засобів. Найкращий результат у таких випадках досягається переважно шляхом застосування фізіотерапевтичних агентів загального впливу, однак останні не завжди у змозі подолати первинний рубіж запуску відновлювальних процесів, позаяк декотрі процеси, внаслідок перенесеного захворювання, можуть знаходитися у стані глибокої пригніченості. У таких випадках застосовують комбінацію відновлювально-терапевтичних чинників. Зазвичай, об'єктами впливу обирають тригерні зони, котрі активують іще не залучені до компенсаторних реакцій механізми, надаючи можливість: по-перше — зменшити навантаження на вже функціонуючі системи, а по-друге — залучити до адаптаційних реакцій інші структури, рівномірно розподіливши навантаження всередині організму. Для активації таких систем слід використовувати комплексні засоби, котрі ефективно активують тимчасове суспензивне (підтримуюче) стартове заохочення механізмів, що у змозі більш широко запустити функціонування відновлювального процесу. Саме такими цільовими

пусковими засобами слід вважати фармакологічні засоби. Позаяк, використання новітніх фармакологічних засобів дає можливість цільово («таргетно») активувати необхідні функціональні ланки, не втручаючись у суміжні фізіологічні та патофізіологічні процеси.

Перманентне вдосконалення процесу лікування вимагає здійснення пошуку нових ефективних клінічних засобів впливу на патологічний процес. Досягнення фармацевтичної хімії створили умови для інтенсифікації пошуку принципово нових фармацевтичних засобів. Розробки у цій галузі значно спрощуються наявністю високоінформативних алгоритмізованих програм, котрі дозволяють моделювати властивості хімічних сполук, передбачаючи не тільки їх фізико-хімічні характеристики, але і переважну більшість біологічних ефектів. Засобом такого програмованого пошуку являє собою програма PASS [Prediction of Activity Spectra for Substances], котра попри моделювання структури хімічної сполуки надає можливість передбачити фізико-хімічні і клініко-фармацевтичні властивості. Можливість алгоритмічного передбачення спектра принципів клініко-терапевтичних властивостей полегшує не тільки вибір бажано-необхідних хімічних властивостей сполуки, але і наперед визначає орієнтовний клінічний ефект досліджуваної речовини. Зокрема, на сьогодні інтенсивно розробляється напрямок пошуку біологічно активних похідних тіофену та піримідину [1, 2, 4]. Таким сполукам притаманні комплексні клініко-терапевтичні властивості. Однак, використанню та широкому клінічному впровадженню препаратів передують клінічні випробування, котрі мають підтвердити позитивні властивості, довівши результат доказовою базою «Належної клінічної практики» — GCP [Good Clinical Practice] з усіма притаманними складовими такого рівня досліджень. Проведення клінічного етапу дослідження абсолютно необхідне саме виходячи із особливостей реальноореагування біоло-

гічної системи (організму людини) на хімічну інвазію фармакологічною сполукою (ксенобіотиком) у стані патології — при змінено-ускладненому реагуванні на стороннє (хай навіть і лікувальнє, але обов'язково метаболічно-елімінаторнє) хімічне навантаження. Основними ланками такого впливу в цьому аспекті є: всмоктування лікарської речовини, її розподіл в організмі, взаємодія з рецепторними структурами, проходження через мембрани клітин, метаболізація (зокрема: перетворення/переведення «проліків» у «ліки», обов'язкова переделімінаційна трансформація, інші метаболічні реакції/перетворення) та власнє сам акт елімінації. Кожний із зазначених фармакокінетичних фрагментів-етапів являє собою важливий елемент загального процесу фармакологічної дії, без точних знань котрої використання препарату не [завжди] є безпечним. Урахування зазначених компонентів при оцінці впливу ксенобіотиків вкрай необхіднє. Використання традиційного підходу до розв'язання зазначених задач призводить до значних фінансових витрат та втрати часу на організацію досліджень, а також на повноцінну статистично-метаналітичну обробку отриманих результатів. Крім того, при проведенні клінічних випробувань, на жаль, існує певна етична проблема — частина (половина) досліджуваних пацієнтів не отримує адекватного лікування взагалі (позаяк за принципами організації GCP — пацієнти [за їх попередньою особистою згодою, але без спеціального повідомлення/інформування в процесі самого дослідження] отримують плацебо). Для оптимізації проведення саме цього моменту клінічного етапу досліджень препаратів — розроблено спеціально орієнтовану програму Medical-TORA [Topologic Objects Research Analyse], котра дає можливість без «плацебо-групи» отримувати результат [клінічного] дослідження, без залучення/використання плацебо, не зменшуючи достовірність остаточного висновку щодо дії досліджуваного препарату [3, 5], та із наперед заданою точністю предиктувати і профілакувати можливі сторонні клінічні ефекти, проводити графічно-візуальнє відображення-моделювання реальних реакцій організму на вплив будь-якого терапевтичного (в тому числі і нового фармакологічного та/або фізіотерапевтичного) агента. За умов використання зазначеної програми, паралельно-симультанно, можливим є навіть вивчення поєданого впливу кількох лікувальних чинників, що традиційними статистичними методами не завжди досяжнє і вимагає спеціального групування хворих та вхідного матеріалу, а також доволі складної системи обчислень, котрі, попри те, успішно розв'язуються закладеним у зазначену програму алгоритмом.

Проведена також алгоритмізація процесу, як поточної діагностики, так і оцінки динаміки змін, котра реалізована через систематизацію критеріїв оцінки клінічного стану, що дозволяє, як своєчасно виявляти відхилення від нормальних меж (виявляючи патологію), так і діагностувати позитивні зрушення задля оптимального сумарного дозування терапевтичних чинників (у тому числі і фармакологічних).

Враховуючи, що дослідженнями, проведенними у галузі фармацевтичної хімії, виявлено клас сполук — похідних піримідину, котрі володіють широким спектром необхідних терапевтично значущих, з точки зору клінічного ефекту, властивостей, — здійснено спробу їх застосування в терапевтичній практиці. Зокрема, до зазначених сполук, що вже досліджені, відносяться похідні 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідин-1-іл'у. Саме у цих сполук виявлено попри діуретичну ще і антиексудативну властивість (антиексудативний вплив цих сполук пояснюється протизапальним ефектом). Важливим є ще і те, що крім зазначеного, для цих сполук характерна і антимікробна активність. Остання (антимікробна активність) щодо еталонних тест штамів грампозитивних та грамнегативних бактерій (відповідності до Державної фармакопеї України такими тестовими культурами є: *Staphylococcus aureus* [ATCC 29213], *Bacillus subtilis* [ATCC 6633], *Escherichia coli* [ATCC 25922], *Pseudomonas aeruginosa* [ATCC 27853] та грибів — та впливу на *Candida albicans* [ATCC 885-653]) може вважатися клінічно перспективною, позаяк бактеріостатичний ефект зазначених речовин проявляється у концентраціях 25—100 мкг/мл, а бактерицидна концентрація цих речовин становить 50—200 мкг/мл, що відкриває досить широкі перспективи щодо їх використання. Однак, слід враховувати, що зазначена активність, визначена біологічним методом [in vivo], завжди дещо нижча, аніж теоретична активність, визначена [in vitro] в умовах експерименту, що, без сумніву, потребуватиме ще подальших досліджень. Заплановано дослідити вплив цих речовин у поєднанні із фізіотерапевтичними чинниками, зокрема такими, котрі можуть відіграти роль, як агентів, що сприяють проникненню фармакологічної речовини в «зацікавлені» тканини — діючи локально на «locus morbid» або здатні транспортувати зазначені речовини до організму взагалі. Важливим є і те, що клінічні ефекти оцінюються використанням просторових графічних моделей та за динамічною оцінкою зміни клінічного стану, що дозволяє точно встановлювати як оптимальну терапевтичну дозу препарату так спосіб і шлях його введення. Використання засобів із комплексним клінічним ефектом зменшує фармакологічне «навантаження» на організм, забезпечуючи багатоцільовий результат.

Аналізуючи механізми реалізації впливу лікувально-відновлювальних чинників слід зазначити, що (безвідносно реальної природи їх впливу — хімічного, фізичного та інтегративно поєданого — колоїдального) основним реалізуючим механізмом є вплив на рецепторно-ферментні структури (активні сайти або субсайти), котрі власнє формують прояви клінічного стану пацієнта. Проведено моделювання можливості регуляції активністю ферментних комплексів шляхом впливу на протосимптоматичному рівні [5, 6], як і гіпотетично відтворено можливість оцінки селективності, активності та продуктивності ферментів та їх систем комплексними та гіперкомплексними числами (кватерніонами). Важливим є те, що зазначена система відображення дозволить математично коректно здійснювати розрахунки не тільки

активності ензимів за умови різних видів їх інгібування (конкурентного [competitive], не конкурентних [uncompetitive та noncompetitive] та змішаного [mixed-competitive inhibition]), але і передбачати обсяги продукції атипових продуктів, що є вельми важливим за умови, що атипові продукти здатні викликані класичні ознаки процесу запалення. Зокрема, при запальних процесах це є клас речовин — патологічних ейкозаноїдів, що традиційно відносять до групи «медіаторів запалення» і запобігання їх виникнення здатне відігравати вирішально-провідну роль у патогенезі багатьох захворювань.

Слід зазначити, що використання алгоритмізованих програм дозволяє здійснювати пошук нових лікувальних засобів та здійснювати повноцінні клінічні випробування, оптимізуючи, як цілеспрямоване віднайдення новітніх фармацевтичних сполук (та фізіотерапевтичних засобів) для впливу на різноманітні патофізіологічні процеси, так і здійснювати повноцінні клінічні випробування (в рамках GCP), забезпечуючи одночасно реалізацію ефективної терапії новими препаратами — без виокремлення [соціально-неетичних] «плацебо-груп», що морально урівноважує право на повноцінне оздоровлення усіх, хто приймає участь у клінічних випробуваннях.

ЛІТЕРАТУРА

1. РІЗАК Г. В., ТИМЧУК Н. Ф., ЩЕРБАК А. А. [та ін.] // Вісник фармації. — 2011. — № 3 (67). — С.74—77.
2. РІЗАК Г. В., ШЕМЧУК Л. А., ЛЕВАШОВ Д. В. [та ін.] // Вісник фармації. — 2011. — № 4(68). — С.39—41.
3. ТОРОХТИН А. М. Аналитическая медицина (аксиомы, принципы, гипотезы). Введение в математико-аналитическое решение медицинских задач. — Ужгород: Полиграфцентр «Лира», 2014. — 168 с.
4. ТОРОХТИН О. М., РІЗАК Г. В. // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини. Збір. праць ІХ Міжнар. міждисципл. наук.-практ. конф. («Квітка Полонини»). До

30-річчя Чорнобильської катастрофи. — Ужгород. 2016. — С.270—273.

5. ТОРОХТИН О. М. // Проблеми клінічної педіатрії. — Ужгород. 2016. — № 1—2(31—32). — С. 10—18.

6. ТОРОХТИН О. М // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». — 2016. — Вип. 1 (53). — С.125—130.

Надійшла 02.09.2016.

REFERENCES

1. RIZAK H. V., TYMCHUK N. F., SHCHERBAK A. A. [et al.]. *Visnyk farmatsiyi* [Journal of Pharmacy]. 2011, No. 3 (67), pp. 74—77.
2. RIZAK H. V., SHEMCHUK L. A., LEVASHOV D. V. [ta in.]. *Visnyk farmatsiyi* [Journal of Pharmacy]. 2011, No. 4(68), pp. 39—41.
3. TOROKHTIN A. M. *Analitycheskaya meditsina (aksiomy, printsipy, gipotezy). Vvedenie v matematiko-analitycheskoe reshenie meditsynskikh zadach* [Analytical Medicine (axioms, principles, hypotheses). Introduction to mathematical and analytical solution of health of tasks]. Uzhgorod: Poligrafcentr «Lira», 2014, 168 p.
4. TOROKHTIN O. M., RIZAK H. V. *Suchasni aspekty zberezheniya zdorov'ya lyudyiny. Zbir. prats' IX Mizhnar. mizhdystyapl. nauk.-prakt. konf. («Kvitka Polonyny»). Do 30-richchya Chornobyl's'koyi katastrofy* [Modern aspects of saving health. Collect.Papers of IX Int. interdiscipl. sci. and practical. Conf. («Kvitka Polonyny»). To the 30th anniversary of Chernobyl disaster]. Uzhhorod, 2016, pp. 270—273.
5. TOROKHTIN O. M. *Problemy klinichnoyi pediatriyi* [Problems of Clinical Pediatrics]. Uzhhorod, 2016, No. 1—2 (31—32), pp. 10—18.
6. TOROKHTIN O. M. *Naukovyy visnyk Uzhhorods'koho universytetu. Seriya «Medytsyna»* [Scientific Bulletin of the Uzhgorod University. Series «Medicine»]. 2016, Vol. 1 (53), pp. 125—130.

FEASIBILITY OF PHARMACOLOGICAL MEANS (DERIVATIVES OF THIOPHENE AND PYRIMIDINE) APPLICATION IN COMPLEX REHABILITATION

A. M. Torokhtin, G. V Rizak

Uzhhorod National University

SUMMARY

The use of pharmacological agents in the rehabilitation is justified due to compensatory system reactions (that were not previously involved in the recovery process) targeted launching. Usage of multi-purpose pharmacological compounds — derivatives of thiophene and pyrimidine, reduce the total chemical load on the organism. Physical factors, in addition

to the actual physical influence, can act as transporters of chemical compound, reducing injury, and in cases of local pathology — reduce detoxification system loading.

Key words: derivatives of thiophene and pyrimidine, physical factors, complex rehabilitation, antimicrobial, anti-inflammatory drugs.