



NORWEGIAN JOURNAL OF DEVELOPMENT OF THE INTERNATIONAL SCIENCE

№35/2019

Norwegian Journal of development of the International Science

ISSN 3453-9875

VOL.2

It was established in November 2016 with support from the Norwegian Academy of Science.

DESCRIPTION

The Scientific journal “Norwegian Journal of development of the International Science” is issued 12 times a year and is a scientific publication on topical problems of science.

Editor in chief – Karin Kristiansen (University of Oslo, Norway)

The assistant of the editor in chief – Olof Hansen

- James Smith (University of Birmingham, UK)
- Kristian Nilsen (University Centre in Svalbard, Norway)
- Arne Jensen (Norwegian University of Science and Technology, Norway)
- Sander Svein (University of Tromsø, Norway)
- Lena Meyer (University of Gothenburg, Sweden)
- Hans Rasmussen (University of Southern Denmark, Denmark)
- Chantal Girard (ESC Rennes School of Business, France)
- Ann Claes (University of Groningen, Netherlands)
- Ingrid Karlsen (University of Oslo, Norway)
- Terje Gruterson (Norwegian Institute of Public Health, Norway)
- Sander Langfjord (University Hospital, Norway)
- Fredrik Mardosas (Oslo and Akershus University College, Norway)
- Emil Berger (Ministry of Agriculture and Food, Norway)
- Sofie Olsen (BioFokus, Norway)
- Rolf Ulrich Becker (University of Duisburg-Essen, Germany)
- Lutz Jäncke (University of Zürich, Switzerland)
- Elizabeth Davies (University of Glasgow, UK)
- Chan Jiang (Peking University, China)

and other independent experts

1000 copies

Norwegian Journal of development of the International Science

Iduns gate 4A, 0178, Oslo, Norway

email: publish@njd-iscience.com

site: <http://www.njd-iscience.com>

CONTENT

CHEMICAL SCIENCES

- Gahramanova G.**
SYNTHESIS ROTATION OF SINGLE-CRYSTAL
COMPOUNDS IDENTIFIED IN THE TM-AS-S SYSTEM ..3
- Khojaev G.**
INTERACTION OF SOME DIGALOGENALKYL ETHERS
WITH THIOMERA.....11
- Kulikov M.**
CONDENSATION OF 4-
DIMETHYLAMINOBENZALDEHYDE WITH ASYMMETRIC
METHYLALKYL KETONES..... 6

MEDICAL SCIENCES

- Kiseleva M., Markov I.,
Askerova M., Bakurinskikh A., Graf K.**
EXCESSIVE VOMITING OF PREGNANT AND
NEUROLOGICAL DISORDERS (CLINICAL CASE).....17
- Kolosovych A.**
IMPROVEMENT OF DIAGNOSTIC-THERAPEUTIC
ALGORITHM FOR ACUTE SURGICAL ABDOMINAL
PATHOLOGY COMPLICATED BY INTRA-ABDOMINAL
HYPERTENSION.....31
- Grachev V., Marinkin I.,
Suslonova N., Dadaev M.**
STAGES OF FORMATION OF PAIN FEELING20
- Teplyi V., Korolova Kh.**
EFFECT OF CONCENTRATION AND SCLEROSANT
SOLVENT ON THE CLINICAL RESULT OF TREATMENT
RETICULAR VARICOSE VEINS38
- Dubivska S., Grigorov Yu., Baranova N.**
ADEQUATE SELECTION OF COGNITIVE DYSFUNCTION
THERAPY IN THE POSTOPERATIVE PERIOD28

PHARMACEUTICS

- Konovalenko I., Polovko N., Bezv N.**
DEVELOPMENT OF QUALITY CONTROL METHODS OF
INFUSION FROM GYNECOLOGICAL MEDICINAL PLANT
COLLECTION43
- Semchenko K., Vyshnevskaya L.,
Polovko N., Romas K.**
ANALYSIS OF ALBENDAZOLE PROFILE AS THE MOST
POPULAR ANTHELMINTIC AGENT51
- Kuznetsova M., Zhuravel I., Hutsol V.**
THE STUDY OF QUALITATIVE AND QUANTITATIVE
CONTENT OF AMINO ACIDS IN CABBAGE LEAVES
(BRASSICA OLERACEA L.).....48
- Batiuchenko I.,
Fedchenkova Yu., Khvorost O.**
THE STUDY OF THE COMPOSITION DISTILLED WITH
WATER VAPOR OF COMMON PUMPKIN FLOWERS ..57

CHEMICAL SCIENCES

SYNTHESIS ROTATION OF SINGLE-CRYSTAL COMPOUNDS IDENTIFIED IN THE Tm-As-S SYSTEM

Gahramanova G.

*PhD student, Department of General and Inorganic Chemistry,
Baku State University, Baku*

СИНТЕЗ ВРАЩЕНИЕ МОНОКРИСТАЛЛОВ СОЕДИНЕНИЙ ВЫЯВЛЕННЫХ В СИСТЕМЕ Tm-As-S

Гахраманова Г.Г.

*диссертант кафедры Общей и неорганической химии,
Бакинский Государственный Университет, Баку*

Abstract

Based on the data of physicochemical analysis and microhardness measurement, a state diagram of the Tm-AsS, As-TmS systems is constructed. A TmAsS compound was found in the Tm-AsS and As-TmS systems with congruent melting at 13500K.

Аннотация

На основании данных физико-химического анализа и измерением микротвердости построена диаграмма состояния систем Tm-AsS, As-TmS. Обнаружено соединение TmAsS в системе Tm-AsS и As-TmS с конгруэнтным плавлением при 1350⁰K.

Keywords: system, diagram, microhardness, single crystal, temperature

Ключевые слова: система, диаграмма, микротвердость, монокристалл, температура

Интерес к редкоземельным (РЗЭ) элементам и их соединениям обусловлен возможностью применения их соединений в различных областях техники, в том числе и для получения материалов с заранее заданным набором свойств. Соединения лантаноидов используется в качестве катализаторов, ВТСП-керамики проводящих материалов, добавок к различным сплавам для улучшения механической прочности, жаропрочности для получения специальных сортов стекла применяемых в атомной технике, для изготовления светящихся составов и люминесцентных материалов, радио и оптоэлектронике, а также в специальных зондов для изучения структуры растворов [1-3].

В литературе имеются отрывочные данные о взаимодействии в системах с участием Tm его халькогенидов с халькогенидами подгруппы мышьяка и образующихся в них промежуточных фаз [4-8].

Исходные образцы системы синтезировали из элементов высокой степени чистоты: As-B5, Tm-TA-1, сера В-4. Режим синтеза подбирали исходя из физико-химических свойств элементарных компонентов, бинарных соединений (TmS, Tm₂S₃ и As₂S₃) и из записи синтеза полученных методами ДТА сплавов систем. Сплавы синтезировали непосредственным сплавлением компонентов в вакуированных до 10⁻³мм кварцевых ампулах. Режим синтеза был ступенчато при 720, 950, выдерживали 2 часа а при 1250 К 4 часа с последующим медленным охлаждением при выключенной печи.

Образцы до 65 мол% TmS и Tm₂S₃ получены в компактном виде, в области концентрации 0-20 мол% TmS(Tm₂S₃) обнаружены стеклообразные сплавы. С содержанием 65 mol % TmS (Tm₂S₃) и

выше, получены в виде спека. Их повторно измельчали и прессованием превращали в таблетки. Полученные сплавы, богатые As₂S₃ имеют вишнево-красный цвет, а с увеличением концентрации TmS и Tm₂S₃ цвет их постепенно темнеет. Для достижения гомогенности, сплавы после синтеза дополнительно отжигали при температурах на 50–100 градусов ниже солидуса в течение 500 ч.

Полученные образцы исследовали комплексными методами физико-химического анализа. Запись кривых нагревания и охлаждения сплавов до 1350 К осуществляли на приборе НТР-73 и» Термоскан-2» с использованием хромель-алюмелевые, термопар а выше 1350 К на установке в ВДТА-8м2 в инертной атмосфере гелия с использованием W-W/Re-термопар.

РФА проводили на рентгендифрактометре модели D-2 PHSER с использованием CuKa-излучения и Ni-фильтра. МСА сплавов системы осуществлен с помощью металлографического микроскопа МИМ-7и и МИН-8 на шлифах предварительно полированным пастой ГОИ протравленных образцов. При исследовании микроструктуры сплавов использовали травитель состава (конц. HNO₃: H₂O₂=1:1), время травления 20 с.

Микротвердость сплавов системы измеряли на микротвердомере ПМТ-3 при нагрузках 0,10 и 0,20 н. в зависимости состава. При измерении микротвердости использовали микротвердомер ПМТ-3 погрешность составляла 2,2–4,3 %, плотность сплавов системы определяли пикнометрическим методом, в качестве рабочей жидкости использовали толуол.

В системе As_2S_3 -TmS обнаружены трисоединения: $TmAs_4S_7$ (S_1), $TmAs_2S_4$ (S_2), $Tm_3As_4S_9$ (S_3) – соединения $TmAs_4S_7$ и $TmAs_2S_4$ плавятся конгруэнтно при 873 и 1123 К соответственно, соединение $Tm_3As_4S_9$ образуется по следующим перитектическим реакциям.



В системе As_2S_3 - Tm_2S_3 обнаружено одно инконгруэнтно-плавящееся соединение состава $TmAsS_3$, которое образуется по перитектической реакции.

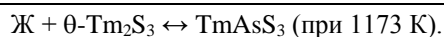


Диаграмма состояния систем As_2S_3 -TmS и As_2S_3 - Tm_2S_3 приводится в работе [1]. Известны различные методы выращивания монокристаллов, как соединений, так и твердых растворов. В настоящей работе применяли метод ХТР. И получены игольчатые кристаллы из поликристаллических образцов. Транспортирующим реагентом служил йод.

Оптимальный режим выращивания монокристаллов серо арсенидов тулия приведен в табл. 1.

Таблица 1

Оптимальный режим роста монокристаллов серо арсенидов тулия

Состав соединений	Температура, заданная, К		Концентрация йода, мг/см ³	Время, час	Размер монокристаллов, мм ³
	T ₁	T ₂			
$TmAsS_3$	950	880	4,0	75	1,9x1,2x1
$TmAs_4S_7$	925	845	4,0	72	1,8x1,2x1
$TmAs_2S_4$	1070	980	4,5	48	2x2x1
$Tm_3As_4S_9$	1260	1200	5,0	65	2x1,5x1
$TmAsS$	1355	1280	4,5	70	2x2x1

Обнаружено соединение $TmAs_2S_4$, $Tm_3As_4S_9$, $TmAs_4S_7$ и $TmAsS_3$ а соединения $TmAsS$ обнаружено в системе Tm-AsS и As-TmS с конгруэнтным плавлением при 1350⁰К. (рис.1,2)

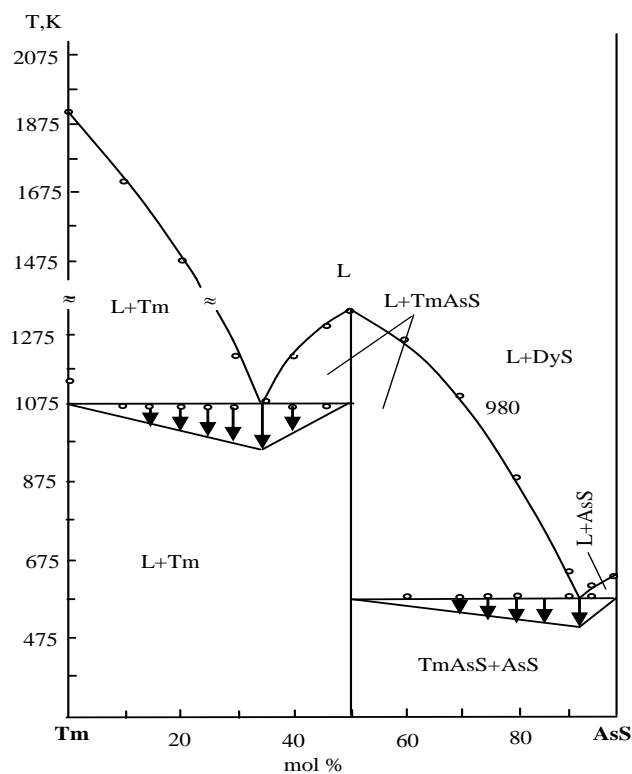


Рис.1. Диаграмма состояния разреза Tm-AsS

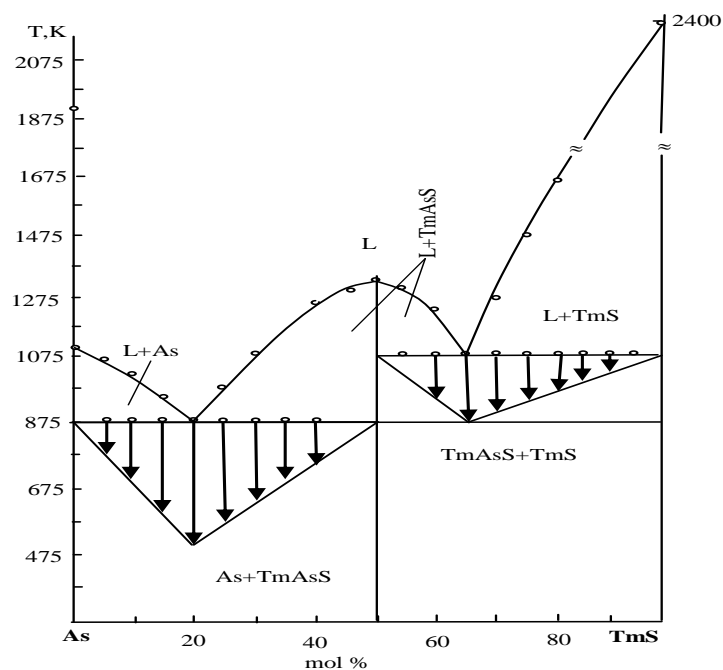
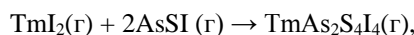


Рис 2. Диаграмма состояния разреза As-TmS

Монокристалличность их проверяли снятием лауэграмм, состав установили химическим анализом. Предполагается, что механизм образования монокристаллов типа $TmAs_2S_4$ методом ХТР происходит по уравнениям



После получения и выделения в индивидуальном виде монокристаллов проводили физико-химический анализ и установлено их стехиометрический состав таблица 2.

Таблица 2

Некоторые физико-химические свойства приведены

№	Состав соединений	Температура и образования T, K	Плотность, г/см ³	Микротвердость, МПа
1	$TmAsS_3$	1123	6,78	2150
2	$TmAs_4S_7$	873	4,17	1925
3	$TmAs_2S_4$	1125	4,41	2210
4	$Tm_3As_4S_9$	1173	4,62	2023
5	$TmAsS$	1350	5,06	1865

Индексированием рентгенограмм порошков $TmAsS$, $TmAs_4S_7$, $TmAs_2S_4$, $Tm_3As_4S_9$ и $TmAsS_3$ установлено, что эти соединения изоструктурны и кристаллизуются в ромбической сингонии со структурой типа Sb_2S_3 (табл. 3).

Таблица 3

Кристаллографические данные тройных халькогенидов тулия

Соединения.	Пр.гр.	Сингон.	Структурный тип	Параметры решетки, нм			
				a	B	c	z
$TmAs_4S_7$	Pbnm	ромбич	Sb_2S_3	1,189	1,449	0,403	4
$TmAs_2S_4$	-	-	-	1,155	1,350	0,356	4
$Tm_3As_4S_9$	-	-	-	1,681	2,438	0,402	4
$TmAsS_3$	-	-	-	1,115	1,194	0,403	4
$TmAsS$	Pnma			0,760	4,1	-	4

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Тугоплавкие соединения редкоземельных металлов под ред. К.Е.Миорова Новосибирск-1979.264 ст
2. Редкоземельные полупроводники под ред. В.П.Музе и И.А.Смирнов изд. Наука 202с.
3. П.Г.Рустамов, О.М.Алиев, Т.Х.Курбанов Баку 1981 изд. «Элм» 217 с.
4. Ярембаш Е.И. Елисейев А.А.Халькогениды редкоземельных элементов, Науки, 1975, с.260
5. Худиева А.Г.Ильяслы Т.М. Исмаилов З.И.Алиева И.И. Исследование тройной системы Nd-As-S по различном разрезом. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований Москва 2016 «Академия естествознания» с.902-905
6. Стеклообразование в тройной системе Tm-As-S. Сов. Тенденции развития Науки и Технологий материалы XXII Между.науч.прак.конф. №1. Час.2. 2017 г.Белгород
7. Ильяслы Т.М., Худиева А.Г., Исмаилов З.И., Аббасова Р.Ф., Мамедова Л.А., Алиев И.И. «Фазообразование в системе As₂S₃-Dy₂S₃» Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. Белгород, 28 декабря 2017 г. с.44-46
8. Т.М.İlyashi, A.İ.Mamedov As₂S₃- Yb₂S₃ sistemi Journal Inorganic Chemistry V.30 № 3,1987 P.769-771

CONDENSATION OF 4-DIMETHYLAMINO BENZALDEHYDE WITH ASYMMETRIC METHYLALKYL KETONES**Kulikov M.**

*Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor
Head of the Department of Chemical Technology and Ecology of the Berezniki Branch of
Perm National Research Polytechnic University
ORCID: 0000-0001-8944-9522*

КОНДЕНСАЦИЯ 4-ДИМЕТИЛАМИНОБЕНЗАЛЬДЕГИДА С НЕСИММЕТРИЧНЫМИ МЕТИЛАЛКИЛКЕТОНАМИ**Куликов М.А.**

*Кандидат химических наук, доцент
заведующий кафедрой Химическая технология и экология Березниковского филиала
ФГБОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет»
ORCID: 0000-0001-8944-9522*

Abstract

The article discusses the results of studies of the condensation products of 4-dimethylaminobenzaldehyde with asymmetric methylalkyl ketones (methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone) in the presence of alkaline catalysts. The methods of condensation, isolation and purification of products are presented. Infrared spectra were obtained and interpreted. Using quantum chemistry methods, the features of the geometric and electronic structure of molecules are shown.

Аннотация

В статье обсуждаются результаты исследований продуктов конденсации 4-диметиламинобензальдегида с несимметричными метилалкилкетонами (метилэтилкетон, метилизобутилкетон) в присутствии щелочных катализаторов. Приведены методики проведения конденсации, выделения и очистки продуктов. Получены и интерпретированы инфракрасные спектры. С использованием методов квантовой химии показаны особенности геометрического и электронного строения молекул.

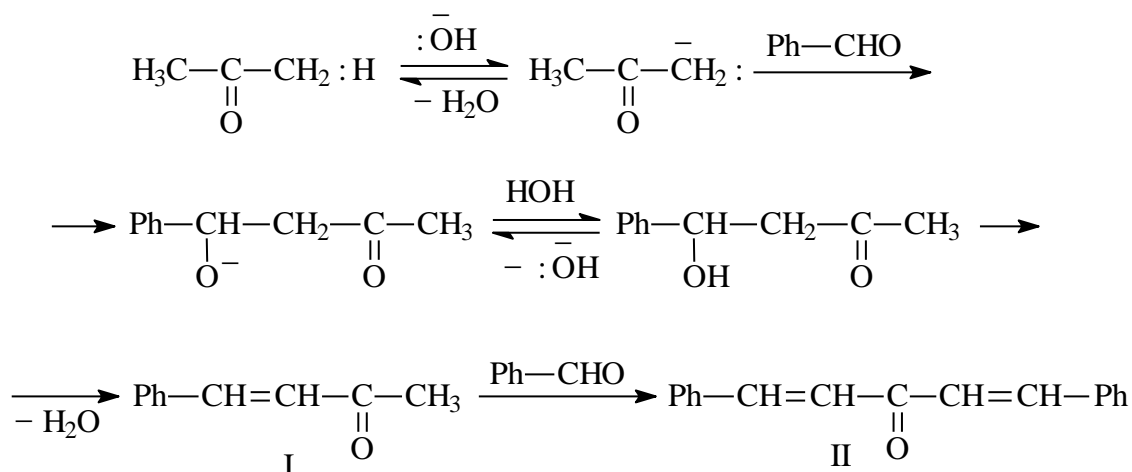
Keywords: 4-dimethylaminobenzaldehyde, methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone, condensation reaction, unsaturated ketones, quantum chemistry methods, semi-empirical methods, infrared spectrometry, characteristic bands

Ключевые слова: 4-диметиламинобензальдегид, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, реакция конденсации, ненасыщенные кетоны, методы квантовой химии, полуэмпирические методы, инфракрасная спектроскопия, характеристические полосы

ВВЕДЕНИЕ

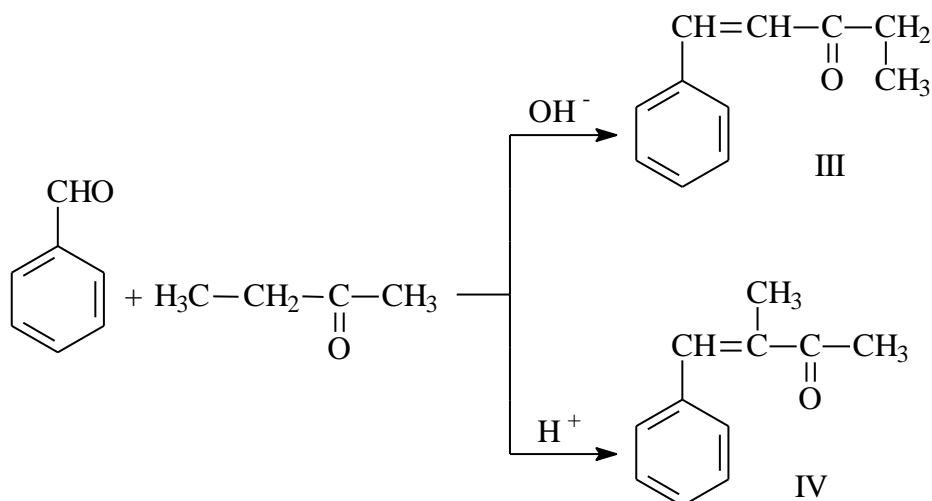
Одним из способов получения ненасыщенных кетонов является взаимодействие ароматических альдегидов с алифатическими или жирноароматическими альдегидами либо кетонами в водно-спир-

товой среде. Реакция протекает в присутствии кислотных или щелочных катализаторов [1]. При использовании в качестве метиленовой компоненты диметилкетона конденсация с бензальдегидом протекает по следующей схеме.



В зависимости от соотношения реагентов образуются либо бензальацетон (I) либо дибензальацетон (II). Данные соединения и их производные представляют, как научный, так и практический интерес [2-7]. Отдельного внимания заслуживают производные, при получении которых в качестве метиленовой компоненты используются несиммет-

ричные кетоны, например метилэтилкетон. Подробно изучив реакцию взаимодействия метилэтилкетона с ароматическими альдегидами, авторы [8-11] пришли к выводу, что направление реакции определяется природой катализатора. Так, в щелочной среде из бензальдегида образуется неразветвленный кетон (III), а в кислой среде – разветвленный кетон (IV).

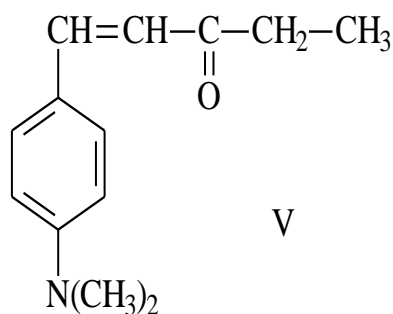


Представленная работа является продолжением исследований производных бензальацетона и дибензальацетона [12, 13].

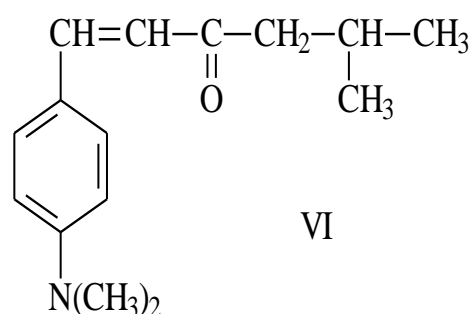
Цель работы – изучение реакции конденсации 4-диметиламинобензальдегида с метилэтилкето-

ном и метилизобутилкетонем в присутствии щелочного катализатора и исследование свойств продуктов конденсации.

Объекты исследования – 1-[4-(диметиламино)фенил]пентен-1-он-2 (V) и 1-[4-(диметиламино)фенил]-5-метилгексен-1-он-2 (VI).



V



VI

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез соединений (V) и (VI) проводят по общей методике. В 10 см³ изопропилового спирта растворяют при слабом нагревании 11 ммоль 4-диметиламинобензальдегида, затем добавляют 15 ммоль метилэтилкетона (метилизобутилкетона) и 1 см³ 10 %-ного раствора гидроксида натрия. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение двух часов и выливают в 50 см³ воды со льдом. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой до нейтральной реакции и высушивают на воздухе. Очистку вещества проводят колоночной хроматографией на оксиде алюминия, растворитель и элюент – ацетон.

Соединение (V) – порошок лимонно-желтого цвета, очень хорошо растворим в полярных органических растворителях, растворим в воде; выход продукта составляет 61 %.

Соединение (VI) – порошок ярко-желтого цвета, очень хорошо растворим в полярных органических растворителях, растворим в воде; выход продукта составляет 55 %.

В работе использованы реактивы квалификации «х.ч.» и «ч.д.а.». Инфракрасные спектры соединений регистрировали на ИК Фурье спектрометре ФСМ 1201 в таблетках с KBr. Для высушивания проб использован сушильный шкаф VACUThermVT-6130-M ThermoScientific, температура высушивания 40 °С. Анализ и отнесение полос в ИК спектрах проведено с использованием литературных данных [14-17]. Квантово-химические расчеты проведены полуэмпирическими методами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез рассматриваемых соединений проводился конденсацией 4-диметиламинобензальдегида с несимметричными метилалкилкетонами в среде изопропилового спирта в присутствии гидроксида натрия. Реакция протекает в гомогенной среде, по мере образования продуктов растворы приобретают темно-оранжевый цвет. Для выделения синтезированных соединений были изучены

различные методы, среди которых наиболее подходящим оказалось разбавление реакционной массы смесью воды со льдом. Вещества при этом выделяются в осадок, который отфильтровывают, промывают ледяной водой до нейтральной реакции и затем высушивают на воздухе. Применение ледяной воды для промывки обусловлено тем, что синтезированные продукты обладают растворимостью в воде. И чтобы уменьшить потери при промывке температура промывной воды должна быть минимальной.

Исследования растворимости соединений (V) и (VI) показали, что они в значительной степени растворимы в полярных органических растворителях (спирты, ацетон, ДМФА). Это позволило использовать колоночную хроматографию для их очистки. При проявлении хроматографической колонки ацетоном наблюдается наличие только одной зоны. На основании этого сделан вывод об индивидуальности соединений в продуктах синтеза.

На следующем этапе работы получены спектральные характеристики соединений в инфракрасной области. Поскольку вещества имеют родственную природу, то и их спектры, в целом, схожи между собой (рис. 1). Положение отдельных полос и их отнесение представлено в табл. 1.

Для изучения особенностей геометрического и электронного строения молекул проведены квантово-химические расчеты с использованием полуэмпирических методов. Анализ 3D-моделей (рис. 2, 3) показал, что относительно плоскости бензольного кольца молекула соединения (V) имеет более плоскостное строение, чем молекула (VI). При этом величины валентных углов и длин связей сопоставимы для обоих соединений (табл. 2).

Свои особенности имеет и распределение электронной плотности в молекулах. Результаты расчетов показывают, что электронная плотность распределена сравнительно равномерно (рис. 2, 3), а заряды на атомах имеют близкие значения (табл. 3).

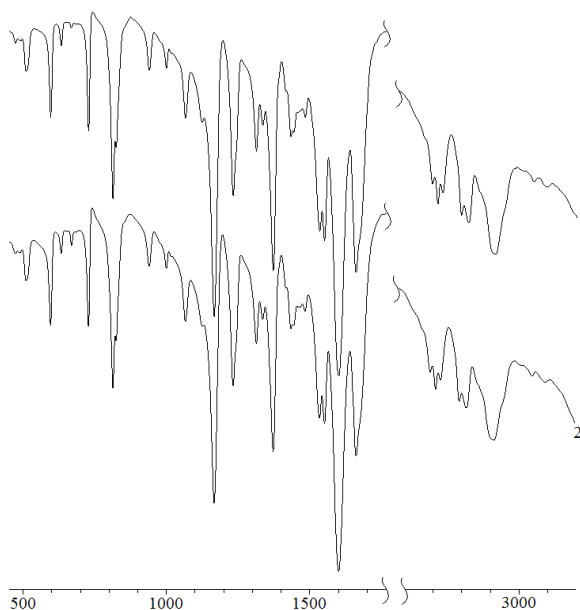


Рис. 1 ИК спектры (KBr): 1 – (V), 2 – (VI)

Основные характеристические полосы в ИК спектрах

Отнесение	Положение полос, см ⁻¹	
	(V)	(VI)
валентные колебания СН бензольных колец	3051, 3096	3051, 3096
валентные колебания СН метильной группы	2906	2906
валентные колебания СН метиленовой группы	2920	2920
валентные колебания СН в диметиламино-группе	2797, 2822	2797, 2821
валентные колебания в бензольном кольце	1601, 1484	1600, 1483
деформационные колебания метильной группы	1373	1372
плоскостные деформационные колебания СН в 1,4-замещенном бензоле	1125, 1066, 1016	1125, 1066, 1018
внеплоскостные деформационные колебания СН в 1,4-замещенном бензоле	814, 825	813, 824
валентные колебания карбонильной группы, сопряженной с этиленовой связью	1662	1661
деформационные колебания СН в метиленовой группе	1435	1435

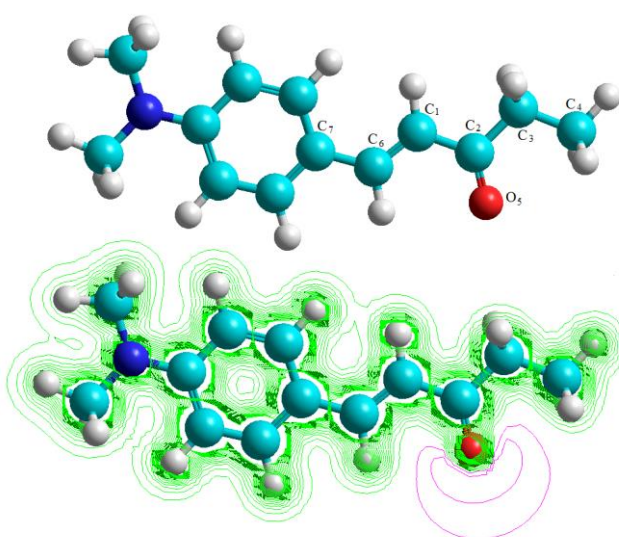


Рис. 2 3D-модель и распределение электронной плотности в молекуле (V)

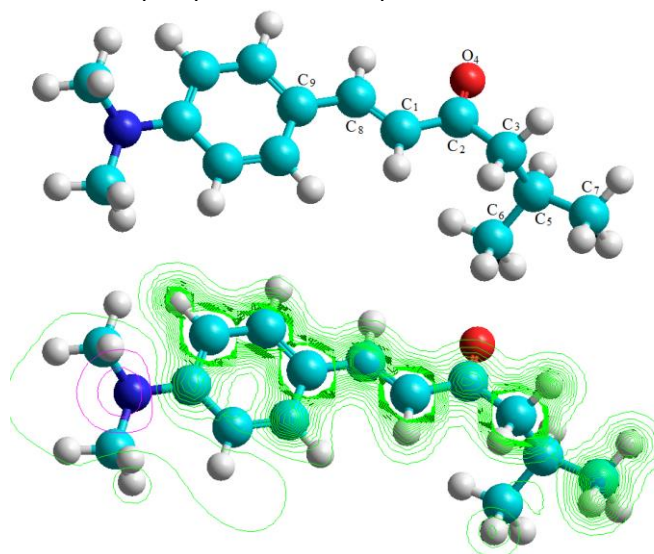


Рис. 3 3D-модель и распределение электронной плотности в молекуле (VI)

Геометрические параметры молекул

Валентный угол	Значение, °	Длина связи	Значение, Å
Молекула (V)			
C ₇ -C ₆ -C ₁	126,3	C ₇ -C ₆	1,447
C ₆ -C ₁ -C ₂	121,6	C ₆ -C ₁	1,345
C ₁ -C ₂ -C ₃	114,7	C ₁ -C ₂	1,470
C ₁ -C ₂ -O ₅	122,9	C ₂ -C ₃	1,504
O ₅ -C ₂ -C ₃	122,4	C ₃ -C ₄	1,506
C ₂ -C ₃ -C ₄	112,8	C ₂ -O ₅	1,239
Молекула (VI)			
C ₉ -C ₈ -C ₁	126,0	C ₉ -C ₈	1,449
C ₈ -C ₁ -C ₂	121,7	C ₈ -C ₁	1,344
C ₁ -C ₂ -C ₃	116,3	C ₁ -C ₂	1,470
C ₁ -C ₂ -O ₄	122,6	C ₂ -O ₄	1,240
O ₄ -C ₂ -C ₃	121,1	C ₂ -C ₃	1,506
C ₂ -C ₃ -C ₅	111,6	C ₃ -C ₅	1,523
C ₃ -C ₅ -C ₆	110,0	C ₅ -C ₆	1,514
C ₃ -C ₅ -C ₇	111,0	C ₅ -C ₇	1,514

Таблица 3

Заряды на атомах

(V)		(VI)	
Атом	Заряд, ед. зар.	Атом	Заряд, ед. зар.
C ₁	-0,2722	C ₁	-0,2574
C ₂	0,2565	C ₂	0,2588
C ₃	-0,2040	C ₃	-0,2009
C ₄	-0,2050	O ₄	-0,3091
O ₅	-0,3096	C ₅	-0,1002
C ₆	-0,0128	C ₆	-0,2089
C ₇	-0,1338	C ₇	-0,2120
-	-	C ₈	-0,0237
-	-	C ₉	-0,1064

В работе также рассчитаны тепловые эффекты реакций образования, составившие -19,30 кДж/моль (для V) и -17,92 кДж/моль (для VI).

ВЫВОДЫ

1. Предложена методика синтеза 1-[4-(диметиламино)фенил]пентен-1-она-2 и 1-[4-(диметиламино)фенил]-5-метилгексен-1-она-2 конденсацией 4-диметиламинобензальдегида с метилалкилкетонами (метилэтилкетон, метилизобутилкетон) в среде изопропилового спирта в присутствии щелочного катализатора. Для очистки синтезированных соединений предложен метод колоночной хроматографии на оксиде алюминия. Изучены некоторые их физико-химические свойства.

2. Изучены колебательные спектры соединений, с использованием литературных данных проведено отнесение основных характеристических полос.

3. С использованием методов квантовой химии показаны особенности геометрического и электронного строения молекул. Рассчитаны тепловые эффекты реакций образования, обе реакции являются экзотермическими.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Беккер Г. Введение в электронную теорию органических реакций. – М.: Издательство Мир. 1977. – 658 с.
2. Singh N., Chauhan I.S. MicroRNA expression profiling of dibenzalacetone (DBA) treated intracellular a mastigotes of Leishmania donovani // Experimental Parasitology. 2018. Vol. 193. P. 5 – 19.
3. Hajibeygi M., Faghihi K., Shabani M. Preparation and Characterization of New Photosensitive and Optically Active Poly (Amide-Imide)s from N-Trimellitylimido-L-Amino Acid and Dibenzalacetone Moiety in the Main Chain // Polymer Science. Series B. 2011. Vol. 53. Iss. 9-10. P. 518 – 527.
4. Hajibeygi M., Faghihi K., Shabani M. Photosensitive and Optically Active Poly (amide-imide)s Based on N,N- (pyromellitoyl)-bis-L-amino acid and Dibenzalacetone Moiety in the Main Chain: Synthesis and Characterization // Journal of Macromolecular Science. Part A – Pure and Applied Chemistry. 2010. Vol. 47. Iss. 2. P. 144 – 153.
5. Faghihi K., Hajibeygi M. Synthesis and properties of polyimide/silver nanocomposite containing dibenzalacetone moiety in the main chain // Journal of Saudi Chemical Society. 2013. Vol. 17. Iss. 4. P. 419 – 423.

6. Baladji R., Nanjundan S. Synthesis and characterization of photocrosslinkable functional polymer having pendant chalcone moiety // *Reactive & Functional Polymers*. 2001. Vol. 49. Iss. 1. P. 77 – 86.
7. C.C. Wang, P. Zheng, P.C. Chen Construction of synthetic pathways for raspberry ketone production in engineered *Escherichia coli* // *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2019. Vol.103. № 9.P.3715-3725.
8. M. Stiles, D. Wolf, G.V. Hudson Catalyst Selectivity in the Reactions of Unsymmetrical Ketones; Reaction of Butanone with Benzaldehyde and p-Nitrobenzaldehyde // *Journal of the American Chemical Society*. 1959. Vol. 81.P. 628-632.
9. D.S. Noyce, L.R. Snyder Carbonyl Reactions. IV. The Kinetics of the Acid-catalyzed Reaction of Anisaldehyde with Methyl Ethyl Ketone // *Journal of the American Chemical Society*. 1958. Vol. 80. P. 4033-4037.
10. D.S. Noyce, L.R. Snyder Carbonyl Reactions. V. Acidity and Temperature Dependence in the Condensation of Anisaldehyde with Methyl Ethyl Ketone // *Journal of the American Chemical Society*. 1958. Vol. 80. P. 4324-4327.
11. D.S. Noyce, L.R. Snyder Carbonyl Reactions. VIII. The Kinetics of the Acid-catalyzed Condensation of Benzaldehyde and p-Nitrobenzaldehyde with Methyl Ethyl Ketone. Some Observations on ρ - σ Correlations // *Journal of the American Chemical Society*. 1959. Vol. 81.P. 620-624.
12. Куликов М.А. Замещенные дистирилкетоны. Часть 1 // *Вестник технологического университета*. 2019. Т. 22. № 6. С. 19-23.
13. Куликов М.А. Квантовохимическое исследование особенностей строения молекул 4-(3-нитрофенил)бутен-3-она-2 и 4-(4-бром-3-нитрофенил)бутен-3-она-2 / *Материалы Межвузовского научного конгресса* (г. Москва, 3 сентября 2019 г.). – Москва: Издательство Инфинити. 2019. С. 97-100.
14. Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных. – М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний. 2006. 438 с.
15. Günzler H., Gremlich H.-U. IR-Spektroskopie.– Wiley-VCH GmbH & Co. KGaA. 2003. 352 p.
16. Larkin P. Infrared and Raman Spectroscopy: principles and spectral interpretation. – Elsevier. 2011. 228 p.
17. Tasumi M., Sakamoto A. Introduction to Experimental Infrared Spectroscopy. Fundamentals and Practical Methods. – Wiley. 2015. 389 p.

УДК 547.362.3+547.752

INTERACTION OF SOME DIGALOGENALKYL ETHERS WITH THIOMERA

Khojaev G.

Ph.D., Associate Professor, Azerbaijan State Oil University and Industry

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ ДИГАЛОГЕНАЛКИЛОВЫХ ЭФИРОВ С ТИОМОЧЕВИНОЙ

Ходжаев Г.Х.

к.х.н., доцент, Азербайджанский Государственный Университет Нефти и Промышленности

Abstract

The interaction of thiourea on bromex, 1,8-dichloro-3,6-dioxane octane and other dihalogen esters was investigated. Which are synthesized by halogenation of olefins with oxygen-containing compounds. Then, thiols were prepared using a mixture of dibromide with 3,3-oxapentane-1,5-diisothiurea with a solution of KOH to ethanol. The resulting oxathiols 3-oxa-1,5-pentadithiol, 3-oxa-1-bromo-2-ethylene pentadithiol. Chromatographic control and radiochromatographic studies were carried out. Qualitative control over the composition of the reaction mixture was carried out by thin layer chromatography on Silufol plates. The plates were developed in the selected system and the products were fixed with the Grotto reagent. The composition of the reaction mixture in the interaction of some dihaloethers with thiourea is S15, depending on the reaction time.

Аннотация

Исследовано взаимодействие тиомочевинной на бромекса, 1,8-дихлор-3,6-диокса октана и другие дигалоген эфиров. Которые синтезировано галогенированием олефинов с кислородсодержащими соединениями. Далее проведены получение тиолов, при действии смесь дибромид с 3,3-оксапентан-1,5-диизо-тиомочевинной раствором КОН к этаноле. Полученные оксатиолы 3-окса-1,5-пентадителиол, 3-окса-1-бром-2-этиленпентадителиол. Проведены хроматографический контроль и проведение радиохроматографический исследований. Качественный контроль за составом реакционной смеси осуществлялся методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol. Пластинки проявили в выбранной системе и осуществляли фиксацию продуктов реактивом Грота. Состав реакционной смеси при взаимодействии некоторых дигалогенэфиров с тиомочевинной – S¹⁵ в зависимости от времени протекания реакции.

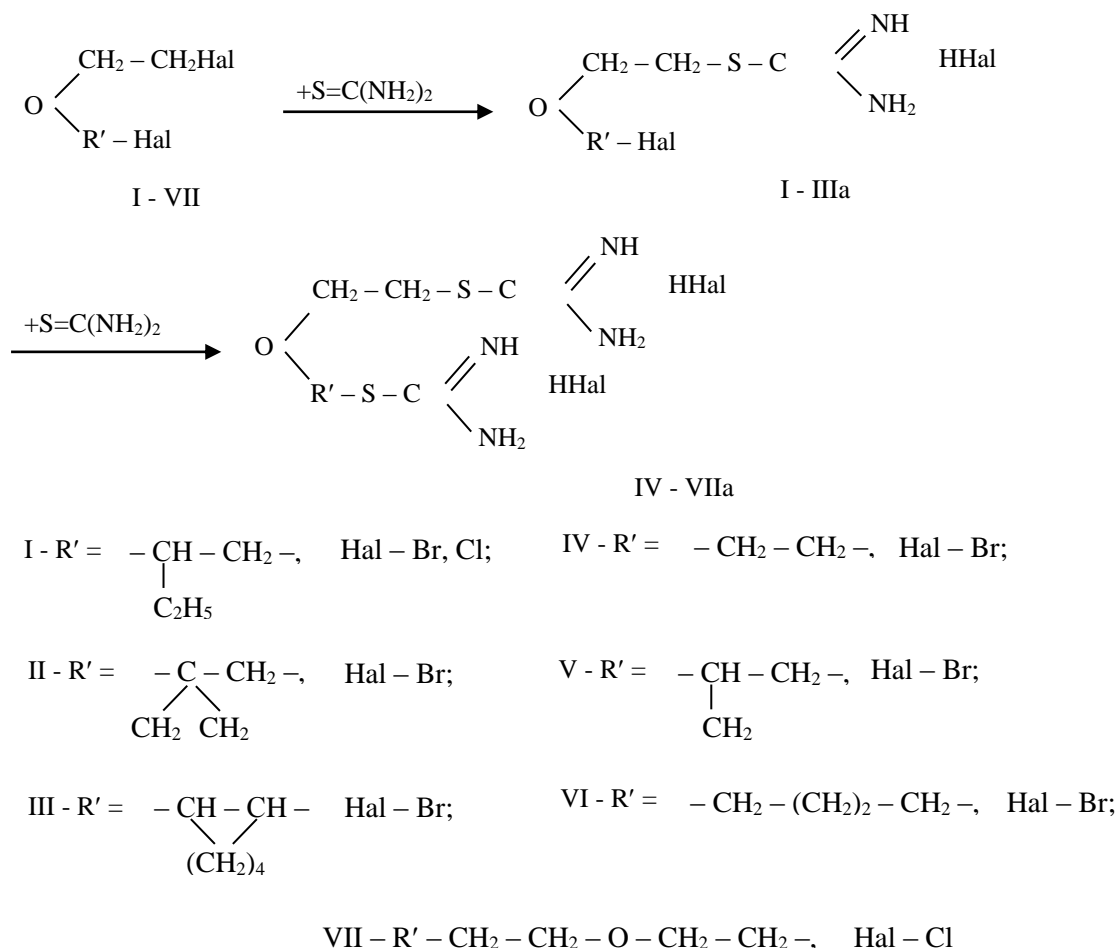
Keywords: dihaloether, bromex, 1,8-dichloro-3,6-dioxoctane, thiourea, dihydrobromide, s, s-3-oxapentane-1,4-diisothiurea, 3-oxa-1,5-pentadithiol

Ключевые слова: дигалогенэфир, бромекс, 1,8-дихлор-3,6-диоксаоктан, тиомочевина, дигидробромид, s,s-3-оксапентан-1,4-диизотиомочевины, 3-окса-1,5-пентадитиол.

Ранее нами были описаны удобные методы получения дигалоген-алкиловых эфиров, а также их реакции с некоторыми нуклеофильными реагентами [1-6].

Исследование взаимодействия этих соединений с тиомочевинной предпринято с целью выяснения влияния строения исходного эфира на состав и

скорость образования продуктов реакции и последующего изучения биологических свойств новых тиурониевых соединений. Все реакции проводились в этаноле при 78°. Реакции протекают по вероятной схеме:



При введении в реакцию эфиров I-III продуктами реакции являются только монотиурониевые производные Ia, IIa, IIIa, что указывает на значимость пространственных факторов при нуклеофильном замещении атома брома. В случае эфиров IV-VII возможно образование дитиурониевых производных IVa-VIIa.

Для определения состава реакционной смеси в зависимости строения исходного эфира и времени протекания реакции с помощью тонкослойной ра-

диохроматографии изучено взаимодействие эфиров (а, б, в, г) с тиомочевинной =S¹⁵ в эквимольных соотношениях (C=0,1 моль/л, C₂H₅OH абс, 65°).

Результаты приведенные в табл. 1, служат подтверждением пространственных затруднений, что делает практически невозможным образование дитиурониевого производного. В случае же их отсутствия указанных стерических факторов наблюдается постепенное увеличение концентрации производного по ходу реакции.

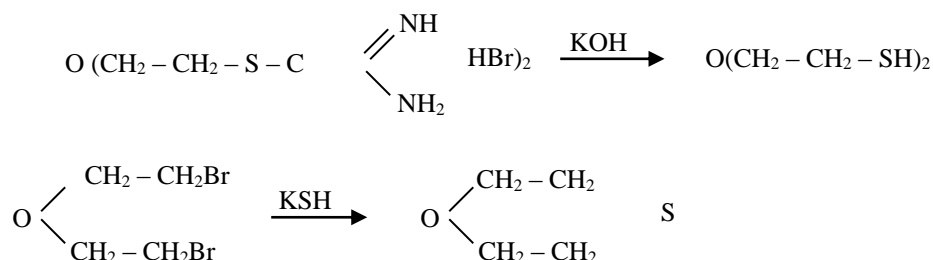
Состав реакционной смеси при взаимодействии некоторых дигалогенэфиров с тиомочевинной= S¹⁵ в зависимости от времени протекания реакции (C=0,1 моль/л, C₂H₅OH абс, 65°C).

Время, ч	Исходный эфир								
	R=H, R'=C ₂ H ₅			R K'=CH ²			CH-R'=H		
	TM	Моно-тиуро-ний	Дитиуроний	TM	Моно-тиуро-ний	Дитиуроний	TM	Моно-тиуро-ний	Дитиуроний
0,10	96,1	3,5	0,4	95,3	4,2	0,5	94,8	4,6	0,6
0,50	84,1	15,3	0,6	82,2	17,4	0,4	80,6	18,5	0,9
1,10	65,2	34,0	0,8	68,3	30,4	1,3	69,1	29,4	1,5
2,60	42,6	55,9	1,5	47,5	51,4	1,4	47,6	49,9	2,6
4,35	33,1	65,6	1,3	36,4	61,7	1,9	32,8	63,1	4,1
5,85	30,9	67,4	1,7	31,9	66,4	1,7	22,6	69,5	7,9
7,35	29,1	69,3	1,6	30,1	68,6	1,3	12,6	76,7	10,7

В тех же условиях изучено взаимодействие указанных эфиров тиомочевинной= S¹⁵ в присутствии 15 кратного избытка дибромидов.

От полученных моно- и дитиоурониевых производных действием спиртовой щелочи оказалось возможным перейти к соответствующим тиолам.

Эта реакция представляет определенный интерес, так как при непосредственном взаимодействии дигалогеналкиловых эфиров с гидросульфидом калия в качестве основного продукта образуются в основном соответствующие циклические продукты -1-окса-4-тиоцикланы [4].



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

1. Дигидробромид *s, s*-3-оксапентан-1,4-диизотиомочевинны (IV а): Смесь 2, г (0,39 г.моля) тиомочевинны и 45,4 г (0,2 г.моля) бромекса нагревали в абсолютном этаноле обратным холодильником в течение 6 ч. Раствор концентрировали в вакууме, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали ацетоном и эфиром и перекристаллизовывали из этанола. Аналогично синтезировала соединения IIа, IIIа, Va-VIа.... свойства и результаты элементного анализа полученных тиоурониевых солей IIа- VIа приведены в табл. 2.

2. Дигидрохлорид *s, s*-3-6-диоксооктан-1,3-диизотиомочевинны (IIа): К раствору 18,6 г (0,1 г/моля) 1,8-дихлор-3,6-диоксооктана в абсолютном этаноле добавляли 13,5 г (0,18 г.моля) тиомочевинны. Смесь после кипячения в течение 70 ч. упаривали в вакууме досуха, а остаток растворяли в минимальном количестве воды. Затем добавляли избыток насыщенного водного раствора пикриновой кислоты и осаждали пикрат. Осадок отфильтровывали, обрабатывали 20%-ной соляной кислоты. После отфильтровывания пикриновой кислоты раствор упаривали в вакууме и остаток обрабатывали эфиром и ацетоном. Получали белое кристаллическое вещество, свойства которого приведены в табл. 2.

3. 3-окса-1,5-пентандитиол (IVб). К спиртовому раствору 20,6 г (0,05 г.моля) дигидробромиды *s, s*-оксапентан-1,5-диизотиомочевинны добавляли раствор 11,2 г (0,2 г.моля) KOH к этаноле. Осадок KBr отфильтровывали, раствор концентрировали в вакууме и перегоняли в атмосфере азота, собирая фракцию, кипящую при 82-84°C/6 мм.рт.ст.

Выходы, некоторые свойства и результаты элементного анализа полученных оксатиолов IIб, IVб, Vб, VIб приведены в табл. 3.

4. 3-окса-1-бром-2-этилпентантиол (Iб). К 17 г (0,06 г.моля) 3-окса-1,5-дибром-2-этилпентана в этиловом спирте добавляли 4,56 г (0,06 г.моля) тиомочевинны, и смесь нагревали в течение 20 ч. По окончании реакции (отсутствие тиомочевинны на хроматограмме) раствор упаривали и к остатку прибавляли раствор 6,7 г (0,02 г.моля) KOH в 20 мл этанола. После отделения осадков KBr раствор концентрировали в вакууме, насыщали NaCl и экстрагировали тиол эфиром. Экстракт высушивали, удаляли растворитель, и остаток перегоняли в атмосфере азота, собирая фракцию, кипящую при 84-85°C 2 мм.рт.ст. Свойства и результаты элементного анализа полученного вещества приведены в табл. 3. Аналогично из 3-окса-1,5-дихлор-2-этилпентана получен соответствующий тиол Iб'.



Таблица 2. Продукты взаимодействия дигалогенэфиров с тиомочевинной

Соединение	R'	X	Y	Выход, % % %/%	T _{пл.} °C	Элементный анализ, найд./выч.			
						C	H	Hal	S
Гидробромид S-3-окса-1-бром-2,2-диметилпентан-5-изо тиомочевины	$\begin{array}{c} -C-CH_2- \\ \diagup \quad \diagdown \\ CH_2 \quad CH_2 \end{array}$	Br	Br	91	143-144	22.32 22.70	4.58 4.91	49.32 49.08	9.98 9.52
Гидробромид S-2-(2-изотиомочевино-этокси)-1-бромциклогексан	$\begin{array}{c} -CH-CH- \\ \\ (CH_2)_4 \end{array}$	Br	Br	84	138-110	29.14 29.56	5.21 4.97	44.67 44.19	9.01 8.84
Дигидробромид S,S-3-оксапентан-1,5-диизо тиомочевины	$-CH_2-CH_2-$	Br	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ -S-C- \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	73	153-155	19.24 18.75	4.52 4.16	40.88 41.66	16.23 16.66
Дигидробромид S,S-3-оксапентан-2-метил-1,5-диизо тиомочевины	$\begin{array}{c} -CH-CH_2- \\ \\ CH_3 \end{array}$	Br	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ -S-C- \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	65	91-93	18.84 19.07	4.27 4.64	41.52 21.24	16.14 16.03
Дигидробромид S,S-3-оксапентан-1,7-диизо тиомочевины	$-CH_2-(CH_2)_7-CH_2-$	Br	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ -S-C- \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	68	105-107	23.11 23.30	4.98 4.86	39.12 38.83	15.01 15.56
Дигидробромид S,S-3,6-диоксапентан-1,8-диизо тиомочевины	$\begin{array}{c} -CH_2-CH_2-C-CH_2 \\ \\ -CH_2- \end{array}$	Cl	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ -S-C- \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	51	107-110	28.16 28.01	6.01 5.00	20.50 20.04	18.38 18.88



Таблица 3. Синтезированные оксатиолы

Соединения	R'	X	Выход, %	Т. кип. °C	n _D ²⁰	d ₄ ²⁰	Элементный анализ, найд./выч.			
							C	H	Hal	S
3-окса-1-бром-метил-3-пентантиол I	-CH-CH ₂ - C ₂ H ₅	Br	58	84-85 2 мм	1,5005	1,3614	34,21 33,80	5,72 6,10	37,38 37,56	14,91 15,02
3-окса-1-хлор-метил-5-пентантиол-1	-CH-CH ₂ - C ₂ H ₅	Cl	51	78-80 4 мм	1,4755	1,0756	43,15 42,86	8,05 7,74	20,57 20,83	19,26 19,05
3-окса-1-бром-2-диметил-5-пентантиол	-C-CH ₂ - / \ CH ₃ CH ₃	Br	62	76-78 4 мм	1,5036	1,3530	33,97 33,80	5,89 6,10	37,31 37,56	15,31 15,02
3-окса-1,5-пентантиол	-CH ₂ -CH-	SH	52	82-84 4 мм	1,5205	1,1040	35,16 34,77	6,96 7,25	-	46,12 46,38
3-окса-2-метил-1,5-пентантиол	-CH-CH ₂ - CH ₃	SH	60	71-72 2 мм	1,5055	1,0698	39,11 39,48	7,53 7,89	-	41,86 42,11
3-окса-1,7-пентантиол	-CH ₂ -(CH ₂)-CH ₂ -	SH	44	102-104 5 мм	1,5075	1,0442	43,04 43,37	8,22 8,43	-	38,16 38,55

5. Хроматографический контроль и проведение радиохромото-графический исследований. Качественный контроль за составом реакционной смеси осуществлялся методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol. Пластинки проявляли в выбранной системе, и осуществляли фиксацию продуктов реактивом Грота [5].

Для радиохромотографических исследований использовали 0,1 (^{35}S) раствор тиомочевины= S^{35} в абсолютном этаноле с удельной активностью мкюри мл, что позволяло при времени счета образца 1 мин поддерживать точность измерения в пределах 2-3%. Измерение радиоактивности осуществлялось с помощью сцинтилляционного счетчика, Марк-II (Nuclear-Chicago, США) с эффективностью счета по S_n^{18} 90%.

Для приготовления сцинтилляционной жидкости в 1 л сцинтилляционного толуола растворяли 5 г 2,5-дифенилоксазола (РРО) и 0,1 г 0,4-ди-(2,5-фенил) оксазилбензола (РОРОР). Специальным опытом установлено отсутствие на хроматограммах соединений, содержащих радиоактивную сферу и на фиксируемых реактивом Грота.

Чистота выделенных тиолов контролировали газожидкостной хроматографией с использованном прибора ЛХМ-7А; детектор – катарометр, 200 $^{\circ}\text{C}$ длина колонки 6 м, диаметр 4, наполнитель-алиезон

нанесенный на инертный носитель TND-TE-M, газноситель водород.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khodjayeve H.Kh. Esters of aromatic and alicyclic rows. Synthesis, properties and application. Palmarium Academic Publishing; 2015. 60 p.
2. Khodjayeve H.Kh. Investigation of reactivity and extracting capabilities of 1-allyl-4-propargylbenzene derivatives. //Chemical Industry 2013. V. 90(6). P. 317-320.
3. Khodjayeve H.Kh. Possibilities of a use of amine derivatives of 1-allyl-4-propargylbenzene in ligand-binding reactions with hexacarbonyls of molybdenum and chromium. //Chemistry and Chemical Technology. Proceedings of the Universities 2013. V.56 (11). P.18-22.
4. Lui Niimi, Shyichi Hiraoka and Tsutomu Yokozawa Lewis acid-catalyzed three-component condensation reactions of aldehydes, alkoxysilanes, and allenylsilanes: synthesis of α -propargil ethers. //Tetrahedron. 2002. V. 58. No 2. P. 245–252
5. Changkun Li and Jianbo Wang. Lewis acid catalyzed propargylation of arenes with o-propargyl trichloroacetimidates: Synthesis of 1,3-diarylpropynes. //Journ. Org. Chem. 2007. V. 72. No 19. P.7434
6. Aoran Christopher, Dahniel Brandes, Stephen Kelly and Thomos Minehan. Low-temperature n-butyl-lithium-induced rearrangement of allyl 1,1-dichlorovinyl ethers // Org. Lett. 2006. V.8. No3. P.451-454.

MEDICAL SCIENCES

EXCESSIVE VOMITING OF PREGNANT AND NEUROLOGICAL DISORDERS (CLINICAL CASE)

Kiseleva M.

*PhD, associate Professor of obstetrics and gynecology,
FSBEI HE USMU MOH, Ekaterinburg, Russian Federation*

Markov I.

*neurologist of the highest qualification category,
head of the neurological department No. 2 of the MAI SCH №40,
Ekaterinburg, Russian Federation*

Askerova M.

*PhD, associate Professor of obstetrics and gynecology,
FSBEI HE USMU MOH, Ekaterinburg, Russian Federation*

Bakurinskikh A.

*PhD, associate Professor of obstetrics and gynecology,
FSBEI HE USMU MOH, Ekaterinburg, Russian Federation*

Graf K.

*resident of the obstetrics and gynecology,
FSBEI HE USMU MOH, Ekaterinburg, Russian Federation*

ЧРЕЗМЕРНАЯ РВОТА БЕРЕМЕННЫХ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Киселева М.К.

*к.м.н. доцент кафедры акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет,
г. Екатеринбург, Российская Федерация*

Марков И.С.

*врач-невролог высшей квалификационной категории,
заведующий неврологического отделения №2 МАУ ГКБ №40,
г. Екатеринбург, Российская Федерация*

Аскерова М.Г.

*к.м.н. доцент кафедры акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет,
г. Екатеринбург, Российская Федерация*

Бакуринских А.Б.

*к.м.н. доцент кафедры акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет,
г. Екатеринбург, Российская Федерация*

Граф К.А.

*ординатор кафедры акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет,
г. Екатеринбург, Российская Федерация*

Abstract

Excessive vomiting of pregnant women can bring to disturbance of neurological maladies like Wernicke's encephalopathy generating expressive metabolic changes in organism. The case of self-observation of Wernicke's encephalopathy was considered if pregnant women. It had an auspicious conclusion with timely initiated therapy.

Аннотация

Чрезмерная рвота беременных, вызывая выраженные метаболические нарушения в организме, может привести к возникновению неврологических расстройств, например таких, как энцефалопатия Вернике. Рассмотрен случай собственного наблюдения энцефалопатии Вернике у беременной, который при своевременно начатой терапии имел благоприятный исход.

Keywords: excessive vomiting, Wernicke's encephalopathy, vitamin B1.

Ключевые слова: Чрезмерная рвота беременных, энцефалопатия Вернике, витамин B1.

Одним из наиболее распространённых осложнений первой половины беременности является ранний токсикоз, проявляющийся чаще всего тошнотой, рвотой, слюнотечением. 12-15 % беременных, страдающих неукротимой рвотой, вследствие

возникновения тяжелых метаболических расстройств, приводящих к поражению печени, почек, нервной системы, может требовать прерывания беременности по медицинским показаниям (1,4). Совершенствование помощи при раннем токсикозе беременных не теряет своей актуальности.

Энцефалопатия Вернике (ЭВ), впервые описанная Карлом Вернике в 1881 г., обусловлена истощением внутриклеточных депо тиамин и характеризуется изменением сознания и неврологическими расстройствами, среди которых наиболее типичными являются атаксия, нистагм и глазодвигательные нарушения. После прояснения сознания у больных во многих случаях (до 80% при отсутствии лечения) выявляется корсаковский психоз[3,5].

Тиамин (витамин В₁) является водорастворимым витамином. Запасы тиамин в организме составляют всего 30–50 мг, и недостаточность питания, сохраняющаяся более 3–4 недель, либо многократная рвота или диарея приводят к их полному истощению[2,6]. При дефиците тиамин ухудшается энергетический обмен в тканях, происходит локальное накопление лактата и повреждение областей головного мозга. Возникает распад фосфолипидных комплексов мембран митохондрий и некроз или апоптоз клеток[5].

Чаще всего ЭВ развивается при хроническом алкоголизме. Неалкогольными причинами клинически значимого снижения содержания тиамин могут служить синдром приобретенного иммунного дефицита, недостаточность питания, патология желудочно-кишечного тракта и оперативные вмешательства на нем, полиорганная недостаточность, программный гемодиализ, длительное лечение фуросемидом, нервная анорексия, заболевания почек, гипертиреоз, хронические инфекции с фебрильной температурой, хроническая диарея, повторная рвота, в том числе и чрезмерная рвота беременных(ЧРБ)[3,6]. Развитие ЭВ ускоряется при употреблении богатой углеводами пищи или парентеральном введении глюкозы[2].

Классическими клиническими проявлениями ЭВ считаются изменения психического статуса, глазодвигательные нарушения и атаксия[5]. Глазодвигательные нарушения включают диплопию, паралич вертикального взора, билатеральный паралич наружной прямой мышцы глаза или других наружных мышц глаза, редко – птоз. Психические нарушения проявляются в виде апатии либо спутанности сознания с психомоторным возбуждением и дезориентировкой в месте и времени, может быть снижение слуха за счет поражения медиальных колленчатых тел, дизартрия и дисфагия с отсутствием глоточного рефлекса. Часто наблюдается тахикардия, вызываемая поражением вегетативных структур; судорожные припадки, обусловленные выбросом глутамата в межклеточное пространство[2,5].

Диагностика ЭВ основана на данных анамнеза и осмотра, лабораторных тестов для неё не существует. Подтверждению диагноза способствует определение концентрации тиаминпирофосфата в крови и активности транскетолазы эритроцитов[5]. Методом

выбора при диагностике ЭВ является магнитно-резонансная томография (МРТ). Типичными МРТ-признаками острой стадии ЭВ, в том числе и при ЧРБ, являются билатеральные симметричные очаги, гиперинтенсивные на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ) и в режиме с подавлением сигнала свободной воды, локализующиеся, чаще всего, в переднем и дорсомедиальном ядрах таламуса, головке хвостатого ядра, верхних и нижних бугорках четверохолмия, окружающем III желудочек и водопровод мозга сером веществе, дне IV желудочка, сосцевидных телах[2,5].

ЭВ считают неотложным состоянием. После того, как появились основания предположить наличие ЭВ у больной с ЧРБ, необходимо начать заместительную терапию тиамин немедленно, не дожидаясь получения лабораторного и нейровизуализационного подтверждения диагноза, чтобы остановить прогрессирование неврологических и нейропсихологических нарушений и предупредить развитие долгосрочных осложнений. Согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ 2010 г., целесообразно внутривенное введение тиамин в дозе 200 мг 3 раза в сутки, в то время как при ЭВ алкогольной этиологии эта доза должна быть выше. Наряду с применением тиамин при ЭВ больным с ЧРБ назначают противорвотные средства, восполняют потери жидкости кристаллоидами, осуществляют восстановление нормального электролитного баланса в соответствии с принятыми стандартами. Полное выздоровление при адекватном лечении ЭВ отмечается в 20% случаев[6].

Приводим собственный клинический случай развития энцефалопатии Вернике при чрезмерной рвоте беременных.

Пациентка К. 19 лет, в сроке 18 недель беременности, 14.12.2017 в 18:30 доставлена бригадой скорой медицинской помощи(СМП) в МАУ ГКБ №40 нейрохирургического отделения №2 с жалобами на головокружение, онемение в ногах; в течение дня онемение появилось во всем теле, возникла головная боль, тошнота, головокружение, двоение в глазах.

Из анамнеза: известно, что беременность первая, на диспансерном учете состоит с 9 недель. Течение беременности осложнилось с 10 недели развитием раннего токсикоза, рвота до 10-15 раз в сутки. Находилась в отделении патологии беременности в районной больнице с 13.11-24.11.17 и 28.11-08.12.17 с диагнозом неукротимая рвота беременных. Выписана с положительным эффектом (прекращение рвоты) на фоне лечения. С 10 по 18 неделю беременности потеряла 21 кг веса. 11.12.17 впервые появилось онемение в ногах, возникла головная боль, тошнота, головокружение, двоение в глазах. 14.12.17 при плановом приеме у акушера-гинеколога была осмотрена неврологом, с подозрением на образование задней черепной ямки была транспортирована бригадой СМП в нейрохирургию ГКБ №40 города Екатеринбурга для дальнейшего обследования и лечения.

При поступлении состояние тяжелое. Сознание ясное, 15 баллов по GCS, адекватна, ориентирована. Кожный покров физиологической окраски, без признаков нарушения микроциркуляции, отеков нет. Дыхание спонтанное, адекватное. ЧД 20-22 в минуту. При аускультации – дыхание жесткое, проводится с двух сторон симметрично, ослаблено в нижних отделах, хрипов нет. АД 130/80 мм.рт.ст., ЧСС 115 уд в минуту. Живот мягкий, вздут, увеличен за счет беременной матки, при пальпации безболезненный во всех отделах, перестальтика выслушивается вялая. Диспепсии нет. Выделений из половых путей нет. Менингеальные симптомы отрицательны. II ЧН (n. opticus) - снижение остроты зрения до OD = OS = - 4 дптр, VIII ЧН (n. vestibulocohlearis) – Преходящий шум в ушах (больше слева) при ↑ АД. Преходящее головокружение в момент ↑ АД, сохраняющееся и в положении лежа. Горизонтальный нистагм (мелкоразмашистый) при взгляде в сторону, IX ЧН (n. glossopharyngeus), X ЧН (n. vagus) - редкие поперхивания, осиплость голоса, язычок отклонен вправо, сухость во рту. Объем активных движений в конечностях – полный. Объем пассивных движений в конечностях – полный. Трофика мышц не нарушена. Мышечный тонус снижен в проксимальных отделах бедер.

При лабораторном обследовании: В общем анализе крови снижен гематокрит (25,9%), гемоглобин 116 г/л, тромбоцитоз 609 10⁹г/л. Биохимия крови: повышено содержание АЛТ/АСТ- 185/102 МЕ/л, глюкоза 7,2 ммоль/л (гестационный СД?), повышен общий билирубин (27,5 мкмоль/л). Общий анализ мочи: билирубин (2+), кетоны (2+), белок(+).

По ЭКГ ритм синусовый, без признаков ишемии с ЧСС 120 уд в минуту, неполная блокада правой ножки пучка Гисса.

МРТ 15.12. головного мозга – в заднемедиальных отделах таламусов выявляются симметричные фокусы гиперинтенсивного в t2_{tse} и t2_{tirm} сигнала без масс-эффекта, с повышением интенсивности сигнала на DWI, без изменения сигнала на ADC. Заключение: фокальное симметричное поражение заднемедиальных отделов таламусов, картина характерна для энцефалопатии Вернике.

УЗИ органов брюшной полости – застойный желчный пузырь.

При осмотре ЛОР-врачом поставлен диагноз: ксеростомия.

Осмотр гинеколога: беременность 18-19 недель, данных за угрозу прерывания беременности нет.

Кардиолог: синусовая тахикардия, 110-130 уд/мин, нарушение реполяризации миокарда.

Осмотр терапевта: анемия легкой степени, тромбоцитоз, гепатит минимальной степени активности неуточненный, дискинезия желчевыводящих путей.

Клинический диагноз: 18 недель беременности, острая энцефалопатия Вернике с грубыми глазодвигательными нарушениями, мозжечковой

атаксией с нарушением функции ходьбы и регрессировавшим грубым тетрапарезом вследствие рвоты беременных, гестационный сахарный диабет. Консилиумом принято решение о проведении патогенетического лечения, при отсутствии эффекта – прерывание беременности по медицинским показаниям.

Лечение в РАО: омепразол 20 мг 2р/день, клексан 40 мг п/к, тиамин хлорид 150 мг в/в.

20.12.2017 была переведена в неврологическое отделение №2. Продолжено лечение раствором тиамин 250 мг + натрия хлорид 0,9% - 100мл в/в капельно 5 дней, затем тиамин хлорид 100 мг в/м 3 раза в день, клексан 0,4 п/к вечером 7 дней, раствор MgSO₄ 25%-10,0 + NaCl 0,9% 250мл в/в капельно 5 дней. Был отмечен постепенный регресс неврологической симптоматики в виде уменьшения слабости, восстановления двигательной активности. 28.12.2017 выписана с улучшением, в удовлетворительном состоянии, с прогрессирующей беременностью.

Результаты анализов при выписке:

ОАК - Гемоглобин 120 г/л, лейкоциты 8,6*10⁹/л, эритроциты 4,07, тромбоциты 306, СОЭ 14

ОАМ – белок отр, лейкоциты отр, кетоновые тела отр

Б/х крови – АЛТ/АСТ 77,2/52,4 Ед/л (снижение в динамике), глюкоза 4,54 ммоль/л, билирубин 20,9 мкмоль/л.

Рекомендации при выписке:

- 1) Наблюдение невролога по месту жительства
- 2) Наблюдение гинеколога по месту жительства
- 3) Мильгамма композитум по 1 драже 3 раза в сутки
- 4) Ношение компрессионного трикотажа.
- 5) Контроль АД
- 6) Консультация в Областном перинатальном центре в плановом порядке
- 7) Исключение быстрых углеводов (диета №9), контроль гликемии

Роды произошли в 38 недель, самостоятельные. Ребенок при рождении массой 2600,0г., в удовлетворительном состоянии через полгода его развитие соответствовало возрасту. Через 6 месяцев при оценке неврологического статуса пациентки отклонений не выявлено.

Заключение: Дефицит микронутриентов и витаминов, характерный для питания современного человека, особое значение приобретает во время беременности. Рвота беременных, часто осложняющая ранние сроки, при выраженном и длительном её течении приводит к метаболическим расстройствам, в том числе, с неврологическими проявлениями.

При чрезмерной рвоте беременных, очевидно, следует рекомендовать профилактическое назначение тиамин (вит. В1); в приказе №572Н Министерства здравоохранения Российской Федерации «...порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология ...», 2012г. есть

указания на применение при данной патологии только пиридоксина гидрохлорида (вит. В6).

В случае возникновения при рвоте беременных глазодвигательных нарушений, нистагма, атаксии, психических изменений и слабости в конечностях необходимо рассмотреть возможность развития энцефалопатии Вернике, требующей немедленного этиопатогенетического лечения для профилактики необратимых изменений головного мозга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Акушерство. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. -1080с.
2. Сиволап Ю.П., Дамулин И.В. Синдром Вернике-Корсакова. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; (4): 76–80.

3. Delavar Kasmaei H., Baratloo A., Soleymani M., Nasiri Z. Imaging-based diagnosis of wernicke encephalopathy: a case report. Trauma Mon. 2014; 19 (4): 17 403.

4. Giugale L.E., Young O.M., Streitman D.C. Iatrogenic Wernicke encephalopathy in a patient with severe hyperemesis gravidarum. Obstet. Gynecol. 2015; 125 (5): 1150–2.

5. Kantor S., Prakash S., Chandwani J., Gokhale A., Sarma K., Albahrani M.J. Wernicke's encephalopathy following hyperemesis gravidarum. Indian J. Crit. Care Med. 2014; 18 (3): 164–6.

6. Sutamnartpong P., Muengtawepongsa S., Kulkantrakorn K. Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinolysis in hyperemesis gravidarum. J. Neurosci. Rural Pract. 2013; 4 (1): 39–41.

STAGES OF FORMATION OF PAIN FEELING

Grachev V.

Doctor of technological science, academician of the Academy of Medical and Technical Science of Russian Federation, professor, CEO Scientific & Industrial company «AVERS», Moscow

Marinkin I.

Doctor of medical sciences, academician of the Academy of medical and technical sciences of Russian Federation, professor, rector of the Novosibirsk State Medical University Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty, Novosibirsk

Suslonova N.

Doctor of medical sciences, Academician of the Academy of Medical and Technical Sciences of the Russian Federation, professor, Advisor to the Governor of the Moscow Region, Moscow

Dadaev M.

Candidate of Medical Sciences, traumatologist-orthopedist of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow

ЭТАПЫ ФОРМИРОВАНИЯ БОЛЕВОГО ОЩУЩЕНИЯ

Грачёв В.И.

Доктор технических наук, академик Академии медико-технических наук Российской Федерации, профессор, генеральный директор – главный конструктор «Научно-производственная компания "АВЕРС", г. Москва

Маринкин И. О.

Доктор медицинских наук, академик Академии медико-технических наук Российской Федерации профессор, ректор ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, г. Новосибирск

Суслонова Н.В.

Доктор медицинских наук, академик Академии медико-технических наук Российской Федерации профессор, советник губернатора Московской области, г. Москва

Дадаев М.Х.

Кандидат медицинских наук, травматолог-ортопед Центральной клинической больницы Российской академии наук, г. Москва

Abstract

The article describes in detail the concepts of protopathic and epicritical sensitivity. By examples of experiments with animals, the mechanisms of transmission and development of pain in the body are explained. The components of the pain syndrome and the phased formation of pain in the animal body are presented.

Аннотация

В статье подробно описаны понятия протопатической и эпикритической чувствительности. На примерах опытов с животными, объяснены механизмы передачи и развития боли в организме. Представлены компоненты болевого синдрома и поэтапное формирование болевых ощущений в животном организме.

Keywords: protopathic sensitivity, epicritical sensitivity, double pain, tactile receptors, hyperpathy, alpha rhythm, visual tubercles, the process of inhibition of impulses.

Ключевые слова: протопатическая чувствительность, эпикритическая чувствительность, двойная боль, тактильные рецепторы, гиперпатия, альфа-ритм, зрительные бугры, процесс торможения импульсов.

Различны и многообразны: причины, вызывающие боль. Разными путями поступает в центральную нервную систему болевая информация. Природа обеспечила организму максимальную надежность болевой системы. Линия передачи импульса боли необычайно сложна и проходит целую сеть промежуточных станций и подстанций, сортирующих и перерабатывающих поступающие сигналы. Формирование болевого ощущения начинается в рецепторах и заканчивается в нейронах коры головного мозга.

Ранее мы уже видели, что помимо нервных, существуют гуморальные и химические механизмы боли. Образование и накопление болевых веществ в тканевой жидкости, окружающей рецептор, одна из начальных стадий, предшествующих болевому ощущению. Наше сознание воспринимает его комплексно и расценивает как единое, не поддающееся расщеплению целостное чувство. Кора головного мозга интегрирует, т. е. объединяет, многочисленные сигналы о физиологических и биохимических процессах, совершающихся в организме и вызывающих в своей совокупности боль. Процессы эти можно проанализировать и разложить на составные элементы. Анализ их труден, синтез еще труднее. Но все же мы попробуем разобраться в цепи событий, совершающихся в организме, когда на него обрушивается сверхсильное, чрезмерное воздействие воспринимаемое нервной системой как болевое ощущение.

Протопатическая и эпикритическая чувствительность

В начале прошлого столетия английский невропатолог Гэд предположил, что болевые нервные волокна, идущие от кожи в центральную нервную систему, несут ощущения разного характера и оттенка.

Следует указать, что задолго до Гэда, еще в 1865 году, профессор медицинской химии и физики Казанского университета двадцатисемилетний Александр Яковлевич Данилевский в значительной степени предвосхитил его теорию. Изучая рефлексы на обезглавленной лягушке, Данилевский заметил, что раздражение кожи вызывает у нее два рефлекса. В первые секунды после наложения ватки, смоченной кислотой, лягушка сгибает пальцы. Это быстрая, почти мгновенная сигнализация. Лишь во вторую очередь, через определенный промежуток времени, наступает подтягивание лапки. Первый рефлекс Данилевский назвал «рефлексом прикосновения», второй – «страстным рефлексом». Уже тогда он высказал предположение, что одни и те же раздражения передаются в нервную систему по разным путям. [1]

В течение ряда лет Гэд изучал болевую чувствительность у своих многочисленных пациентов и все больше и больше убеждался в том, что существует двойная болевая сигнализация. Но больные, которых исследовал Гэд, далеко не всегда были заинтересованы в правильном диагнозе; во многих

случаях такое исследование было связано с потерей заработка, переводок на другую работу, экспертизой трудоспособности и т. д. Наконец, далеко не каждый умеет рассказать о своих ощущениях, быть беспристрастным свидетелем того, что происходит в его организме.

Тогда Гэд решил поставить эксперимент на себе самом. Он предложил хирургам перерезать у него чувствительный нерв, расположенный на наружной поверхности предплечья. Эта операция была произведена 25 апреля 1903 года. Нерв был перерезан и тотчас же сшит тонкой шелковой нитью. Совершенно естественно, что область кожи, которая посылала по этому нерву свои сигналы в центральную нервную систему, лишилась связи и перестала реагировать на внешние раздражения. Наступила потеря болевой чувствительности. Определенный, строго очерченный участок кожи перестал отвечать на раздражения. Передача ощущения от кожных рецепторов в нервные клетки спинного и головного мозга была блокирована. Между концами перерезанного нерва находилась шелковая нить, которая, как известно, лишена возможности передавать раздражения.

Постепенно, очень медленно, в течение многих недель и месяцев восстанавливалась проводимость нерва. И отдельные сигналы, поступающие из рецепторов, начали прорываться в центральную нервную систему, вызывая в ее клетках специфические болевые ощущения.

Через 8 - 10 недель после операции Гэд, обнаружил совершенно своеобразное и довольно неожиданное явление. Легкий укол в недавно еще совсем безболезненную область стал вызывать у него чувство мучительной, почти невыносимой боли. Каждый раз, когда острие булавки касалось каких-либо особо чувствительных точек, Гэд не мог удержаться от крика. Он вскакивал, хватал за руку своего ассистента, дрожал всем телом и долго не мог прийти в себя от нестерпимой боли. В этом ощущении была одна совершенно непонятная особенность - боль нельзя было локализовать, т. е. нельзя было точно установить, откуда она идет, где расположена исходная болевая точка, откуда начинается и куда распространяется боль.

Жестокие боли возникали при легком уколе, при незначительном охлаждении и согревании определенных участков кожи. Это болевое ощущение, появляющееся при восстановлении проводимости в нерве, Гэд назвал «протопатической чувствительностью». Под этим названием можно понимать первичную, основную, в достаточной мере грубую чувствительность. В ней нет тонкости и специфичности, она не различает отдельных раздражений, не дает точного, связанного с определенным участком восприятия. Она не локализована. Нервные волокна, по которым протопатическая чувствительность достигает центральной нервной

системы, передают только грубые болевые раздражения, например уколы, щипки, резкие температурные колебания и т. д.

В процессе эволюции протопатическая чувствительность появилась на самых ранних стадиях развития животного организма. Это была примитивная, далеко не совершенная сигнализация, которой располагала природа много миллионов лет назад. При каждом механическом раздражении кожного покрова - ударе, ушибе, падении - из периферических рецепторов поступал в центральную нервную систему сильный болевой импульс. Он был сигналом опасности, признаком нарушенной целостности оболочки в которую было заключено тело примитивного существа, впервые ощущавшего боль.

Проходили века и тысячелетия. Совершенствовался животный организм. Возникали новые виды живых существ. И наряду с протопатической чувствительностью начал развиваться другой вид более тонкой чувствительности, так называемой чувствительности эпикритической.

В опыте Гэда эпикритическая чувствительность начала появляться только через полтора - два года после перерезки нерва. К этому времени Гэд начал различать слабые прикосновения, небольшие колебания температуры в пределах 3 - 4°C, незначительные раздражения кисточкой, волокном, ватным тампоном. Он уже мог точно определить, откуда идет ощущение, умел его локализовать. Закрыв глаза, Гэд точно указывал, в какой точке нанесли укол, где он ощущает боль, а где легкое прикосновение. Впрочем, полное восстановление наступило только через пять лет.

Если вдуматься в теорию Гэда, сразу обнаружится, что она близко соприкасается с современными представлениями о «двойной боли». Все сомнения и возражения, возникшие в дискуссии по поводу «двойной боли», могут быть отнесены и к теории Гэда. [2]

Физиологи в СССР считали, что у нормального здорового человека оба вида чувствительности дополняют друг друга. В то время как протопатическая чувствительность сигнализирует о разрушительном воздействии, а эпикритическая несколько смягчает, тормозит грубое, мучительное болевое ощущение, дает возможность точно определить его локализацию. В тот момент, когда одновременно возбуждаются волокна, обладающие протопатической и эпикритической чувствительностью, возникает болевое ощущение, резко отличающееся от протопатического. Оно локализовано, т. е. прочно связано с точкой, в которой возникло. Оно не носит расплывчатого, диффузного характера и ощущается до тех пор, пока длится раздражение. Как только заканчивалось раздражение, исчезала боль.

В настоящее время можно считать доказанным, что импульсы, поступающие от тактильных рецепторов, воспринимающих прикосновение, смягчают и ослабляют чувство боли. Если у кошки перерезать нервные пути, передающие в центральную нервную систему чувство прикосновения и

давления, животное сразу перестает ориентироваться в своих болевых ощущениях. Если попробовать сжать хвост кошки, то раздражение копчиковых нервов вызовет сразу резкое болевое ощущение. Кошка сразу поворачивает голову к хвосту и пытается освободить его от сжимающего предмета. Но совсем иначе ведет себя животное, у которого благодаря перерезке нервных путей отсутствует чувство прикосновения. Эта кошка отчаянно кричит, рвется из рук, царапается, но не поворачивает головы к месту раздражения. Она не знает, откуда идет боль, и не в состоянии ее локализовать.

Опыты Гэда показали, что только гармоничное сочетание протопатической и эпикритической чувствительности дает возможность правильно реагировать на раздражение, идущее от внешних покровов. Оно позволяет человеку осмыслить то, что происходит во внешней среде и что в данную минуту вызывает у него неприятное или болезненное ощущение.

Аналогичные опыты с перерезкой кожных нервов были поставлены и на собаках. Оказалось, что в начальной стадии восстановления нервной проводимости собака отвечает на малейшее раздражение отдергиванием лапы, визгом и громким лаем. Таким образом, протопатическая группа чувствительных нервных волокон передает в центральную нервную систему ощущение боли и температурное чувство (ниже 26°C и выше 37°C). В то же время, по эпикритическим нервным волокнам поступают сигналы, вызванные прикосновением или изменениями температуры в пределах 26° - 37°C.

Большинство внутренних органов обладает одной лишь протопатической чувствительностью. Если надавить на язву желудка или на больную точку, мгновенно возникает резкое болевое ощущение. Его местоположение легко определить, и врачи охотно пользуются методом прощупывания болевых точек. Это объясняется тем, что к протопатической чувствительности внутренних органов присоединяется эпикритическая чувствительность кожных покровов, через которые производится надавливание или прощупывание больного желудка, почки, печени и т.д. Однако, по своему характеру эти болевые ощущения резко отличаются от мучительных, труднолокализуемых болей при почечной колике, язве желудка и двенадцатиперстной кишки или приступе желчнокаменной болезни.

Импульсы, возникающие при надавливании пальцами или инструментами на кожу или на больной орган, поступают в нервную систему по чувствительным волокнам через задние спинномозговые корешки, в то время как более тонкие раздражения, вызванные болезнью, разрушением ткани или воспалением, передаются в спинной и головной мозг по волокнам симпатической и отчасти парасимпатической системы. Они и рождают самостоятельные, иногда совершенно невыносимые боли во внутренних органах.

В последние годы удалось установить, что эпикритическая и протопатическая чувствительность имеют свои собственные пути прохождения

в центральную нервную систему. По толстым нервным волокнам типа *A* и *B* передаются быстрые, эпилептические импульсы, по тонким волокнам типа *C* – медленные, протопатические. Таким образом, нервная система получает в первую очередь информацию о прикосновении и давлении, к которой лишь во вторую очередь присоединяются болевые сигналы.

Различны и конечные стадии эпилептического и протопатического болевого ощущения. Центром эпилептической чувствительности является кора головного мозга, а протопатической – зрительные бугры. Именно в коре головного мозга рождаются смягчающие, успокаивающие боль импульсы, при отсутствии которых самое легкое болевое раздражение превращается в стойкую нестерпимую боль.

В клинике нервных болезней нам нередко приходилось наблюдать появление так называемых гиперпатических болевых участков на поверхности кожи. Малейшее прикосновение к этим участкам вызывает жестокую длительную боль. Гиперпатия отличается от обычной повышенной болевой чувствительности. Мы называем гиперпатиями чрезвычайно сложные мучительные болевые состояния, имеющие выраженный протопатический характер. Они сопровождаются тяжелыми эмоциональными переживаниями, нарушениями деятельности вегетативной нервной системы и расстройством питания тканей.

Более подробное изучение гиперпатий показало, что они возникают в результате высвобождения низших, более древних и более примитивных нервных центров из-под тормозящего и регулирующего влияния высших отделов нервной системы. Именно при гиперпатиях протопатическая чувствительность выходит из-под влияния чувствительности эпилептической.

Хотя гипотеза Гэда получила широкое распространение и до сих пор многие исследователи признают ее непогрешимость, все же неоднократно в российской и зарубежной литературе появлялись работы, опровергающие существование как «двойной боли», так и отдельной протопатической и эпилептической чувствительности. Некоторые исследователи считали и считают, что протопатическая чувствительность всецело находится в ведении зрительных бугров, а эпилептическая – коры головного мозга. Немецкий невропатолог Ферстер различает «чувство боли», которое он относит к протопатической чувствительности, и «ощущение боли», соответствующее эпилептической чувствительности Гэда.

П. К. Анохин считал, что мучительные болевые ощущения, возникающие в процессе восстановления проводимости в нерве, зависят от того, что сигналы идут сразу по всех прорастающим нервным волокнам. Центральная нервная система как бы получает залп из многоствольного ружья. А в дальнейшем, когда проводимость перерезанного нерва полностью восстанавливается, сигналы следуют по отдельным изолированным волокнам. Поэтому на первых этапах при восстановлении нерва

преобладает грубое всеобъемлющее ощущение, которое в дальнейшем становится более тонким, точным и локализованным.

К.М. Быков также отрицает существование антагонизма между двумя формами чувствительности. Он полагает, что нельзя считать правильным утверждение Гэда о том, что в нормальных условиях корковая эпилептическая чувствительность оказывает влияние на протопатическую. Необычайная пестрота изменений чувствительности связана со сложным взаимодействием нервных центров в коре головного мозга и в зрительных буграх. [3]

Ряд возражений против теории Гэда выдвинули английские исследователи Люис, Троттер и Дэвис, которые пришли к выводу, что эта теория не отвечает новым экспериментальным данным, полученные в середине XX века. Они установили, что после перерезки нерва восстановление чувствительности к прикосновению, давлению, теплу, холоду и боли происходит одновременно. Но в период восстановления, вновь образующиеся нервные волокна, обладают повышенной проводимостью и легко раздражаются при изменении химического состава и биологических свойств окружающей их тканевой жидкости.

На Лондонском симпозиуме 1959 года, посвященном нервным механизмам боли и зуда, английский ученый Уиттеридж сказал, что он хотел бы, чтобы термины «протопатическая» и «эпилептическая», чувствительность были бы на несколько лет забыты.

И все же, учитывая огромное физиологическое значение боли для всей жизнедеятельности человека и животных, трудно допустить, что в организме отсутствуют факторы, способные регулировать болевое ощущение. Природа делает все возможное, говорили в древности, чтобы деревья не упали на вершине в небо. То же происходит и в животном организме. К. М. Быков привел замечательную мысль Лавуазье: «Можно без усталости восхищаться системой общей свободы, которую природа, казалось, хотела установить во всем, что имеет отношение к живым существам. Давая им жизнь, произвольные движения, активную силу, потребности, страсти, она не запретила пользоваться ими. Она хотела, чтобы они были свободны даже до злоупотребления; но, осторожная и мудрая, она повсюду поставила регуляторы, она заставила пресыщенные следовать за наслаждением. Как только животное, возбужденное качеством или разнообразием яств, перешло положенную границу, появляется несварение, которое одновременно является предохранением и лекарством: очищение, которое оно производит, отвращение, которое оно сменяет, восстанавливает вскоре нормальное состояние животного». [4]

На каждом шагу мы встречаем подтверждение этой мысли. Наряду с симпатической нервной системой существует парасимпатическая, наряду с надпочечниками и щитовидной железой, это достаточно сложный гипоталамо-гипофизарный комплекс, непосредственно регулирующий их деятельность.

Если при некоторых сильных воздействиях на организм (ранения, ожоги, охлаждения, инфекции) передняя доля гипофиза усиленно выделяет стимулирующий деятельность коры надпочечников адренкортикотропный гормон и в кровь начинают поступать кортикостероиды (гормоны различных слоев коркового слоя надпочечников), тотчас же в систему физиологических регуляций вовлекаются силы, подавляющие деятельность гипофиза. Возбуждаются определенные отделы головного и спинного мозга, перестраивается деятельность вегетативной нервной системы и эндокринного аппарата. Все это приводит к уменьшению секреции адренкортикотропного гормона и тем самым к ослаблению выделения кортикостероидов. В свою очередь снижение уровня кортикостероидов в крови приводит к усилению активности гипофиза и возникновению новой цепной реакции, заново повторяющей круг описанных выше физиологических взаимодействий.

Когда болевое раздражение стимулирует деятельность симпатического отдела вегетативной нервной системы и в крови резко повышается содержание адреналина, норадреналина и других химических веществ, вызывающих выраженные симпатические реакции, то в действие вступает парасимпатический отдел, ослабляющий и иногда вообще уничтожающий проявления высокого симпатического тонуса. На какой-то стадии в крови наряду с адреналином обнаруживаются большие количества парасимпатического медиатора – ацетилхолина, наряду с норадреналином – гистамин и серотонин.

Во всех тканях организма можно обнаружить не только ацетилхолин, но и расщепляющий его фермент - холинэстеразу; гистамин связан в единый комплекс с ферментом диаминооксидазой, адреналин - с фенолоксидазой, в присутствии которых эти вещества разрушаются и теряют свою активность. Фермент каталаза, регулирующий тканевое дыхание, тормозится антикаталазой. Возбуждение вызывает торможение, активность – покой.

В своеобразных взаимоотношениях находятся окончания тройничного и обонятельного нервов в слизистой оболочке носа. Слезотечение, кашель, чихание, вызванные химическим раздражением тройничного нерва, почти мгновенно прекращаются, если понюхать корочку хлеба, т. е. вызвать возбуждение обонятельных рецепторов. [5]

Вся жизнь в этом единстве противоположностей!

И ничего нет удивительного в том, что наряду с грубой, примитивной протопатической сигнализацией, возникшей много лет назад на первых ступенях существования живых организмов, развивалась в процессе эволюции вторичная, более тонкая, регулирующая и смягчающая система эпикритической чувствительности. Как бы ни было едино и целостно болевое ощущение, все же оно складывается из отдельных связанных между собой компонентов. Не исключено, что эпикритический и протопатический виды чувствительности и представляют две грани единого болевого комплекса.

Ведь из различных отделов, имеющих далеко не одинаковую физиологическую значимость, состоит единый нервный аппарат, из разных органов формируются единые системы пищеварения и кровообращения. Все это говорит скорее в пользу теории Гэда, чем против нее. Но наука накопила много новых фактов, не укладывающиеся в старые концепции. Возможно, что и теория Гэда в чем-то устарела, и в чем-то требует пересмотра. Такова судьба всех научных открытий. На одном этапе они кажутся революционными, точными, не вызывающими сомнений. Но приходят новые исследователи с более тонкими методами научного анализа, поновому освещают нередко давно известные факты – и все, что казалось столь ясным, обоснованным и доказанным, отходит в историю науки, уступая место совершенно неожиданным откровениям, непредвиденным толкованиям и выводам.

Но мы не будем преждевременно сдавать в архив науки теорию Гэда. Она имеет как своих сторонников, так и противников. Будущее покажет, сохранится ли здоровое ядро этой теории, господствовавшей много лет в наших представлениях о формировании боли, или на смену ей придут истины более веские и обоснованные.

Компоненты болевого синдрома

Уже давно отзвучали споры между представителями корковой и подкорковой теорий боли. Огромный экспериментальный и теоретический материал, накопленный в лабораториях и клиниках, показал, что каждая теория содержит как правильные, так и неправильные положения. Конечно болевое ощущение формируется как в коре, так и в подкорковых образованиях головного мозга. Но различные мозговые структуры вносят свой вклад, включая соответственные тоны и обертоны в сумму раздражений, ощущений, эмоций, физиологических, физико-химических и патологических процессов, из которых складывается комплексное чувство боли.

Многие исследователи шли разными путями к решению вопроса о формировании болевого ощущения в различных участках мозга. Одни использовали метод электрического раздражения отдельных ансамблей нервных клеток, другие действовали на них химическими веществами. Третьи разрушали нервные структуры, четвертые предпочитали электроэнцефалографические записи, пятые вводили в организм определенные фармакологические препараты и на фоне их действия изучали болевое поведение. В клиниках проведены бесчисленные эксперименты на животных - крысах, кроликах, собаках, обезьянах, выполнены исследования на людях, изучены и описаны болевые синдромы. Шагом вперед явилось применение метода изучения болевых реакций, разработанного на кафедре психофизиологии Парижского университета в середине XX века. Наибольший интерес представляли опыты, в которых сочетались физиологические, электроэнцефалографические, биохимические, неврологические, гистохимические и гистологические исследования.

Ученым уже давно известно, что и в эксперименте, и в клинике широко применяется метод отведения электрических потенциалов от различных отделов головного мозга. При помощи специальной аппаратуры удается зарегистрировать электрические токи, возникающие в мозге. Запись этих токов – электроэнцефалограмма – представляет сложную кривую, отражающую электрическую активность огромного числа нервных клеток. На ней можно выделить волны различной величины, частоты и формы. Чаще всего это так называемый альфа-ритм (8 -13 колебаний в секунду), который можно обнаружить в коре и подкорковых образованиях мозга. При различных воздействиях на организм, альфа-ритм ослабевает и величина ритмичных колебаний уменьшается. Это явление называется реакцией активации пробуждения, десинхронизации. Оно наблюдается также при болевых раздражениях и наиболее выражено по нисходящему ряду в теменных, затылочных, височных и лобных долях мозга. Однако реакция пробуждения не специфична для боли, и ее нельзя считать объективным проявлением чувства боли. Аналогичная картина возникает при зрительных, слуховых, температурных и даже тактильных раздражениях.

Развитие техники и электроники значительно расширило возможности электроэнцефалографического исследования деятельности головного и спинного мозга. Этому в немалой степени способствовало внедрение в практику физиологического и даже клинического эксперимента – метода вживления электродов в различные отделы центральной нервной системы. Почти в любой физиологической лаборатории удается без особого труда записать электрическую активность зрительных бугров, подбугорья, ретикулярной формации, гиппокампа, миндалин и других отделов головного мозга.

При незначительной боли, вызванной слабым током, когда животное настораживается, иногда делает прыжок, и очень редко убегает, никаких особых изменений в электроэнцефалограмме отметить не удастся. Но сильная боль, сопровождающаяся прыжком, бегством, криком и попыткой укусить или сорвать электрод, вызывает значительное изменение электрической активности в разных отделах головного мозга. Особенно отчетливо оно выражено в гиппокампе, где регистрируются токи высокой амплитуды, с ритмом 6 - 7 колебаний в секунду. Изменение электрической активности гиппокампа длится обычно 8 – 14 секунд и постепенно затухает. Одновременно в коре головного мозга и ретикулярной формации развивается типичная реакция пробуждения. Однако, ни в том, ни в другом отделе мозга не удается обнаружить какие-либо специфические для боли сдвиги. [6]

Применение болеутоляющих веществ (морфин, бупренорфин, буторфанол, кодеин, тебан, производные салициловой кислоты) в сочетании с болевым раздражением изменяет течение физиологических реакций и характер электроэнцефалограммы. Под влиянием морфина исчезают два компонента болевой реакции: у крыс – крик и попытка

укусить электроды. При этом, в гиппокампе отсутствуют характерные изменения электрической активности.

У крыс с разрушенной ретикулярной формацией исчезают другие компоненты болевой поведения – настороженность, прыжок, бегство. Выключение миндалевидного ядра напоминает, действие морфина. Удаление передней части зрительных бугров и коры лобных долей мозга снимает конечную реакцию животного – попытку укусить или сорвать электроды.

Участники симпозиума по проблеме боли в Париже весной 1967 года стремились подытожить представления о формировании болевой ощущения в головном мозге. Было заслушано и обсуждено много докладов, высказано немало интересных мыслей, сделано не меньшее число различных предположений. Можно считать установленным, что ретикулярная формация регулирует и контролирует более примитивные, вызванные болевым раздражением реакции настораживания, прыжка и бегства. Возбуждение ретикулярной активирующей системы вовлекает в процесс другие граничащие с нею отделы мозга. Зрительные бугры, в частности их медиальные (внутренние) ядра, образуют центр более сложных эмоциональных, аффективных реакций. Переднее ядро таламуса передает информацию, поступающую с периферии в кору головного мозга, где происходит осознание боли, и вступают в действие сложные механизмы приспособительных функций. В коре происходят отбор и оценка поступающих импульсов, здесь формируется целенаправленное болевое поведение, задача которого – перестроить функции организма в условиях неотвратимого болевого ощущения.

Разрушение некоторых отделов зрительных бугров резко усиливает реакцию на боль. Даже слабое болевое раздражение у крысы сопровождается криком и стремлением укусить или сорвать электроды. В некоторых случаях животное приходит в состояние настоящего бешенства. Это подтверждает уже неоднократно высказывавшееся предположение, что зрительные бугры располагают тормозными системами, смягчающими болевое ощущение. Выключение этих систем резко усиливает эмоциональные проявления боли.

В семидесятых годах прошлого века, группа исследователей, среди которых следует назвать известного американского физиолога Лима и французских ученых Альбе-Фессар, Кротамера и Делаккура, глубоко изучавших вопрос о мозговых системах, смягчающих (демпфирующих) болевые ощущения. На Парижском симпозиуме по проблеме боли о их работах говорил в своем докладе французский невропатолог Гарсен, а на симпозиуме по боли, который проходил в рамках XXIV Международного физиологического конгресса в Вашингтоне – уже сами авторы этих интересных исследований.

В эволюционном развитии мозга от низших форм живых существ к высшим, возникла необходимость как-то заглушать или ослаблять сигналы о

сверхсильных импульсах, поступающих в центральную нервную систему. В некоторых случаях необходимо было приостановить поток сигналов, в некоторых – изменить их характер (модальность). Это привело к возникновению в центральной нервной системе нисходящей (эфферентной, от центра к периферии) импульсации, оказывающей свое влияние на глубоколежащие мозговые образования или на периферические нервные пути. В своих статьях и докладах Альбе-Фессар рисует сложные пути нисходящих или, как она их называет, тормозных болевых систем. Они состоят из определенных участков коры головного мозга (чувствительных, двигательных, теменных, отчасти лобных) и некоторых подкорковых образований, в первую очередь, так называемого хвостатого ядра. Раздражение определенных участков хвостатого ядра электрическим током подавляет неприятный, тягостный характер импульсов, поступающих в мозг. Американские хирурги Эрвин, Браун и Марк использовали это наблюдение в клинической практике. Им удавалось облегчать тяжелые боли, раздражая хвостатое ядро через вживленные электроды. [7]

Существование смягчающих боль систем в головном мозге во многих отношениях соответствует современным представлениям о формировании болевого ощущения. Если вспомнить теорию Гэда о протопатической и эпикритической чувствительности, о способности коры головного мозга переводить болевые ощущения в «подболевые», то и представление о нисходящих «противоболевых» системах как бы воплощается в плоть и кровь.

Альбе-Фессар, а за ней и Гарсен высказывали мысль, что теоретически боль можно снимать, раздражая нисходящие системы мозга, но рассматривают эту возможность как «несбыточную мечту». Развитие современной нейрохирургии и хирургии боли не оставляет сомнений, что рано или поздно подобные операции найдут широкое применение в клинической практике.

Кора лобных долей мозга принимает участие в поведении, наиболее выгодном для организма в условиях болевого раздражения. Именно в коре лобных долей происходит превращение боли в страдание. Как здесь не вспомнить парадоксальные результаты лоботомии, когда больные продолжали испытывать боль, но не страдали от нее!

Однако в коре происходит не только формирование чувства боли и выработка наиболее выгодных, при данной ситуации актов поведения. В ней имеются также механизмы, облегчающие и подавляющие боль. Здесь расположены центры эпикритической чувствительности и осуществляются регулирующие влияния на ретикулярную формацию.

Важнейшую роль в формировании болевого ощущения играют процессы возбуждения и торможения, протекающие в различных отделах головного мозга. Особенное значение веют они, как показали классического исследования школы И. П. Павлова, для деятельности коры головного мозга. Сочетание и взаимодействие возбуждательного и

тормозного процессов позволяют животному ориентироваться в различных сложных положениях и разбираться в поступающих из внешнего мира разнообразных раздражениях.

В борьбе организма с болевым ощущением торможение играет чрезвычайно важную, если не решающую роль. «Клетки больших полушарий, - писал И. П. Павлов, - в высшей степени чувствительны к малейшим колебаниям внешней среды и должны быть тщательно оберегаемы от перенапряжения, чтобы не дойти до органического разрушения. Таким ограничительным средством для клеток больших полушарий и является торможение». [8]

Торможение дает клеткам мозга необходимый им отдых, способствует восстановлению функций. Если раздражитель очень силен и превышает предел выносливости нервных клеток, он может привести их к истощению и даже гибели. Эта угроза предотвращается своевременным развитием торможения, которое как бы ограждает нервные клетки от очень сильных воздействий, падающих на них из внешней или внутренней среды.

Особый интерес представляет в этом отношении так называемое запредельное, охранительное торможение, которое развивается при действии на организм чрезмерных раздражителей, даже условных. Такие воздействия, как болезнь, перенапряжение, физическая боль, угрозы, психические потрясения и т.д., могут вызвать запредельное торможение, в особенности, если они действуют продолжительное время.

При запредельном торможении нарушается правило зависимости эффекта от величины и интенсивности раздражителя и сильные раздражители начинают действовать слабее умеренных. Это объясняется тем, что нервные клетки защищаются от истощения и разрушения при помощи широко распространяющегося процесса торможения. Повседневная жизнь дает немало примеров стойкого запредельного торможения. Все мы из личного опыта знаем, какую острую, нестерпимую боль вызывают сравнительно небольшие нарушения целостности тканей и как спокойно переносятся подчас чрезмерно сильные болевые раздражения.

Торможение играет в этих случаях не только роль защитного фактора организма, но и своеобразного терапевтического средства.

Таковы отдельные этапы формирования единого, комплексного болевого ощущения, которое заставляет нас страдать, требовать помощи, иногда плакать. С большей или меньшей вероятностью мы, можно сказать, подошли к пониманию его механизмов. Но анализ не будет полным, если мы пройдем мимо важнейшего отдела нервной системы – вегетативного, который не только выполняет приказы, поступающие из ее высших отделов, но и сам в значительной мере определяет состояние механизмов, регулирующих всю жизнедеятельность организма.

Вегетативная нервная система с ее центральными и периферическими образованиями – гуморальными и гормональными составными частями – принимает самое энергичное участие во всех болевых процессах, организуя не только цепь болевых

реакций, но и определяя характер самого болевого ощущения.

В мозге, как мы уже знаем, существуют сложные вегетативные системы, которые приходят в деятельное состояние под влиянием медиаторов – ацетилхолина, адреналина или серотонина. Они-то и получили название холинергических, адренергических и серотонинергических структур. От их состояния, в немалой степени, зависит формирование болевого ощущения. Введение в организм эзерина – вещества, подавляющего фермент холинэстеразу и тем самым усиливающего действие ацетилхолина, изменяет в опытах на крысах соотношение компонентов внутри болевого синдрома. Реакция бегства становится слабее, реакция крика и кусания электродов усиливается. Болевое возбуждение обостряется. Оно длится дольше, чем обычно. Противоположное действие отмечается при введении холинолитического препарата – атропина. Стремление к бегству усиливается, но крик и кусание электродов ослабевают.

Однако, немецкий ученый Герц, используя другие холинергические препараты – ареколин, треморин, пришел к выводу, что они ослабляют болевое ощущение и одновременно подавляют условнорефлекторную деятельность крыс, т. е. действуют через высшие отделы головного мозга. Однако, французский ученый Шарпантье считал, что холинергические вещества осуществляют свое действие, возбуждая гиппокамп, а адренергические – ретикулярную формацию.

Советский фармаколог П. П. Денисенко также установил, что холин- и адренергические элементы лимбической системы, ретикулярной формации среднего мозга и подбугорья играют важную роль в осуществлении болевых реакций, причем, ведущее значение имеют холинергические структуры. Ему удавалось во много раз усилить обезболивающее действие морфина, вводя его одновременно с холинергическими препаратами. Однако следует признать, что вопрос о взаимоотношении холин- и адренергических систем в мозге, при формировании солевого ощущения, далеко еще не решен. Возможно, что у разных видов животных, а тем более у человека, роль их различна. [9]

Еще менее ясен вопрос об участии серотонина в возникновении болевого ощущения. При полном освобождении головного мозга от серотонина или, напротив, при значительном увеличении его содержания в ткани мозга (и то и другое легко осуществить с помощью определенных фармакологических препаратов) порог болевого ощущения резко изменяется, но подчас в одну и ту же сторону. По всей вероятности, серотонин в первую очередь контролирует эмоциональные реакции, обусловленные болью, и в гораздо меньшей степени затрагивает поведение животного, например реакцию кусания электродов.

Таким образом, можно предположить, что в центральной нервной системе существуют два этапа или, как говорят физиологи, два уровня, объединяющие болевые раздражения и превращающие

их в чувство боли. На первом формируется состояние общей настороженности животного. Это происходит в ретикулярной формации и осуществляется ее адренергическими элементами. Здесь начало простых неспецифических ответов на боль, выражающихся в прыжках и бегстве. Возбуждение ретикулярной формации активизирует кору головного мозга и вызывает в ней феномен пробуждения, т. е. подавление альфа-ритма.

На втором этапе, в лимбической системе (гиппокамп, миндалевидное ядро) и в зрительных буграх, развиваются специфические болевые реакции. Это ведет к возникновению эмоциональных состояний. С этим уровнем у крысы связаны реакции крика и кусания электродов. Здесь действует холинергическая система, центром которой является гиппокамп. В нее же входят некоторые участки зрительных бугров, но уже не возбуждающие, а тормозящие болевое ощущение.

Оба болевых уровня находятся под неослабным контролем коры головного мозга. Искусственное разрушение коры полностью снимает осмысленную реакцию, наблюдающуюся при болевом раздражении, попытку укунуть электроды, но не подавляет крика. Крик – прерогатива подкорки!

У человека кора превращает чувство боли в страдание, облекая болевой рефлекс, в психическую оболочку. Переход боли в страдание необязателен, но если он наступил, вся регуляция функций может оказаться под угрозой. Информация, поступающая в высшие отделы мозга, становится неточной в одних случаях и избыточной в других. Хаотическое, пароксизмальное вмешательство высших нервных центров в физиологические процессы приводит к дезорганизации гомеостатических (приспособительных) механизмов, к возникновению невротических состояний. И тогда цепь болевых реакций превращается из боли в болезнь.

На основании изложенного, как в любом математическом расчете, можно подвести некоторые итоги и подсчитать суммы «прибылей и убытков». Формирование болевого ощущения – сложный, многозвеньевой процесс, охватывающий ряд анатомических и физиологических систем. Чувство боли возникает в результате системной деятельности нервной системы, т. е. вовлечения в действие самых различных ее формаций, разнородных рецепторов, нейронов, секреторных клеток, периферических и центральных проводящих путей, различных как по строению, так и по особенностям реагирования и химической передачи возбуждения. Функциональная система, реализующая болевое ощущение, включает болевые и противоболевые механизмы, обостряющие и смягчающие боль настроечные компоненты, пусковые и выключающие элементы. Как и всякая функциональная система, болевая система «является конкретным физиологическим аппаратом, благодаря которому осуществляются саморегуляция и гомеостаз». [10]

Все эти факты и обобщения необходимо учитывать в борьбе с болью. Разумеется, не каждый лабораторный или клинический эксперимент может

быть использован в медицинской практике. Но некоторые выводы из теоретических положений должны быть учтены и теоретиками, и врачами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Буланкин И.Н. Основоположник отечественной биохимии Александр Яковлевич Данилевский: научное издание, Харьков. Харьковское Книжно-Газ. изд-во, 1953. – 36 с.
2. Грачёв В.И., Маринкин И.О., Суслонova Н.В. Болевое ощущение и его периферические механизмы / Praha, Czech Republic. Scientific discussion, vol. 1, No 30, (2019), s. 3 – 18.
3. Вейн А.М., Авруцкий М.Я. Боль и обезболивание. – М.: Медицина, 1977. – 227 с.
4. Быков К.М. Кора головного мозга и внутренние органы. Москва; Ленинград: Медгиз, 1947. – 287 с.
5. Грачёв В.И., Байер Е.А., Пушкина Т.А. Боль, как одно из чувств животного организма. / Budapest, Hungary. The scientific heritage, vol. 2, No 34/2019, s. 56 – 63.
6. Грачёв В.И., Маринкин И.О., Суслонova Н.В. Механизмы болевого ощущения центральной нервной системы. / Oslo, Norway. Norwegian Journal of development of the International Science, vol. 1, No 30/ 2019, s. 10 – 32.
7. Звартау Э.Э. Болевой синдром. – Л., Медицина, 1990. – 333 с.
8. Павлов И.П. Физиология и патология высшей нервной деятельности. Полн.собр.соч., т.III, вып.2, Изд-во АН СССР, 1951, стр. 392.
9. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Механизмы возникновения острой боли и хронических болевых синдромов // Materia Medica, 1997. – С 5 – 21.
10. Анохин П.К. Функциональная система как методологический принцип биохимического и физиологического исследования. Материалы научн. конф. «Системная организация физиологических функций», 1968. - С 5.

ADEQUATE SELECTION OF COGNITIVE DYSFUNCTION THERAPY IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

Dubivska S.

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Emergency Medicine, anesthesiology and intensive care Kharkov National Medical University

Grigorov Yu.

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor Department of Surgery No. 1 Kharkov National Medical University

Baranova N.

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor Department of Emergency Medicine, anesthesiology and intensive care Kharkov National Medical University

Abstract

The aim of the study is to formulate the tactics of assigning adequate neuroprotective therapy to patients with postoperative cognitive dysfunctions on the basis of subtracting the indicator of the total cognitive deficiency.

To achieve this goal, we conducted a study of cognitive function in patients of different age groups: young age, middle age, elderly age with acute surgical pathology before surgery and at 1, 7, 30 days after surgery compared with preoperative data. Methods of research. The study of the cognitive sphere: scale MMSE, test drawing hours, test "10 words", battery tests for frontal dysfunction, method Schulte. The indicator of the total cognitive deficiency was calculated.

The results of the study of cognitive function made it possible to formulate a scheme for the use of citicoline and cytoflavin in a complex of therapeutic programs. In each age group, on the seventh day of the study, there were patients with different dynamics of cognitive function recovery for the preoperative period. This allowed us to develop and propose a formula for calculating the total cognitive deficit, which makes it possible to formulate appropriate tactics for managing patients in the subsequent period in each specific case. We determine the values of the percentage deviations of each study result from the norm and the indicator of the total cognitive deficit by the sum of the values of the percentage deviation from the norm of the results of the study of cognitive impairment.

Keywords: cognitive function, neurology, anesthesiology.

Introduction. Postoperative cognitive dysfunction is a cognitive disorder that develops in the early and persists in the late postoperative period, is clinically manifested in the form of memory impairment, difficulty concentrating and disturbances in other higher functions of the cerebral cortex [1].

In clinical studies, it was found that when using general anesthesia, there are changes in brain perfusion,

intracranial hypertension, and other disorders, as a result of the use of drugs for anesthesia. Such effects can cause further occurrence of various and varying degrees of disorders of higher brain function. So, in the early postoperative period, cognitive dysfunction is determined in approximately 30% of surgical interventions that are performed using general anesthesia, and

continues to be observed for three months in 10% of patients [2-10].

Perhaps the occurrence of central nervous system disorders in the postoperative period in the form of: psychopathological and psychotic reactions, delirium, convulsive syndrome, postoperative cognitive dysfunction, disturbances in the sleep and wake cycle, impaired coordination, the occurrence of acute cerebrovascular accident, acute sensorineural hearing loss, spastic paraplegia, etc. The degree and severity of pathological changes on the part of the central nervous system depends on the type of anesthesia, somatic state and neurological status of the patient in the preoperative period, patient age and other factors. In the vast majority of cases, against the background of general inhibition of the functions of the central nervous system, a decrease in memory, attention, and reactivity is observed to varying degrees, and coordination function disorders occur. Among these disorders, cognitive changes can be immediately identified in the course of the study of mental status, characterized by general appearance and behavior, orientation, attention and concentration, emotional state, thinking and cognitive processes (memory, the possibility of logical judgment, speech, perception, praxis and executive functions) [6-8].

In general, cognitive dysfunction is associated with integrative activity of the brain. The subtlest and important functions and the main thing that help to carry out rational awareness of the world, to understand as cognitive functions [2].

It is of great importance in considering this topic to take into account the main theories of the effects of anesthesia. Knowledge is an important issue in the theory of mechanisms in the development and improvement of general anesthesia schemes, the determination of doses and ratios of drugs to achieve a minimal toxic effect. This is also achieved by gaining knowledge on the effects of general anesthesia, taking into account cellular-molecular mechanisms. Based on this, the authors developed a biochemical theory [11].

In the pathogenesis of the occurrence of cognitive dysfunction, in the postoperative period, the main factors of general anesthesia are distinguished: metabolic, hemorheological, hypoxic, toxic. Therefore, the study of the etiopathogenetic mechanisms of cognitive dysfunction that arise as a result of general anesthesia will further help develop adequate methods for the prevention of this pathology and is an urgent task of modern anesthesiology and neurology.

The aim of this study is to formulate further tactics for prescribing adequate neuroprotective therapy to patients with postoperative cognitive dysfunctions based on subtracting the indicator of general cognitive deficit.

The study was conducted in various surgical departments on the basis of the Kharkiv City Clinical Hospital for Emergency and Emergency Medicine. prof. A.I. Meshchaninov. Surgery was performed under conditions of general multicomponent anesthesia with mechanical ventilation using propofol and fentanyl, thiopental sodium and fentanyl.

To achieve this goal, we conducted a study of the cognitive sphere in patients of different age groups:

young, middle-aged, elderly with acute surgical pathology before surgery and on days 1, 7, 30 after surgery compared with data from the preoperative period.

Research Methods. Standard clinical and laboratory. Cognitive research: MMSE scale, clock drawing test, "10 words" test, battery of tests for frontal dysfunction, Schulte's method. Patients were familiarized with data on their disease, the volume of surgical intervention, and possible complications. The indicator of total cognitive deficit was calculated.

The results of the study.

In the preoperative period, the same values were observed in the group of young and middle-aged patients. According to MMSE, the indicator is below the norm by 9.0%, the clock drawing test indicators are within normal limits, according to the FAB scale, the indicators are lower by 5.5%, according to A.R. Luria, the patient data were lower by 15.0%, studies using the Schulte method were within normal limits. In the preoperative period, in the group of elderly patients MMSE, the indicator is 23.3% lower than the norm, the clock drawing test indicators are lower by 10.0%, the FAB scale is lower by 16.6%, according to A.R. Luria, the patient data were lower by 40.0%, studies using the Schulte method were 16.6% lower than normal.

Further study of cognitive function on the 1st, 7th and 30th days after the operation allowed us to develop and formulate a scheme for using citicoline and cytoflavin in the complex of treatment programs. Utility Model Patent No. 89336 "Method for Correction of Postoperative Cognitive Dysfunctions", authors: Khizhnyak AA, Dubovskaya SS, Bausov EA and others (2014) [12].

An analysis of the results of the studies obtained at different stages allowed us to draw the appropriate conclusions. In each age group, on the seventh day of the study, there were patients with a restored state of cognitive function to the values of the preoperative period. Some patients experienced minor changes in indicators compared with the preoperative period. As well as some patients with observed deterioration in cognitive function. Based on the results of our research, we developed and proposed for use a formula for calculating the total cognitive deficit, which makes it possible to formulate appropriate tactics for managing these patients in the subsequent period in each case.

We obtained the Patent of Ukraine for invention No. 113265 "Method for neuroprotective therapy of postoperative cognitive dysfunctions", authors Dubovskaya SS, Khizhnyak AA, Bitchuk ND and others (2016). The essence of the method is the appointment of a treatment regimen based on the diagnosis of the degree and structure of cognitive dysfunction to analyze the results on the 7th day after the operation. We determine the percentage deviations of each result of the norm study and the indicator of general cognitive deficit by the sum of the percentage deviations from the norm of the results of the study of cognitive impairment. If the indicator of total cognitive deficit is 20% or more, therapy is corrected by continued administration or administration of citicolines [13].

In the course of the study, we noted that in 41% of patients in the group of young and middle-aged patients

on day 7, according to MMSE, the indicator is below normal by 10%. The clock drawing test indicators are within normal limits. According to the FAB scale, patients have a deficit of 11%. By the method of A.R. Luria, patient data were 10% lower and studies using the Schulte method were 17% lower than normal. We calculate the indicator: General Cognitive Deficiency (ZKD). $ZKD = 10\% + 0\% + 11\% + 10\% + 17\% / 5 = 9.6\%$. Further treatment of cognitive dysfunction is not recommended.

In 34% of patients in the young and middle age group, on the 7th day, according to MMSE, the indicator is below the norm by 20%. The test drawing hours are 10% lower than normal. According to the FAB scale, patients have a deficit of 22% of the norm. By the method of A.R. Luria, the patient data were lower by 40%, and with the Schulte study, they were 29% lower than normal. $OKD = 20\% + 10\% + 22\% + 40\% + 29\% / 5 = 24.2\%$. Assigned further treatment using cytokolin according to the scheme.

In 28% of elderly patients on the 7th day, according to MMSE, the indicator is below the norm by 40%. The clock test test performance is below normal by 30%. According to the FAB scale, patients have a deficit of 22% of the norm. By the method of A.R. Luria, the patient data were 60% lower than normal, and studies using the Schulte method were 44% lower than normal. $OKD = 40\% + 30\% + 22\% + 60\% + 44\% / 5 = 39.2\%$. Assigned further treatment using cytokolin according to the scheme.

In 54% of elderly patients on day 7, according to MMSE, the indicator is below normal by 20%. The test drawing hours are 10% lower than normal. According to the FAB scale, patients had a deficit of 22%. By the method of A.R. Luria, the patient data were lower by 30% from the norm, and with the Schulte study, they were 29% lower than the norm. $OKD = 20\% + 10\% + 22\% + 30\% + 29\% / 5 = 22.2\%$. Assigned further treatment using cytokolin according to the scheme.

Findings. Analysis of the research results at different stages allowed us to draw the appropriate conclusions. The obtained results of the study of cognitive function on the 1st, 7th and 30th days after the operation made it possible to formulate a scheme for using citicoline and cytoflavin in the complex of treatment programs. In each age group on the seventh day of the study, there were patients with different dynamics of cognitive recovery compared to the preoperative period. This made it possible to develop and propose the use of a formula for calculating the total cognitive deficit, which makes it possible to formulate appropriate tactics for managing patients in the subsequent period in each case.

REFERENCES:

1. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly / H. Abildstrom, I.S. Rasmussen, P. Rentown // *Acta Anesthesiol.* – 2000. - Vol. 44. - P.1246-1251.
2. Усенко Л.В., Ризк Шади Ейд, Криштафор А.А. и др. Профилактика и коррекция послеоперационных когнитивных дисфункций у больных пожилого возраста // *Международный неврологический журнал.* – 2008. – № 3 (19). – С. 99-110.
3. Усенко Л.В., Ризк Шади Ейд, Криштафор А.А. и др. Профилактика и коррекция послеоперационных когнитивных дисфункций у больных пожилого возраста // *Международный неврологический журнал.* – 2008. – № 4 (20). – С. 87-94.
4. Исаев С.В., Лихванцев В.В., Кичин В.В. Влияние периоперационных факторов и выбора метода анестезии на частоту когнитивных расстройств в послеоперационном периоде // *IX Съезд Федерации анестезиологов.* – 2004. – С. 113-114.
5. Шнайдер Н.А., Шпрах В.В., Салмина А.Б. Послеоперационная когнитивная дисфункция: профилактика, диагностика, лечение. Методическое пособие для врачей. — Красноярск: Оперативная полиграфия, 2005. — 95 с.
6. Давыдова Н.С. Возможные критерии прогноза нарушений мозгового кровообращения при анестезии // *Вестник Интенсивной Терапии* – 2004. - №5. – С.232-234.
7. Шнайдер Н.А. Новый взгляд на проблему послеоперационной когнитивной дисфункции // *Журнал острые и неотложные состояния в практике врача.* – 2006. - № 5. – С. 47-49.
8. Rasmussen L.S., Jonson T., Kuipers H.M. et al. Does anesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients // *Acta Anesth. Scand.* 2003. - V.47. - No.9. - P.1188-1194.
9. Newman S., Stygall J., Hirani S., Shaefi S., Maze M. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review // *Anesthesiology.* - 2007. - Vol.106 (3). - P.572-590.
10. Chen X., Zhao M., White P.F. et al. The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: a comparison of desfluran and sevofluran // *Anesth. Analg.* - 2001. - No.93. - P.1489-1494.
11. Шнайдер Н.А., Салмина А.Б. Неврологические осложнения общей анестезии. – Красноярск: КрасГМА, 2004. – 383 с.
12. Патент на корисну модель № 89336 «Спосіб корекції післяопераційних когнітивних дисфункцій». – Хижняк А.А., Дубівська С.С., Бацсов Є.О. – Дата публ. 10.04.2014, Бюл. № 7 – 2014.
13. Патент України на винахід № 113265 «Спосіб нейропротекторної терапії післяопераційних когнітивних дисфункцій». – Дубівська С.С., Хижняк А.А., Бітчук М.Д. та інші. – Дата публ. 26.12.2016, Бюл. № 24, 2016.

IMPROVEMENT OF DIAGNOSTIC-THERAPEUTIC ALGORITHM FOR ACUTE SURGICAL ABDOMINAL PATHOLOGY COMPLICATED BY INTRA-ABDOMINAL HYPERTENSION**Kolosovych A.***Postgraduate Student of the Surgery Department #2, Master of Surgery Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine,***Abstract**

Acute abdominal pathology may cause a progressive, unchecked increase of intra-abdominal pressure (IAP) up to the development of the intra-abdominal hypertension (IAH) and abdominal compartment syndrome (ACS). Were enrolled 187 patients with acute abdominal surgical pathology, clinical signs of IAH and detected raised IAP. We used new three stage treatment approach. Usage of the simplified algorithm for correction of intra-abdominal pressure has allowed a statistically significant reduction of the number of systemic complications in patients with urgent pathology of abdominal organs.

Keywords: Abdominal compartment syndrome, acute surgical pathology, intra-abdominal pressure, intra-abdominal hypertension.

INTRODUCTION

Despite intuitive comprehension of the role of increased abdominal pressure on the course of acute and chronic abdominal pathology, real understanding and scientific substantiation of the problem came only in recent years [1,4,5,8]. Progressive, unchecked increase in intra-abdominal pressure may lead to intra-abdominal hypertension (IAH) and then to the abdominal compartment syndrome (ACS), which is defined by the consensus definitions of the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome (WSACS) as a sustained intra-abdominal pressure (IAP) > 20 mmHg that is associated with new organ dysfunction/failure [6,7,16]. The WSACS has created three algorithms detailing the current state-of-the-art diagnosis and management of IAH/ACS: the IAH Assessment [16], the IAH/ACS Management, and IAH/ACS Medical Management algorithms [6,7]. Elaboration of new technical and tactical approaches to prevention and treatment of ACS in patients with acute surgical pathology of abdominal viscus is of current importance.

The first understanding of the negative pathophysiological influence of increased abdominal pressure on blood circulation and external breathing after blunt abdominal trauma became a stimulus for future evaluation of IAP in critically ill patients with other diseases [10]. Soon investigators found that ACS may complicate the course of acute pancreatitis [11,15], peritonitis [9] and acute bowel obstruction [10]. Abdominal hypertension does not obligatory lead to ACS but the tendency of its growth in surgical patients was found [13].

For successful management of IAH clear understanding of etiological factor is essential. The main idea of management is to maintain IAP \leq 15 mmHg. The rationales for choosing this level of pressure were the following considerations. First of all, at this pressure

reduction in microcirculatory blood flow occur [3] and oliguria develops [2,12]. Then, we took into account our previous experience of patients managing after hernioplasty [17]. Finally, this level was proposed in the second consensus of WSACS [6].

The aim of this study was to optimise the nonsurgical ways of abdominal decompression to prevent abdominal compartment syndrome development in patients with the acute diseases of abdominal organs that cause intra-abdominal hypertension.

MATERIALS AND METHODS

In this retrospective and prospective study, conducted in the Department of Surgery #2 of Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine), were enrolled 187 patients with acute abdominal surgical pathology, clinical signs of IAH and detected raised IAP. In the studied group, there were 117 (62.5%) males and 70 (37.4%) females. Their age varied from 21 to 85 yrs., average 46.5 ± 1.12 yrs. Depending upon the tactical approach used, patients were divided into two groups: the main one and control. Control group consisted of 85 (45.5%) patients who were treated in a standard way; mean different measures for IAP reduction were used on demand without a strict system. Case histories of these patients were analysed retrospectively. The main group included 102 (54.5%) patients to whom optimised therapeutic approach for IAP reduction and ACS prevention was used. These patients were admitted to the clinic in the order of the first aid between January 2014 and December 2016. This group was studied prospectively. Intra-abdominal pressure was measured via an open bladder catheter after 25 mL of sterile saline instillation. Adding a laser pointer and a level to the system (Figure 1) permitted its zeroing without direct physical contact with the patient's trunk.

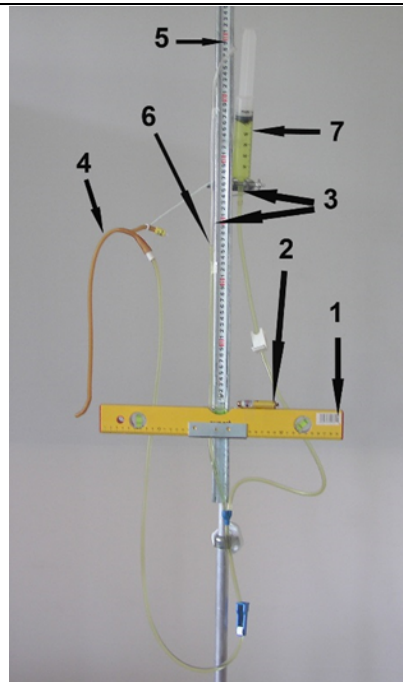


Figure 1. Modified system for IAP measurement:

1 – Level, 2 – Laser pointer, 3 – Y-tube, 4 – Foley catheter, 5 – Tape-line, 6 – Level of water, 7 – Syringe.

This was especially useful during surgery to avoid contact with the sterile surgical field. Measurements were taken before surgery, at its different stages, especially before and after abdominal wall closure, and in the intensive care unit. For diagnosis of acute abdominal pathology ultrasound, CT and endoscopy, as well as physical examination and routine laboratory studies, were used. The clinical outcome measures were: frequency of systemic and local complications, mortality and causes of death in both groups.

Statistica 8.0 (Statsoft Inc., Tulsa OK Oklahoma, USA) software was used for the data processing.

Graphical assessment of normality was supplemented by Shapiro-Wilk test [14]. Intra-abdominal pressure in patients with acute pancreatitis was presented as “mean \pm SD”. The means for two independent normally distributed groups were compared by an independent samples t-test, for two dependent groups – by dependent samples t-test. Differences between the samples were considered statistically significant when p -value < 0.05 .

RESULTS AND DISCUSSION

More than half of both groups consisted of patients with acute pancreatitis and abdominal trauma (Table 1).

Table 1

The diagnosis in the patients of both groups

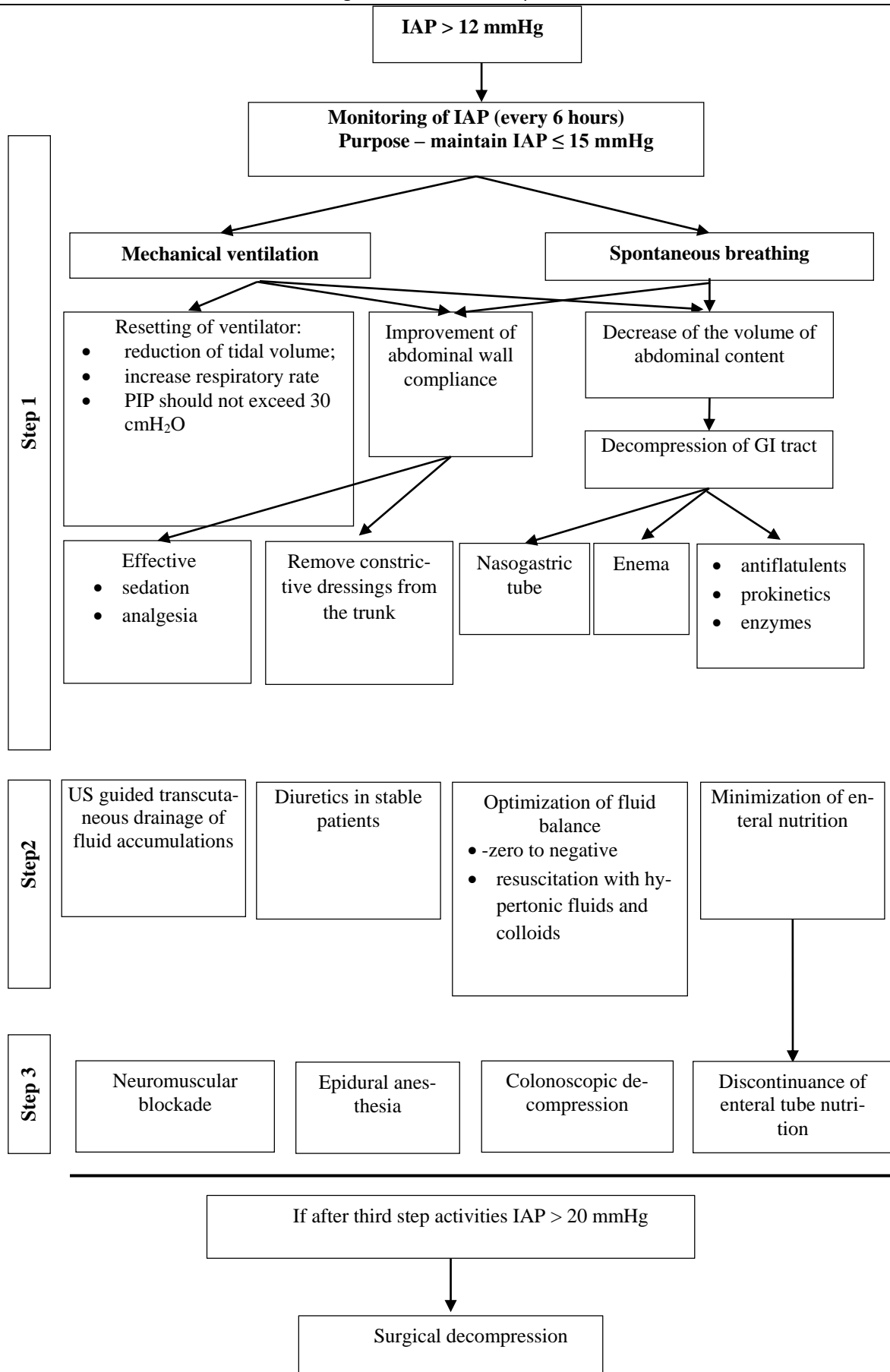
Nosology	Patients with systemic complications (n=32)				
	Study group n=102		Control group n=85		Total n=187
	n	%	n	%	n
Strangulated ventral hernia	15	14.7	13	15.3	28
Acute pancreatitis	18	18.6	17	20.0	35
Acute bowel obstruction	17	16.7	13	15.3	30
Acute appendicitis	13	12.7	9	11.6	22
Acute cholecystitis	12	11.8	10	11.8	22
Blunt abdominal trauma	19	18.6	17	20.0	36
Perforated duodenal ulcer	6	5.9	5	5.9	11
Perforated tumours	2	1.9	1	1.2	3
Total	9	28.1	23	71.9	32

Immediate surgery has been undertaken in 149 patients (79.7%). Thirty-eight patients (29.2%) were managed medically: 29 with acute pancreatitis, 9 with peritoneal adhesions. For big size and giant ventral strangulated hernias simple or mesh repair was performed, controlling intraoperatively IAP. All patients with acute appendicitis, acute cholecystitis and perforated duodenal ulcers were admitted with severe peri-

tonitis and ileus. Patients with appendicitis and cholecystitis had concomitant obesity (BMI ≥ 30 kg/m²). Surgical approach to bowel obstruction management was determined considering its aetiology. To reduce the invasiveness of the acute pancreatitis surgical treatment to the maximum, repeated drainage of abdominal fluid accumulations under ultrasound control and sequestrectomy through small incisions were performed.

A retrospective assessment of the control group patients showed that from the perspective of the current understanding of this pathology, not all possibilities of conservative treatment were used. Thus the approach to IAH management was optimised in the following way. After IAH verification, a decision about the tactics of treatment was made. First of all, it depended upon the etiological factor. Excluding strangulated hernia, the main cause of abdominal pressure rise was an increase in the volume of abdominal content (bowel paresis, accumulation of free fluid, limited liquid formations). In elderly overweight patients with a hernia, IAH developed due both to decrease in the volume of the abdominal cavity and intestine paresis. According to the international recommendations, management of IAH/ACS started beginning from medical and minimally invasive therapies (Kirkpatrick et al., 2017). Recognizing that the proposed by WSACS IAH/ACS management and IAH/ACS medical management algorithms encompass all currently known aspects of the IAH correction and treatment of ACS, we have created a slightly modified and shorter conservative treatment algorithm for our daily work. It includes therapeutic methods available to us (Figure 2).

As well as in the above-mentioned algorithms, interventions were applied in a stepwise fashion. In case of no response to a particular intervention, therapy escalated to the next step in the algorithm. The proposed algorithm consists of 3 levels of increasing complexity. The differences between our algorithm and the one proposed by the WSACS are as follows. Since many of the patients with registered IAP > 12 mmHg were on artificial ventilation of the lungs, resetting of a ventilator was introduced at the first stage. It made possible quickly normalize IAP in some patients. We shifted enema to the first step of treatment as a cheap, not time consuming but effective procedure. Antiflatulent drugs and enzymes we also added to the first step. Surgical evacuation of lesions was excluded from the third step since this is a surgical procedure. Epidural anaesthesia was introduced instead. The proposed algorithm has demonstrated convenience for routine use. The main purpose of all treatment affords was to maintain IAP \leq 15 mmHg. From the moment when bladder pressure was registered at the level of 12 mmHg or more, repeated measurements every 6 hours were started. Management of the patients on mechanical ventilation started from the regulation of ventilator's parameters – tidal volume was reduced with a proportional increase of respiratory rate.



Peak inspiratory pressure should not exceed 300 mmH₂O (22,2 mmHg). In 49 (59.8%) patients, who were on mechanical ventilation, the target pressure less than 15 mmHg was achieved after average decreases of IAP on 18.8 ± 2.6 mmHg.

Thus there was no need to move to the next stage, only monitoring of IAP was continued. In the remaining patients on mechanical ventilation, in whom this manoeuvre was not completely effective, and in all patients with spontaneous breathing efforts were undertaken to improve abdominal wall compliance – all constrictive dressings and bandages were removed from the trunk and adequate analgesia and sedation were provided. After that, the number of patients in whom IAP achieved an acceptable level increased to 24 mmHg.

Abdominal content volume decreased at this stage due to: 1) decompression of upper gastrointestinal tract with a nasogastric tube and of the colon – by enema; 2) reduction of meteorism – by antifatulents, prokinetics and enzymes. All complex of the first step measures permitted to stabilize IAP on the target level with subsequent normalization in 69 (67.6%) patients. In the case of ineffectiveness of the first stage activities, therapy was escalated to the second step which included: 1) transcutaneous drainage of fluid accumulations under ultrasound control in patients with acute pancreatitis; 2) optimization of fluid administration (zero to negative balance, utilization of hypertonic fluids and colloids, administration of diuretics in hemodynamically stable patients); 3) minimization of the tube enteral nutrition and avoidance of high concentration solutions. In 23 cases (22.5%) IAP was reduced to the safe level by drainage of fluid accumulations.

Patients who were refractory to conservative treatment had to pass to the third step. From our point of view, the most effective manoeuvre on this stage was the improvement of abdominal wall compliance. If mechanical ventilation was continued, preference was given to neuromuscular blockade, in spontaneously breathing patients – epidural anaesthesia. Enteral tube feeding was completely discontinued in all patients. We suppose that on this stage colonoscopic decompression may also be considered, although in the group we examined there were no such cases.

If, after using the entire arsenal of 3-step conservative treatment, it was not possible to achieve a reduction in IAP, on the contrary, it increased to 20 mmHg or more, there was a need for surgical decompression. Described algorithm permitted to reduce IAP and escape

surgical decompression at all patients of study group. At the same time, the need for this intervention arose in 2 patients from 18 comparison groups (11.1%) who were treated conservatively.

It is clear that the stage-by-stage approach to the management of patients with such pathology is somewhat relative. For example, correction of ventilator's settings demonstrates greater efficiency against the background of the use of neuromuscular blockade. Set of activities may vary depending on the specific surgical pathology.

Keeping in mind that it is better to prevent some complication than make heroic efforts fighting with it, surgical interventions for strangulated hernia, mean interventions that reduce the volume of the abdominal cavity, were performed with the obligatory control of IAP after the closure of fascia and skin. Our previous experience of abdominoplasty and hernia repair demonstrated that increase of IAP to the level of 15 mmHg at the end of elective surgery did not lead to any problems in postoperative period if careful monitoring of the patient's condition was held. Increase of maximum inspiration pressure by 200 mmH₂O (14,8 mmHg) and more with unchanged parameters of artificial ventilation of the lungs during the operation may indicate a significant increase in IAP and requires a mandatory check of the latter [17]. The same approach was transferred to the treatment of patients with acute surgical pathology. Dynamics of IAP reflects the effectiveness of used treatment methods.

Very indicative it was in the patients of the most frequent diagnosis – with acute pancreatitis: 18 from the study group versus 17 from the control one. At admission, I grade IAH registered in six patients of each group, II grade – in nine patients of each group and III – in three patients of the study group and two patients of the control group. At the beginning of the treatment average IAP in both groups exceeded 15 mmHg and was almost the same. A statistically significant decrease in IAP was noted in both the primary and control groups by the end of the first week. But from the third-day pressure reduction was statistically faster in patients managed in accordance with proposed algorithm and on the seventh day it was lower (13.2 ± 2.62 vs 16.0 ± 4.37 , $p = 0.025$). Abdominal pressure increase to the level of more than 20 mmHg on the second-third day of treatment was accompanied by worsening of the clinical picture, laboratory and ultrasound data in patients of the control group. (Figure 3).

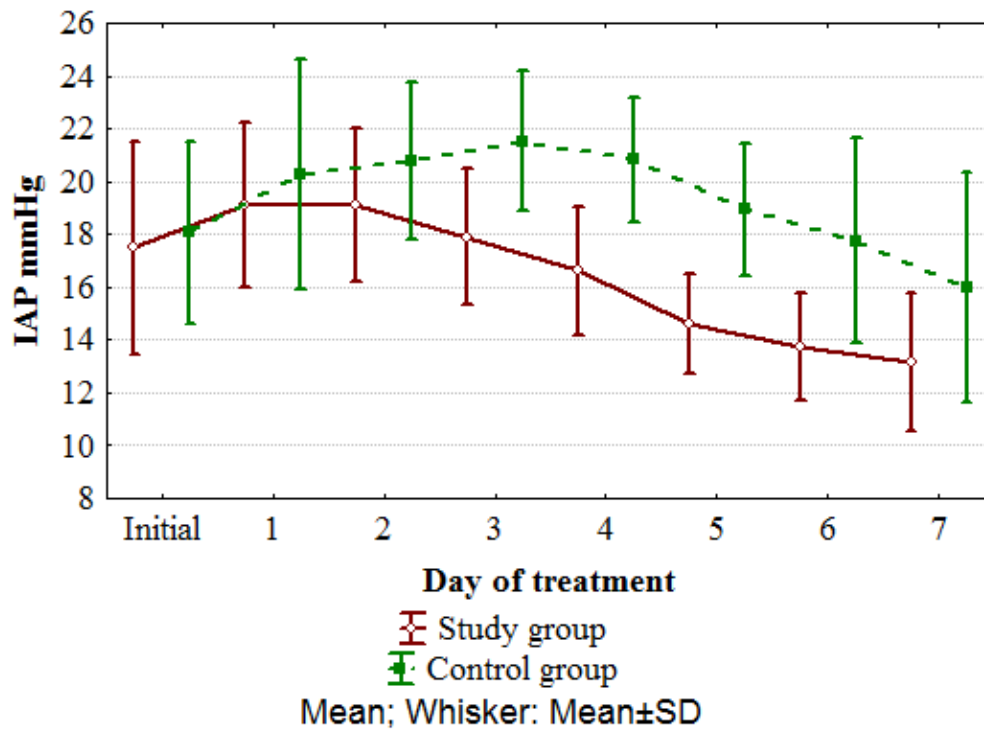


Figure 3. Dynamic of intra-abdominal pressure in patients with acute pancreatitis depending of treatment

Due to the ineffectiveness of conservative treatment, two patients in the control group underwent forced decompressive laparotomy. Uncontrolled multiple organ failure led to the death of 6 patients. By the end the seventh day the average IAP in the control group left higher 15 mmHg. The study group showed a gradual decrease of IAP during one week, and at the end of this period abdominal pressure reduced to the target level (< 15 mmHg). It is understandable that the subsequent dynamics of IAP was dependent on the severity of morphological changes in the pancreas and surrounding tissues. In six cases increase of abdominal pressure promoted transcutaneous ultrasound-guided puncture of fluid accumulations or surgery. Systematic step by step approach in accordance with described algorithm allowed avoiding uncontrolled IAP rise and the development of multiple organ failure. Normalization of intestinal function (decrease of bloating, the spontaneous passage of flatus and stool) and essential reduction of IAP were achieved in 16 (88.9%) patients from

the main group and only in 10 (58.8%) patients from the control group ($p < 0.05$). Uncontrolled multiple organ failure led to the death of one patients. The application of the proposed algorithm led to a reduction in the incidence of complications in patients with acute pancreatitis from 52.9% to 16.7% ($p=0.03$), as well as the overall mortality rate - from 35.3% to 5.6% ($p=0.03$).

The same tendency of IAP dynamic was observed in patients with other urgent abdominal pathology. Analysis of the results of management of patients with acute abdominal surgical pathology demonstrated a statistically significant difference in frequency of systemic complications – 11.8% in the study group and 54.1% in control group, $p < 0.0001$. Systemic complications (acute insufficiency of one or more systems, thromboembolic complications) arose in 12 patients from main group versus 46 patients from control group. The most unfavourable situation developed in case of fairly rapid increase of IAP (Table 2).

Table 2

Frequency of systemic complications in patients with acute surgical pathology of the abdominal cavity, accompanied by IAH/ACS

Complications	Groups of patients				Total
	Study group		Control group		
	n	%	n	%	
Acute respiratory insufficiency	6	5.9	18	21.2	24
Heart failure	4	3.9	10	11.8	14
Acute liver failure	1	0.9	1	1.1	2
Multiple organ failure	1	0.9	12	14.1	13
Thromboembolic complications	–	–	5	5.9	5
Total	12	11.8	46	54.1	58

This happened due to the accumulation of fluid inside the intestine in acute bowel obstruction, the fast formation of liquid accumulations in acute pancreatitis,

hernioplasty under tension. Detailed analysis shows that the most frequent systemic complications were

acute respiratory insufficiency, heart failure and multiple organ failure. A total of 20 patients died (10.7%). Two main group patient (1.96%), conservatively treated for acute pancreatitis and operated with blunt abdominal trauma, died from multiple organ failure. From 18 deceased control group patients (21.2%) ten died from multiple organ failure, one from acute liver insufficiency, two from heart failure and five from pulmonary embolism. The difference in mortality between groups was statistically significant ($p < 0,0001$). Among the deceased patients from control group, six were with acute pancreatitis, three were treated for bowel obstruction, four were for strangulated ventral hernia, three were for acute peritonitis and two for blunt abdominal trauma (1 – pancreatic damage and 1 – spleen rupture). Thus, overall postoperative mortality was 10.7%. Among the causes of death, the first place unconditionally took multiple organ failure – 12 cases (60.0%).

CONCLUSIONS

1. In order to find the optimal way of IAH/ACS management it is necessary clearly understand the causes of its development and underlying pathophysiological mechanisms in a particular case – this is the result of an increase of abdominal content volume or a reduction in the volume of the abdominal cavity.

2. At the first step of the correction of the IAH, it is fundamental to know whether the patient is on mechanical ventilation.

3. Usage of the proposed diagnostic-therapeutic algorithm in the complex treatment of patients with acute pathology of abdominal organs, accompanied by IAH allowed to achieve the intended goal of improving the treatment results of this category of patients by reducing the frequency of development of systemic complications from 54.1% to 11.8% ($p < 0,0001$), total mortality from 21.2% to 1.96% ($p < 0,0001$).

4. The main cause of the lethal outflow in patients of both groups with the ACS was multiple organ failure (60%).

REFERENCES:

1. Balogh Z.J., Lumsdaine W., Moore E.E., Moore F.A. Postinjury abdominal compartment syndrome: from recognition to prevention// *Lancet.* – 2014.– 384.– P. 1466–1475.
2. Cheatham M.L. Abdominal Compartment Syndrome: pathophysiology and definitions// *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* –2009.– 17.– P. 10.
3. Cheatham M.L., Safcsak K., Lerena L.E. et al. Long-term physical, mental, and functional consequences of abdominal decompression// *J Trauma.* – 2004.– 56.– P. 237–241.
4. De Waele J.J., Malbrain M.L., Kirkpatrick A.W. The abdominal compartment syndrome: evolving concepts and future directions// *Critical Care.*– 2015.– 19(1).– P. 211.
5. Hecker A., Hecker B., Hecker M. et al. Acute abdominal compartment syndrome: current diagnostic

and therapeutic options// *Langenbecks Arch Surg.*– 2015.– Oct 30.– <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26518567>.

6. Kirkpatrick A.W., Roberts D.R., De Waele J. et al. The Pediatric Guidelines Sub-Committee for the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome// *Intensive Care Medicine.*– 2013.– 39 (7).–P. 1190–1206.

7. Kirkpatrick A.W., Sugrue M., McKee J.L. et al. Update from the Abdominal Compartment Society (WSACS) on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: past, present, and future beyond Banff 2017// *Anaesthesiol Intensive Ther.*– 2017.– 49(2).– P. 83-87.

8. Malbrain M., De Waele J. Intra-abdominal Hypertension.– Cambridge: Cambridge University Press, 2013.– 470 p.

9. Muresan M., Muresan S., Brinzaniuc K. et al. How much does decompressive laparotomy reduce the mortality rate in primary abdominal compartment syndrome? A single-center prospective study on 66 patients// *eMedicineMedicine.*– 2017.– 96 (5).– e6006.

10. Papavramidis T.S., Marinis A.D., Pliakos I. et al. Abdominal compartment syndrome – Intra-abdominal hypertension: Defining, diagnosing, and managing// *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock.*– 2011.– 4 (2).– P. 279–291.

11. Park S., Lee S., Lee H.D. et al. Abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis treated with percutaneous catheter drainage// *Clinical endoscopy.*– 2014.– 47(5).– P. 469–472.

12. Richards WO, Scovill W, Shin B, Reed W. Acute renal failure associated with increased intra-abdominal pressure// *Ann Surg.*– 1983.– 197.– P. 183–187.

13. Svorcan P., Stojanovic M., Stevanovic P. et al. The influence of intraabdominal pressure on the mortality rate of patients with acute pancreatitis// *Turk. J. Med. Sci.*– 2017.– 47(3).– P. 748–753.

14. Thode H.J. Testing for normality.– Boca Raton, CRC Press, 2002.– 368 p.: <https://doi.org/10.1201/9780203910894>.

15. van Brunschot S., Schut A.J., Bouwense S.A. et al. Abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis: a systematic review// *Pancreas.*– 2014.– 43 (5).– P. 665-674.

16. Wise R., Roberts D.J, Vandervelden S. et al. Awareness and knowledge of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: results of an international survey// *Anaesthesiol Intensive Ther.*– 2015.– 47(1).– P. 14–29.

17. Теплый В.В., Колосович А.И. Диагностика и профилактика внутрибрюшной гипертензии у больных с вентральными грыжами// *Хирургия Восточная Европа.*– 2014.– 4(12).– С. 38-44.

EFFECT OF CONCENTRATION AND SCLEROSANT SOLVENT ON THE CLINICAL RESULT OF TREATMENT RETICULAR VARICOSE VEINS**Теплий В.***Doctor of Medical Sciences, Professor, surgery department nr. 2
O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine***Королева Кх.***PhD student of the surgery department nr. 2**O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine***ВПЛИВ КОНЦЕНТРАЦІЇ ТА РОЗЧИННИКА СКЛЕРОЗАНТУ НА КЛІНІЧНИЙ РЕЗУЛЬТАТ ЛІКУВАННЯ РЕТИКУЛЯРНОГО ВАРИКОЗУ****Теплий В.В.***д.мед.н, професор кафедри хірургії №2**Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна***Королева Х.О.***аспірант кафедри хірургії №2**Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна***Abstract**

For the aim to compare the results of treatment of reticular varicose veins depending on the concentration and content of sclerosing foam, 69 female patients were examined and treated. For sclerotherapy, we used 3 versions of a foamed solution of 1 ml of 0.5% polidocanol, 1 ml of 1% polidocanol and 1 ml of 1% polidocanol with the addition of 0.1 ml of 1% hyaluronic acid (10 mg/ml). We evaluated the in vitro half life of the foam, the average length of vasculature before and after treatment, the incidence of complications, the number of recurrences. Statistical data processing was performed using STATISTICA 13 and MedStat software. The data obtained indicate that the addition of viscous solvents such as hyaluronic acid increases the half-life of the foam and positively affects the clinical effect of the treatment.

Анотація

З метою порівняти результати лікування ретикулярного варикозу в залежності від концентрації та вмісту склерозуючої піни було обстежено та проліковано 69 пацієнтів жіночої статі. Для склеротерапії використовувалось 3 варіанти спіненого розчину: 1мл 0,5% полідоканолу, 1 мл 1% полідоканолу та 1 мл 1% полідоканолу з додаванням 0,1 мл 1% гіалуронової кислоти (10 мг/мл). Оцінювали час напіврозпаду піни in vitro, середню довжину судинної сітки до та після лікування, частоту виникнення ускладнень, кількість рецидивів. Статистична обробка даних була проведена за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 13 та MedStat. Отримані дані свідчать, що додавання в'язких розчинників типу гіалуронової кислоти збільшують час напіврозпаду піни і позитивно впливають на клінічний ефект лікування.

Keywords: reticular varicose veins, foam sclerotherapy, foam stability, polidocanol, hyaluronic acid**Ключові слова:** ретикулярний варикоз, пінна склеротерапія, стабільність піни, полідоканол, гіалуронова кислота**Вступ**

Поширеність розширення ретикулярних вен надзвичайно висока. Вона досягає 60% в деяких популяціях, частіше зустрічається у жінок і прогресивно збільшується з віком. Ретикулярні вени мають діаметр не більше 3-4 мм, прямі, більш блакитні, порівняно з телеангіектазіями (ТАЕ), і розташовані в підшкірній клітковині нижніх кінцівок [2]. Зазвичай вони не викликають суттєвої клінічної симптоматики, окрім косметичного невдоволення своєю зовнішністю. Проте деякі пацієнти відмічають незначний біль, свербіння в проекції ретикулярних вен, а інколи навіть судоми або відчуття важкості в нижніх кінцівках, як при інших формах хронічної венозної недостатності [10].

Основною метою лікування ретикулярного варикозу (РВ) є усунення естетичної проблеми, але воно може також запобігти прогресуванню захворювання, поліпшити місцеву венозну гемодинаміку, покращивши дренажування венозної крові від

шкіри та підшкірної клітковини, полегшити місцеві симптоми і поліпшити якість життя. В арсеналі хірургів є кілька методів, які можна використовувати для лікування РВ нижніх кінцівок, в тому числі мініфлебектомія, черезшкірна лазерна абляція, мікро-термокоагуляція, і хімічна склеротерапія. Але і досі склеротерапія залишається золотим стандартом, методом вибору для лікування малих форм варикозної хвороби [8].

Склеротерапія використовувалася для лікування варикозного розширення вен дуже давно, так ще в 1916 Linser [9] вперше застосував рідкий склерозант для лікування варикозної хвороби, але результат цього методу не був задовільним. У 1944 році Orbach [1] розробив пінну форму склерозанта шляхом струшування тетрадецилсульфата натрію. В сучасній літературі доведено, що пінні склерозанти більш ефективні, ніж їх рідкі форми [1, 6, 8].

Склеротерапія зараз широко використовується через свою простоту і невисоку вартість [2, 8]. Полягає в застосуванні внутрішньопросвітлого склерозуючого агента для запуску ендотеліального ушкодження з подальшою оклюзією цих сегментів. У хімічній склеротерапії використовуються різні хімічні агенти, які в першу чергу сприяють пошкодженню, зневодненню і руйнуванню ендотеліальних клітин, що призводить до елімінації вени [2].

У склеротерапії вибір склерозуючого агента і способу введення залежить від чинників, пов'язаних з активністю склерозанту і типом вен, що підлягають лікуванню.

Наявні в даний час склерозанти класифікуються відповідно до їх механізму дії на гіперосмолярні агенти (наприклад, гіпертонічну глюкозу і гіпертонічний сольовий розчин), детергентні агенти (наприклад, полідоканол і тетрадецилсульфат натрію) і хімічні подразники (наприклад, хромований гліцерин). Зазвичай використовуються детергентні склерозанти, включаючи тетрадецилсульфат натрію і полідоканол, клінічно використовуються для індукції ендovasкулярного фіброзу і оклюзії судин. Вони досягають цього шляхом лізису ендотеліальної вистілки судин-мішеней. Ці агенти є поверхнево активними молекулами, які впливають на клітинні мембрани. Поверхнево-активні речовини мають схожість з молекулами фосфоліпідів мембранного ліпідного шару. Адсорбуючись на клітинній мембрані, поверхнево-активні речовини порушують нормальну архітектуру ліпідного шару і руйнують ліпіди ендотеліо стінки вени і міжклітинний матрикс, що викликає ендотеліальну мацерацію і знищує судину [5, 8].

Ідеальний склерозант, який викликає венозний фіброз без будь-яких побічних ефектів, ще не розроблений. Повідомлялося про низку незначних небажаних явищ, пов'язаних зі склеротерапією, включаючи біль в місці ін'єкції, місцевий набряк, еритему, крововиливи, залишкову гіперпігментацію, гіпопігментацію, локальні некрози шкіри, рубці. Серйозні побічні ефекти, такі як біль у грудях, мінущі неврологічні порушення, анафілаксія, випадкова артеріальна пункція, тромбоз глибоких вен і легенева емболія, зустрічаються вкрай рідко при склеротерапії ретикулярних вен [10].

Полідоканол – склерозант-детергент, через його ефективність і керованість використання полідоканолу досить поширене у всьому світі. Зазвичай його змішують з різними розчинниками, такими як дистильована вода, повітря або гіпертонічна глюкоза. Однак деякі побічні ефекти можуть бути викликані цими сумішами, в тому числі некроз, плями гіперпігментації, алергічні реакції і системні розлади [1, 2, 13].

Склеротерапія розвивалася і удосконалювалася протягом декількох років. Проте, існує все ще широкий спектр методів лікування ретикулярних вен, і поки не досягнуто жодного консенсусу.

У 2003 і 2006 роках фахівці з склеротерапії зустрілися в Тегернзеє, щоб стандартизувати лікування варикозу за допомогою склеротерапії. У 2003 році було заявлено, що більш низькі концентрації

пінного склерозанту можна використовувати для лікування варикозного розширення вен замість високих концентрацій рідкого склерозанту². Потім, в 2006 році, після того, як експерти погодилися з тим, що як ефективність, так і переносимість пінної склеротерапії залежать від концентрації і об'єму, введеного в вену, вони опублікували консенсус, що пропонує певні концентрації пінного склерозанту для варикозного розширення вен різних діаметрів. Однак надійних клінічних даних, що дозволяють вибрати відповідні концентрації, як і раніше було мало [3, 4].

Проте у пінного склерозанту є багато недоліків, які в першу чергу пов'язані зі швидким руйнуванням піни. Стабільність – це характеристика склерозуючої піни, яка визначає її склерозуючу здатність. Стабільність піни залежить від багатьох факторів та методів приготування, серед таких: метод приготування піни, газ з яким змішується склерозант, в'язкості склерозанту, концентрації склерозанту та температури при якій готується піна. При цьому зазначається що в'язкість є найвпливовішим чинником стабільності піни. Тому на разі активно ведеться пошук речовини з якою можна було б змішати склерозант, підвищивши його в'язкість але при цьому щоб рідина була максимально інертною до тканин організму і не викликала додаткових небажаних ефектів. Серед таких в сучасній літературі зазначають гліцерин та гіалуронову кислоту [7, 13, 14].

Гіалуронові кислота являє собою природній лінійний глікозамінглікан, який є біорозчинним, нетоксичним, та неімуногенним. Розчиняється у воді, тому повністю сумісний з полідоканолом, при цьому виявляє високі в'язкі властивості. Широко застосовується в косметології та пластичній хірургії, дозволена для ін'єкційного введення [7].

Мета роботи – порівняти результати лікування ретикулярного варикозу в залежності від концентрації та вмісту склерозуючої піни.

Матеріали та методи

Перший етап дослідження виконувався *in vitro*, при ньому досліджувалася стабільність піни зі склерозанту. Цю властивість можна визначити вимірюючи час напіврозпаду, тобто коли половина піни знову перетворюється на рідину. Для цього використовувалось 3 варіанти розчину: 1мл 0,5% полідоканолу, 1 мл 1% полідоканолу та 1 мл 1% полідоканолу з додаванням 0,1 мл 1% гіалуронової кислоти (10 мг/мл, молекулярна маса до 250 кДа, неретикульована). Піну готували за методом Tessari [12] використовуючи трьохходовий клапан та шприци об'ємом 10 мл, при кімнатній температурі 23°C. Одразу після приготування піну перенесли в 1 мл інсуліновий шприц, вмикали секундомір та визначали протягом якого часу половина піни перетвориться на рідину, тобто в нижній частині вертикально розташованого шприца під піною з'явиться 0,5 мл рідкого склерозанту.

На другому етапі вивчався клінічний ефект вищезазначених розчинів. Було виконано проспективне рандомізоване контрольоване дослідження до якого залучено 69 пацієнтів жіночої статі.

Критеріями включення були:

1) наявність хоча б однієї ретикулярної вени довжиною щонайменше 5 см (C1 клас варикозу за CEAP класифікацією);

2) вік від 18 до 65 років;

3) не виявлений за допомогою доступних інструментальних методів дослідження зв'язок ретикулярних судин або ТАЕ з венами більш великого діаметру, який доцільно ліквідувати хірургічним шляхом;

4) письмова згода пацієнта на участь в дослідженні.

Критерії виключення:

1) наявність РВ на фоні інших форм варикозної хвороби,

2) радикальні операції з приводу варикозної хвороби в анамнезі,

3) незгода пацієнта, відсутність комплаєнсу щодо застосування компресійної терапії та її тривалості.

Метод лікування вибирали шляхом рандомізації всіх пацієнтів на три групи по 23 пацієнти за допомогою таблиці випадкових чисел, генерованій в програмі STATISTICA 13.

У першу групу увійшло 23 пацієнти, яким було виконано склерозацію РВ пінним 0,5% полідоканолом. У другу групу включено 23 пацієнти, яким було виконано склерозацію РВ пінним 1% полідоканолом. До третьої групи залучено 23 пацієнтів, котрим вводили 1% полідоканол з додаванням 1% гіалуронової кислоти (1 мл гіалуронової кислоти на 10 мл полідоканолу). Максимальний об'єм на одну пункцію складав не більше 0,5 мл, а загальний об'єм склерозуючої суміші не більше 10 мл за один сеанс. Під час процедури не застосовували жодні знеболювальні засоби. В післяпроцедурному періоді у даної групи пацієнтів компресійну терапію проводили шляхом застосування медичного компресійного трикотажу протягом перших трьох днів цілодобово з подальшим носінням компресії щоденно з ранку до вечора ще протягом 3 тижнів.

За рекомендаціями European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders для оцінки результатів лікування достатньо лише клінічної, візуальної оцінки зони втручання. Рецидивом вважали відновлення прохідності ретикулярних вен в зоні терапії.

Для об'єктивної оцінки впливу різних лікувальних підходів на ТАЕ проводили їх фотографування каліброваною цифровою камерою (Panasonic DMXLC15) при стандартних умовах офісного освітлення, без використання оптичного збільшення. Для стандартизації зображення використовували шаблон – контури зони розташування ретикулярних вен обводили маркером на прозорій плівці, накладеній на шкіру при рівномірному освітленні. Сантиметрова стрічка, розташована вздовж плівки, де проводилась терапія, дозволяла при комп'ютерній обробці знімків отримати результати в міліметрах. Зображення аналізували за допомогою програмного забезпечення для аналізу наукових зображень ImageJ/Fiji 1.46g J[11]. Лінійні вимірювання ретикулярних вен до лікування і залишкових вен після лікування були записані в пікселях, які потім були перетворені в міліметри.

Результати лікування були оцінені безпосередньо після закінчення сеансу терапії, через 1 місяць та 2 місяці після нього. Первинною кінцевою точкою ефективності була повна елімінація ретикулярних вен через 1 та 2 місяці після лікування досліджуваними сумішами. Для оцінки цього результату ретикулярні вени вимірювали на зображеннях, отриманих до лікування (день 0) і після лікування (день 30 та день 60) з використанням програмного забезпечення ImageJ. Реєстрували всі ускладнення та негативні прояви, які виникали під час або після проведення процедур. У разі виникнення рецидивів проводили контрольне УЗД. Рецидивом вважали відновлення повної або часткової візуалізації ретикулярної вени довжиною щонайменше 5 см, в зоні виконання процедури.

Дослідження проводилось у відповідності до принципів Гельсінської декларації, та у відповідності до рекомендації Міжнародної ради з гармонізації належної клінічної практики (International Council for Harmonization Good Clinical Practice).

Статистична обробка даних була проведена за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 13 та MedStat. Нормальність розподілу варіаційних рядів перевіряли за критерієм W Шапіро-Уїлкс. Нормально розподілені показники наводили як $M \pm \sigma$. Для множинних порівнянь не пов'язаних груп в котрих розподіл відрізнявся від нормального було використано ранговий однофакторний аналіз Крускала-Уоліса та критерій Данна. Для пов'язаних груп з нормальним законом розподілу – метод множинних порівнянь Шеффе.

Результати та обговорення

Для кожного з варіантів розчину виконували по 10 вимірів і розраховували середній час напіврозпаду в секундах. Для розчину, який містив 1мл 0,5% полідоканолу середній час напіврозпаду склав $108,1 \pm 17,4$; для 1 мл 1% полідоканолу $149,1 \pm 13,6$; та для 1 мл 1% полідоканолу з додаванням 0,1 мл 1% гіалуронової кислоти $337,4 \pm 53,6$. Виявлено статистично значущу різницю часу напіврозпаду розчинів з додаванням гіалуронової кислоти та 0,5% полідоканолу ($p = 0,04$), а також розчину з додаванням гіалуронової кислоти та 1% полідоканолу ($p < 0,01$). Як демонструють вище вказані цифри, підвищення концентрації полідоканолу від 0,5% до 1% покращує стабільність піни на 37,9%, а додавання 0,1 мл 1% гіалуронової кислоти збільшує час напіврозпаду на 125,2%.

При оцінці клінічних результатів було відмічено, що безпосередньо після закінчення сеансів склеротерапії у всіх пацієнтів не можливо оцінити чи зникли РВ, оскільки у перші секунди після введення вена біліє, але вже протягом декількох хвилин вона заповнюється тромбоподібними темними масами і створюється враження, що вени залишились інтактними. Такий ефект може тривати в середньому 1-2 тижні доки не відбудеться лізис тромбоподібних мас та склероз вени. Тому доцільно оцінювати клінічну ефективність у віддаленій термін. Оцінка зміни довжини ретикулярних вен до та через 1 та 2 місяці після лікування наведена в таблиці 1.

Зміна загальної довжини ретикулярних вен в залежності від введеного розчину для склерозації

№	Термін визначення	Загальна довжина судинної сітки, утвореної венами «павучками»					
		0,5% полідоканол		1% полідоканол		1% полідоканол + гіалуронова кислота	
		М ± σ (мм)	p	М ± σ (мм)	p	М ± σ (мм)	p
1	До початку лікування	158,7 ± 78,8	P1-2 < 0,01	214,4 ± 91,1	P1-2 < 0,01	195 ± 78,8	P ₁₋₂ < 0,01 P ₁₋₃ < 0,01 P ₂₋₃ = 0,99
2	Через 1 місяць	33,1 ± 21,9	P1-3 < 0,01	24,7 ± 16,9	P1-3 < 0,01	13,9 ± 17,9	
3	Через 2 місяці	41,4 ± 21,8	P2-3 > 0,05	26,7 ± 21,5	P2-3 > 0,05	14,2 ± 16,3	

Середня довжина ретикулярних вен через 1 місяць після процедури найбільше зменшилась при введенні 1% полідоканолу з гіалуроновою кислотою (на 92,8%), дещо менше після склерозації 1% полідоканолом (на 88,5%), ще менше після введення 0,5% полідоканолу (на 79,2%). Виявлена статистично значуща різниця між групами котрим вводили чистий полідоканол, та групою пацієнтів, у якої застосовували полідоканол, змішаний з гіалуроновою кислотою на рівні значення $p < 0,05$.

В групі пацієнтів, котрим була проведена склеротерапія 0,5% полідоканолом, протягом місяця зареєстровано 4 (17,4%) рецидиви захворювання, та ще 2 рецидивів (8,7%) протягом 2 місяців. В групі пацієнтів, яким виконана склеротерапія 1% полідоканолом, протягом місяця виявлено 3 (13%) рецидиви та ще 1 (4,3%) рецидив протягом двох місяців. В групі пацієнтів, у котрих було застосовано 1% полідоканол у поєднанні з гіалуроновою кислотою було лише 3 (13%) рецидиви в місячний термін. Різниця між групами не є статистично значущою ($p = 0,520$). Аналіз спектру негативних проявів та ускладнень, які виникли у пацієнтів трьох груп, показав, що частіше за все пацієнти скаржилися на біль в місці ін'єкції, визначався досить тривалий місцевий набряк. В групі, при лікуванні якої застосовували полідоканол у суміші з гіалуроновою кислотою визначалась більша кількість гематом в ранньому післяпроцедурному періоді. Останні зникли самостійно безслідно протягом 7 – 10 днів. Різниця в частоті виникнення ускладнень в обстежених групах не є статистично значущою ($p > 0,05$).

Збільшуючи стабільність піни можна досягти кращого клінічного ефекту, оскільки пінна форма склерозанту витісняє кров с ретикулярної вени та заповнює її, а склерозант діє на поверхні ендотелію доки піна не перетвориться на рідину і не розчиниться і вимийється кров'ю. Чим довше контакт з ендотелієм – тим кращий клінічний ефект. Стабільність піни залежить від багатьох чинників, серед таких концентрація склерозанту та додаткові розчинники. Якщо в літературі описано, що при склерозації крупнокаліберних вен для досягнення більшої стабільності піни можна використовувати полідоканол і 3% концентрації, то збільшення концентрації при лікуванні ретикулярного варикозу більше 1% є небезпечний, тому що стінка таких вен дуже тонка і збільшується ризик некрозу оточуючих тканин. Тому саме для таких вен доцільним є збільшення стабільності піни шляхом додавання

в'язких розчинників, що мають мінімальну кількість побічних явищ.

Висновки

Підвищення концентрації полідоканолу від 0,5% до 1% впливає на підвищення стабільності піни на 37,9%, а додавання 0,1 мл 1% гіалуронової кислоти збільшує час напіврозпаду на 125,2%.

Середня довжина ретикулярних вен через 1 місяць після процедури зменшилась при введенні 1% полідоканолу з гіалуроновою кислотою на 92,8%, що достовірно більше ніж при склеротерапії 1% полідоканолом (88,5%, $p < 0,01$) та 0,5% полідоканолом (79,2%, $p < 0,05$).

Найменшою кількістю рецидивів була після введення 1% полідоканолу з гіалуроновою кислотою (13%), проте різниця між групами не є статистично значущою ($p = 0,520$).

Різниця в частоті виникнення ускладнень в обстежених групах не є статистично значущою ($p > 0,05$).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

- Alòs J., Carreño P., López J.A., Estadella B. et al. Efficacy and safety of sclerotherapy using polidocanol foam: a controlled clinical trial // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., – 2006. – №31(1). – P.101-107. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2005.08.018>
- Bertanha M., Sobreira M.L., Pinheiro L. et al. Polidocanol versus hypertonic glucose for sclerotherapy treatment of reticular veins of the lower limbs: study protocol for a randomized controlled trial // Trials, – 2014. – №15(1). – P.497. doi: 10.1186/1745-6215-15-497
- Breu F.X., Guggenbichler S. European consensus meeting on foam sclerotherapy. Tegernsee, Germany 2003. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2004.30209.x>
- Breu F.X., Guggenbichler S., Wollmann J.C. 2nd European consensus meeting on foam sclerotherapy. Tegernsee, Germany 2006. <https://doi.org/10.1024/0301-1526.37.1.90>
- Cameron E., Chen T., Connor D.E., Behnia M. et al. Sclerosant foam structure and stability is strongly influenced by liquid air fraction // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., – 2013. – №46. – P.488–494. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.07.013>
- Cavezzi A., Tessari L. Foam sclerotherapy techniques: different gases and methods of preparation, catheter versus direct injection // Phlebology, – 2009. –

- №24. – P.247–251. <https://doi.org/10.1258/phleb.2009.009061>
7. Chen A-W, Liu Y-R, Li K., Liu S-H. An investigation on the influence of hyaluronic acid on polidocanol foam stability // *Dermatol. Surgery* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), – 2016. – №42(1). – P.56–58. <http://dx.doi.org/10.1097/dss.0000000000000595>
8. Duffy D.M. Sclerosants: a comparative review // *Dermatol. Surg.* – 2010. – №36(s2). – P.1010–1025. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01469.x.
9. Linsler P. Über die konservative Behandlung der Varicen // *Med Klin.* – 1916. – №12. – P.897-898.
10. Munavalli G.S., Weiss R.A. Complications of sclerotherapy In: Gloster HM, ed. *Complications in Cutaneous Surgery*. New York, NY: Springer; – 2008. – P.213-223. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-73152-0>
11. Teplyi V., Grebchenko K. Evaluation of the scars' vascularization using computer processing of the digital images // *Skin Res. Technol.* – 2018. – P.1–6. <https://doi.org/10.1111/srt.12634>
12. Tessari L., Cavezzi A., Frullini A. Preliminary experience with a new sclerosing foam in the treatment of varicose veins // *Dermatol. Surg.* – 2001. – №27. – P.58–60. <https://doi.org/10.1097/00042728-200101000-00017>
13. Van Deurzen B., Ceulen R.P., Tellings S.S. et al. Polidocanol Concentration and Time Affect the Properties of Foam Used for Sclerotherapy // *Dermatol. Surg.* – 2011. – №37(10). – P.1448–1455. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4725.2011.02095.x>
14. Wollmann J.C. Sclerosant foams. Stabilities, physical properties and rheological behavior // *Phlebologie*, – 2010. – №39. – P.208-217. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1622317>

PHARMACEUTICS

DEVELOPMENT OF QUALITY CONTROL METHODS OF INFUSION FROM GYNECOLOGICAL MEDICINAL PLANT COLLECTION

Konovalenko I.

*assistant professor of Drug Technology Department, National University of Pharmacy
Kharkiv, Ukraine*

Polovko N.

*DPhS, Professor of Drug Technology Department, National University of Pharmacy
Kharkiv, Ukraine*

Bevz N.

*PhD, Associate Professor of Pharmaceutical Chemistry Department of Pharmacy
Kharkiv, Ukraine*

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА НАСТОЯ ИЗ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СБОРА

Коноваленко И.С.

*ассистент кафедры аптечной технологии лекарств
Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина*

Половко Н.П.

доктор фармацевтических наук, профессор кафедры аптечной технологии лекарств Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина

Бевз Н.Ю.

*кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии
Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина*

Abstract

We proposed a phyto-collection for the treatment of menopausal syndrome, which can be dispensed from pharmacies in the form of a collection and used to make an infusion, which includes clover inflorescences, linden flowers, yarrow and thyme grass, biologically active substances of which should provide estrogen, vegetative-vascular, sedative, anti-inflammatory, antibacterial and antifungal effects. The presence of flavonoids was determined by color reactions. TLC revealed the presence of biologically active substances that are close in structure to rutin and hyperosid. The spectrometric method was used to quantify the content of polyphenolic structure substances in terms of gallic acid, flavonoid substances in terms of rutin in medicinal plant materials and phytocompositions.

Аннотация

Нами предложен состав фитосбора для терапии климактерического синдрома, который может отпускаться из аптек в форме сбора и использоваться для изготовления настоя, в состав которого входят соцветия клевера лугового, цветки липы сердцелистной, трава тысячелистника обыкновенного и траву чабреца обыкновенного, биологически активные вещества которых должны обеспечивать эстрогенный, вегето-сосудистый, седативный, противовоспалительный, антибактериальный и противогрибковый эффекты. Цветными реакциями определено наличие флавоноидов. Методом ТСХ выявлено наличие биологически активных веществ, близких по строению к рутину и гиперозиду. Проведено спектрометрическим методом количественное содержание веществ полифенольного строения в пересчете на галловую кислоту, веществ флавоноидного строения в пересчете на рутин в лекарственном растительном сырье и фитокомпозиции.

Keywords: medicinal plant material, quality control, gynecological collection.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырьё, контроль качества, гинекологический сбор.

Вступление. Важным этапом производства лекарственных средств как в условиях фармацевтических предприятий, так и в аптеке является контроль качества готового продукта. Нами предложен состав фитосбора для терапии климактерического синдрома, который может отпускаться из аптек в форме сбора и использоваться для изготовления настоя [3,9]. Сбор содержит соцветия клевера лугового, цветки липы сердцелистной, траву тысячелистника обыкновенного и траву чабреца обыкновенного, биологически активные вещества которых

должны обеспечивать эстрогенный, вегето-сосудистый, седативный, противовоспалительный, антибактериальный и противогрибковый эффекты [3,4].

Соцветия клевера лугового (*Trifolium pratense inflorescences*) содержат гликозиды трифолин и изотрифолин, дубильные вещества, эфирное и жирное масла, салициловую кислоту и другие органические кислоты, каротин, витамины С, Е, В1, В2, К, изофлавоны – формонетин и биоханин-А, куме-

станы – куместрол. Соцветия клевера, согласно требованиям ГФУ, стандартизируют по содержанию флавоноидов в пересчете на гиперозид [2,3].

В состав цветков липы сердцелистной (*Tilia cordata Mill.*) входят флавоноиды, эфирное масло (0,042–0,38%), основной составляющей которой является фарнезол, а также гликозиды, гесперидин и тилиадин, витамин С, каротин, сапонины; слизь, воск, углеводы, дубильные, минеральные и другие вещества. По требованиям ГФУ сырье стандартизируют по сумме флавоноидов в пересчете на рутин и гиперозид [1,4].

Трава тысячелистника обыкновенного (*Millefolii herba*) содержит проазулен (матрицин, матрикарин, азулен, 8-ацетооксиартабсин), ахилицин, сесквитерпеновые лактоны – ахилин, миллефин, балхинолид, ацетилбалхинолид, монотерпеноиды – α -пинен, β -пинен, борнеол, сабинен, камфора, туйон, флавоноиды – рутин, апигенин, лютеонин – 7-гликозид, витамин К. По требованиям ГФУ стандартизируют по сумме полифенолов в пересчете на пирогаллол [1,4].

В траве чабреца обыкновенного (*Herba Thymi vulgaris*) содержится эфирное масло (1,0-2,1%). Главной составляющей, которая определяет ценность масла, является фенольные соединения: тимол (до 42%), карвакрол и п-цимол (п-цимен). В масле обнаружены монотерпеноиды – 1-пинен, γ -терпинен, линалоол, 1-борнеол и сесквитерпен – кариофилен. Кроме эфирного масла, в сырье содержатся кислоты: урсоловая, олеаноловая, тимунова (сапониновая), кофейная, хлорогеновая и хинная; флавоноиды: лютеолин, лютеолин-7-гликозид; дубильные вещества; горечи и минеральные соли. Стандартизировать траву чабреца обыкновенного ГФУ рекомендует по содержанию экстрактивных веществ [1,4,7].

Цель исследований. Разработать методики контроля качества биологически активных веществ лекарственного растительного сырья фитосбора для включения в спецификации на гинекологический сбор и настой.

Материалы и методы. В работе использовали СО рутин (ФСО ГФУ (кат. номер R0366), СО гиперозида (ФСО ГФУ (кат. номер H0201), СЗ галловой кислоты (Sigma–Aldrich (кат. номер 27645), СО хлорогеновой кислоты (ФСО ГФУ (кат. номер C0088). Реагенты отвечают требованиям Государственной Фармакопеи Украины, мерная посуда класса А. Пластинки для ТСХ Kieselgel 60 F254 (фирмы «Merck») на алюминиевой основе А, весы аналитические «Asus» (Польша), спектрофотометр Evolution 60s (США).

При определении химического состава исследуемой лекарственного растительного сырья и его смеси, содержащей флавоноиды проводили качественные реакции: цианидинова реакция, цианидинова реакция по Брианту, реакция с железа (III) хлоридом, реакция со щелочью, реакция с концентрированной серной кислотой (Сальковского). В качестве образца сравнения использовали 0,1%-й спиртовой раствор рутин [5].

В соответствии с требованиями ГФУ идентификацию БАС соцветий клевера лугового, травы чабреца обыкновенного, травы тысячелистника обыкновенного, цветков липы сердцелистной и их смеси проводили методом ТСХ. Использовали ТСХ-пластинки со слоем силикагеля *P* в системе растворителей муравьиная кислота безводная *P* – уксусная кислота ледяная *P* – вода *P* – этилацетат *P* (11: 11: 27: 100). Как испытуемые растворы использовали метанольные экстракты сырья (экстракт соцветий клевера лугового, травы чабреца обыкновенного, травы тысячелистника обыкновенного и цветков липы сердцелистной с 0,2 мл метанола). В качестве маркеров использовали ФСО ГФУ рутин *P* и ФСО ГФУ гиперозида *P* в 10 мл метанола *P*. Определение характерных зон поглощения проводили после высушивания хроматографической пластинки при температуре от 100 °С до 105 °С и опрыскивание раствором, содержащим 10 г / л дифенилборной кислоты аминоэтилового эфира *P* и 50 г / л макрогола 400 *P* в метаноле *P*. Просмотр хроматограмм осуществляли через 30 мин в УФ-свете с длиной волны 365 нм.

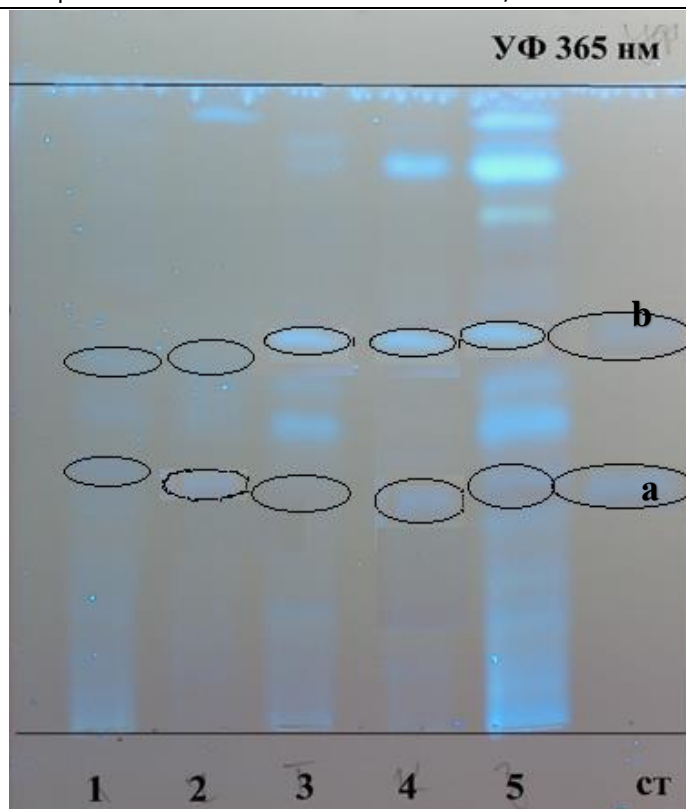


Рис. 1. Хроматограмма, полученная в процессе идентификации ЛРС и смеси:
1–5 испытуемые растворы образцов: 1–цветки липы сердцелистной; 2–трава чабреца обыкновенного;
3–трава тысячелистника обыкновенного; 4–соцветия клевера лугового;
5–сбор; а – стандарт рутина; b – стандарт гиперозида

При проведении идентификации методом тонкослойной хроматографии со стандартными образцами флавоноидов было идентифицировано рутин (Rf система – 0,3855) и гиперозид (Rf система – 0,6627).

Для доказательства наличия веществ полифенольного строения в составе исследуемого растительного сырья и фитокомпозиции использовали

метод абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области. УФ–спектры поглощения водных извлечений из соцветия клевера, билетов липы, травы тысячелистника, травы чабреца и сбора в области от 220 нм до 400 нм регистрировали на спектрофотометре Evolution 60 S. Сравнение проводили в отношении СО галловой кислоты и СО хлорогеновой кислоты (рис. 2).

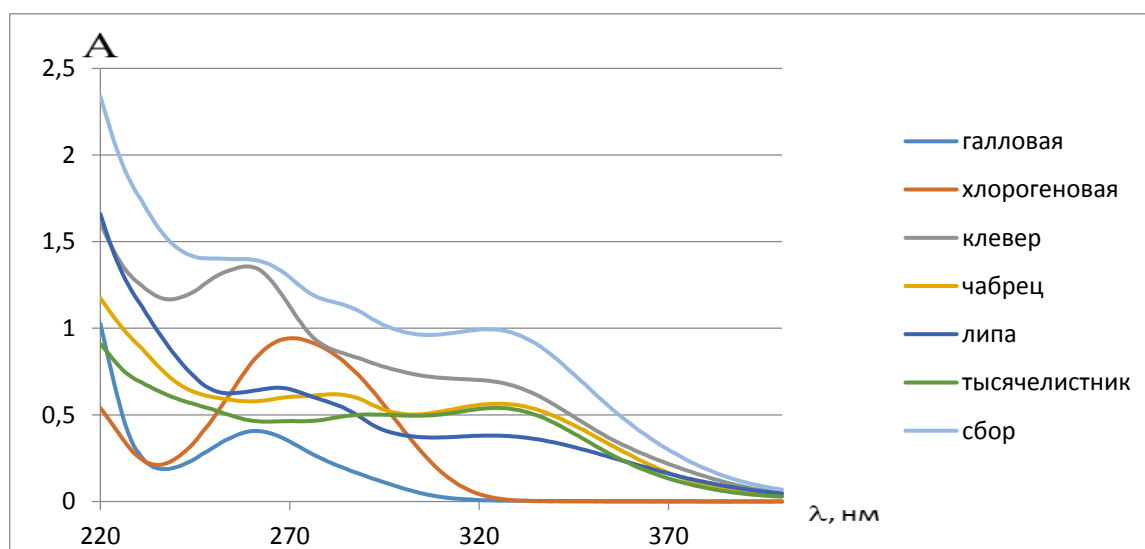


Рис. 2. УФ-спектры поглощения водных растворов 1 - соцветия клевера лугового, 2 - трава чабреца обыкновенного, 3 – цветки липы сердцелистной, 4 – трава тысячелистника обыкновенного, 5 – сбор, 6 – 0,001% раствор СО галловой кислоты, 7 – 0,001% раствор СО хлорогеновой кислоты

Экспериментальные данные (рис. 2) свидетельствуют о наличии в УФ-спектрах в соцветия клевера максимума поглощения при длине волны 259 нм и плеча в области 313-321 нм; цветков липы - двух максимумов при 267 нм и 324 нм, травы чабреца - плеча в области 268-275 нм и максимума при 281 нм, травы тысячелистника плеча при 270-270 нм и максимума при 290 нм. Абсорбционный спектр поглощения водного извлечения по сбору характеризуется наличием двух максимумов поглощения при 257 нм и 322 нм. В то же время в 0,001% водном растворе галловой кислоты максимум УФ-спектра наблюдается при длине волны 261 нм, в 0,001% водном растворе хлорогеновой кислоты - при 270 нм. Таким образом, для стандартизации сбора целесообразно определять содержание веществ полифенольного строения в пересчете на галловую кислоту [6].

Методика определения веществ полифенольного строения.

Испытуемый раствор. 4,0 г соцветия клевера или по 2,0 г травы чабреца, травы тысячелистника и цветков липы, или 10,0 г сбора помещают в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, доводят объем водой очищенной, учитывая коэффициент водопоглощения и перемешивают. Настаивают на водяной бане в течение 15 минут с последующим охлаждением при комнатной температуре - 30-45 минут.

0,5 мл полученных растворов доводят до 100,0 мл водой дистиллированной *P*.

Раствор сравнения. 0,0501 г (точная навеска) СО галловой кислоты растворяют в 50 мл воды *P*

при нагревании на водяной бане, охлаждают и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят до 50,0 мл водой дистиллированной *P*.

Компенсационный раствор. Вода дистиллированная *P*.

Оптическую плотность полученных испытуемых растворов и раствора стандартного образца галловой кислоты определяют на спектрофотометре при длине волны 261 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание веществ полифенольного строения (*x*) в исследуемом растительном сырье и сборе, в процентах, в пересчете на галловую кислоту и сухое сырье вычисляют по формуле:

$$x, \% = \frac{A \cdot m_{ст} \cdot 100 \cdot 25 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100}{A_{ст} \cdot m_n \cdot 100 \cdot 0,5 \cdot 50 \cdot (100 - \%_{вод})} = \frac{A \cdot m_{ст} \cdot 100 \cdot 100}{A_{ст} \cdot m_n \cdot 0,5 \cdot 4 \cdot (100 - \%_{вод})}$$

где *A* – оптическая плотность испытуемого раствора;

*A*_{ст} – оптическая плотность раствора стандартного образца галловой кислоты;

*m*_{ст} – масса навески стандартного образца галловой кислоты, г;

*m*_н – масса навески растительного сырья для определения количественного содержания, г.

Результаты определения суммы веществ полифенольного строения в пересчете на галловую кислоту и безводную сырье приведены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты количественного определения содержания суммы веществ полифенольного строения в растительном сырье и сборе, в пересчете на галловую кислоту

Количество полифенольных соединений в %, в сырье				
соцветия клевера лугового	цветки липы сердцелистной	трава чабреца обыкновенного	трава тысячелистника обыкновенного	сбор
4,49±0,01	4,21±0,01	3,77±0,02	3,01±0,01	3,65±0,02

К полифенольных соединений относят флавоноиды, поэтому целесообразно было определить именно эти соединения. Для определения количественного содержания веществ флавоноидного строения в лекарственном растительном сырье используют несколько спектрофотометрических методик, основанных на реакции с раствором алюминия хлорида в кислой среде [8,10,11].

Известно, что лучшим экстрагентом для веществ флавоноидного строения является спирт этиловый 40%. Поэтому реакцию комплексообразования проводили, используя извлечения из сырья со спиртовым раствором алюминия хлорида в уксуснокислой среде с добавлением спирта.

Абсорбционные спектры поглощения полученных окрашенных растворов в области от 380 нм до 450 нм приведены на рисунке 3.

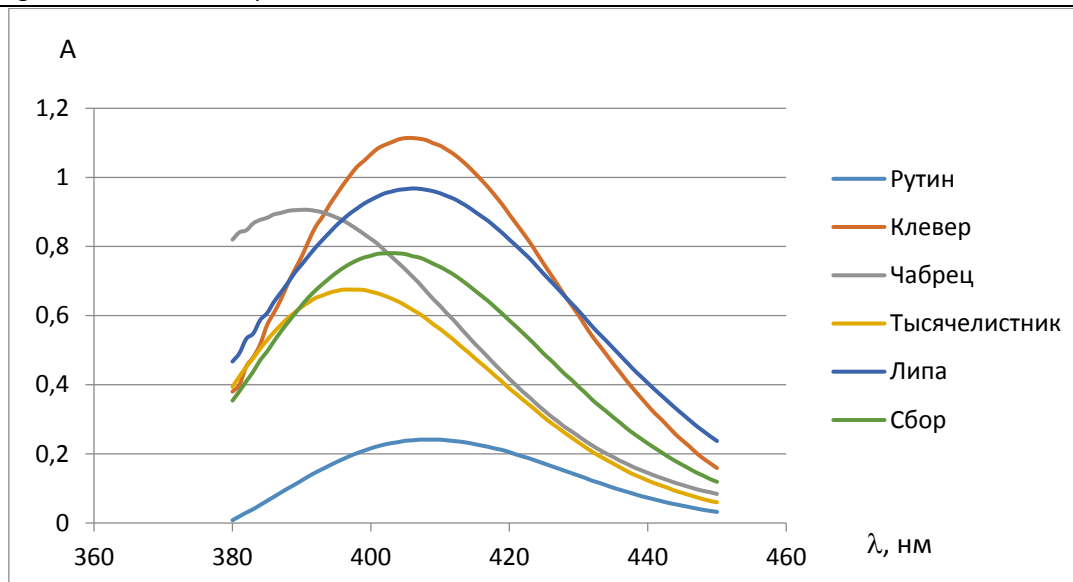


Рис. 3. Абсорбционные спектры поглощения исследуемых водных растворов сырья, входящих в состав сбора и сбора после реакции с реактивом алюминия хлорида:

1– соцветия клевера лугового, 2– трава чабреца обыкновенного, 3– трава тысячелистника обыкновенного, 4– цветки липы сердцелистной, 5– сбор и 6– рутин

Полученные результаты (рис. 3) свидетельствуют, что после реакции с раствором алюминия хлорида в абсорбционном спектре раствора соцветия клевера наблюдается максимум поглощения при длине волны 406 нм, травы тысячелистника при длине волны 397 нм, цветков липы - 406 нм, из сбора при длине волны 403 нм. Спектр поглощения травы чабреца в этих же условиях имеет максимум при длине волны 390 нм, что не влияет на максимум поглощения из сбора. Спектр поглощения рутина характеризуется максимумом поглощения при длине волны от 407 до 410 нм.

Данные спектров поглощения водных растворов исследуемых растений свидетельствуют о том, что во всех анализируемых составляющих фитоконпозицию присутствуют флавоноиды, близкие по строению к рутину. Поэтому целесообразно определять количественное содержание флавоноидов в исследуемом сборе по сумме веществ флавоноидного строения в пересчете на рутин. Испытания проводили по следующей методике.

Методика определения флавоноидов.

Испытуемый раствор. 4,0 г соцветия клевера или по 2,0 г травы чабреца, травы тысячелистника и цветков липы, или 10,0 г сбора помещают в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, доводят объем водой очищенной, учитывая коэффициент водопоглощения и перемешивают. Настаивают на водяной бане в течение 15 минут с последующим охлаждением при комнатной температуре - 30-45 минут.

К 5,0 мл полученных растворов добавляют 1 мл реактива алюминия хлорида *P* и доводят объем раствором 5% кислоты уксусной ледяной в этаноле *P* до 25,0 мл.

Раствор сравнения. 0,0501 г (точная навеска) СО рутина растворяют в 50 мл 96% спирта при

нагревании на водяной бане, охлаждают и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл. К 1,0 мл полученного раствора добавляют 1 мл реактива алюминия хлорида *P* и доводят объем раствором 5% кислоты уксусной ледяной в этаноле *P* до 25,0 мл.

Компенсационный раствор. 5,0 мл исходных водных растворов доводят раствором 5% кислоты уксусной ледяной в этаноле до объема 25,0 мл.

Оптическую плотность полученных испытуемых растворов и раствора стандартного образца рутина через 30 минут определяют на спектрофотометре при длине волны 407 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание флавоноидов (*x*) в исследуемом растительном сырье и сборе, в процентах, в пересчете на рутин и сухое сырье вычисляют по формуле:

$$x, \% = \frac{A \cdot m_{ст} \cdot 100 \cdot 1 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100}{A_{ст} \cdot m_n \cdot 100 \cdot 5 \cdot 25 \cdot (100 - \%_{вол})} = \frac{A \cdot m_{ст} \cdot 100 \cdot 100}{A_{ст} \cdot m_n \cdot 5 \cdot (100 - \%_{вол})}$$

где *A* – оптическая плотность испытуемого раствора;

*A*_{ст} – оптическая плотность раствора стандартного образца рутина;

*m*_{ст} – масса навески стандартного образца рутина, г;

*m*_н – масса навески растительного сырья для определения количественного содержания, г.

Результаты количественного определения содержания флавоноидов в растительном сырье и сборе в пересчете на рутин приведены в табл. 2

Результаты количественного определения содержания суммы веществ флавоноидного строения в пересчете на рутин

Количество полифенольных соединений в %, в сырье				
соцветия клевера лугового	цветки липы сердцелистной	трава чабреца обыкновенного	трава тысячелистника обыкновенного	сбор
0,58±0,01	1,61±0,02	1,26±0,01	1,16±0,02	0,45±0,03

Выводы.

1. Разработаны методики количественного и качественного определения полифенольных соединений в лекарственном растительном сырье и фитокомпозиции.

2. Цветными реакциями определено наличие флавоноидов.

3. Методом ТСХ выявлено наличие биологически активных веществ, близких по строению к рутину и гиперозиду.

4. Предложено количественное содержание веществ полифенольного строения проводить спектрометрическим методом в пересчете на галловую кислоту, веществ флавоноидного строения в пересчете на рутин в лекарственном растительном сырье и фитокомпозиции.

5. Разработанные методики будут использованы для стандартизации биологически активных веществ гинекологического сбора и настоя.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.

2. Державна Фармакопея України. Доповнення 1 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. С. 187.

3. Коноваленко І. С., Половко Н. П. Склад та технологія виготовлення в умовах аптек збору для корекції клімактеричних розладів: №382-2018. К., 2018. 4 с.

4. Наукове обґрунтування складу композиції лікарської рослинної сировини для лікування клімактеричного синдрому / І.С. Коноваленко, Н. П. Половко // Зб, наук, праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2018. – 205-214 с.

5. Практикум по фармакогнозії: Учеб, пособие для студ. вузов / В. Н. Ковалёв, Н. В. Попова, В. С. Кисличенко и др.; Под общ. ред. В. Н. Ковалёва. – Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. – С. 129–130.

6. Рибак Л.М., Коновалова О.Ю., Колядич О.П. Порівняльне дослідження кількісного вмісту поліфенолів у різних видах герані *Geranium L.* методом перманганатометричного титрування та спектрофотометричним методом // Фармацевтичний журнал. – 2010. – № 6. – С. 44-47.

7. Фармакогнозія: Учеб, пособ. Для студ. высш, учеб, завед. / В. Н. Ковалёв, В. С. Кисличенко, И. А. Журавель и др. – Х.: Изд-во НФаУ, 2007. – 272 с.

8. Evaluation of Aluminium Complexation Reaction for Flavonoid Content Assay / A. Peřkal, K. Pyszynska // Food Anal. Methods. – 2014. – № 7. – P. 1776–1782.

9. Konovalenko I. S. Study of the influence of pharmaceutical factors of the optimization of the release of biologically active substances upon receipt the water extracts from gynecological plant medical collection / I. S. Konovalenko, N. P. Polovko // Annals of Mechnikov Institute, N 3, 2019. – P. 50-53.

10. Plant polyphenols: Chemistry and biology/ [edit. R.W.Hemingway, G.G.Gross, T.Yoshida]. New York: Plenum Press, 1999. – 926 p.

11. Plant polyphenols: Synthesis, properties, significance / [edit. R.W.Hemingway, P.E.Laks]. – New York: Plenum Press, 1992. – 1063 p.

THE STUDY OF QUALITATIVE AND QUANTITATIVE CONTENT OF AMINO ACIDS IN CABBAGE LEAVES (BRASSICA OLERACEA L.)

Kuznetsova M.

*Postgraduate student, Department of Chemistry of Natural Compounds and Nutritiology
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine*

Zhuravel I.

*Doctor of Pharmaceutical Science, professor,
professor of Department of Chemistry of Natural Compounds and Nutritiology
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine*

Hutsol V.

*Associate professor of Department of Pharmacy
National Pirogov memorial medical university, Vinnytsya, Ukraine*

Abstract

Amino acids from plants have an important influence on various systems and organs of the human body. They have broad pharmacotherapeutic properties, promote faster absorption of biologically active substances and potentiate their action.

Brassica oleracea L. (*Brassicaceae* family) – common vegetable plant that has long been used in folk medicine to treat many diseases. Therefore, it is important to determine the qualitative composition and quantitative content of amino acids in cabbage leaves.

Amino acids were identified in the cabbage leaves of different cultivars by ion-exchange liquid chromatography. The total number of amino acids was 18 and 7 of them are essential and 2 are conditionally essential amino acids. Glutamic acid and proline were dominant in Bilosnizhka cultivar (1.74% and 1.26%), Yaroslavna cultivar (1.24% and 2.31%), Ukrainian autumn cultivar (2.49% and 1.55%) respectively.

Methionine and γ -aminobutyric acid have been found in minorities in all samples of cabbage leaves: Bilosnizhka cultivar - 0.07% and 0.10%; Yaroslavna cultivar - 0.11% and 0.01%; Ukrainian autumn cultivar - 0.07% and 0.11% respectively.

The highest sum of amino acids was in the cabbage leaves of Yaroslavna cultivar (10.73 %).

Keywords: *Brassica oleracea* L., ion-exchange chromatography, amino acids.

Introduction. *Brassica oleracea* L. (*Brassicaceae* family) – is the one of the most common food plants that is grown in almost every area of the globe.

The plants have a diverse chemical composition, which is represented by steroid compounds, vitamins, polysaccharides, proteins, carotenoids, amino acids, minerals, according to the literature. These compounds cause the high nutritional and medicinal properties of the plants [3, 5, 6, 8].

Amino acids are vital organic substances. Amino acids are included in the biosynthesis of proteins, enzymes, nucleic acids, complex carbohydrates, fats, hormones, and other compounds required for living organisms. Amino acids are able to maintain normal function of organs and systems. Individual amino acids are important in the prevention and treatment of many pathological conditions. Thus, glutamic acid is involved in maintaining of brain cell respiration, stimulates the oxidation processes; alanine is an effective tool in the prevention of ischemic brain disorders; proline is a part of synthetic nootropic agents and is a major component of collagen; leucine, methionine, aspartic and glutamic acids improve cardiovascular function; aspartic and glutamic acids are used in arrhythmias, hypoxia, and diseases of the central nervous system. The main sources of amino acids for the human body are food products of animal and plant origin.

Plant amino acids affect the function of various systems and organs of the human body, exhibit broad pharmacotherapeutic properties, promote faster absorption of biologically active substances from plants and potentiate their action [2, 4-8].

The aim of our research was to study the amino acid composition of cabbage leaves of Bilosnizhka, Yaroslavna, and Ukrainian autumn cultivars.

Materials and Methods. The samples for the study were dried and milled cabbage leaves of Bilosnizhka, Yaroslavna, and Ukrainian autumn cultivars. The raw materials are grown on research areas of the Institute of Horticulture and Melon-growing of the National Academy of Agrarian Sciences of Ukraine (Merefa, Kharkiv Region, Ukraine). Raw materials were collected in 2017-2018.

The determination of the qualitative composition and quantitative content of amino acids in the raw material was carried out by ion-exchange chromatography using an automatic amino acid analyzer AAA T-339M (Czech Republic).

The study of amino acids was performed after pre-hydrolysis with hydrochloric acid. To this end, 6 N hydrochloric acid solution was added to the test tube with exactly measured portion of herb and after that the tube was cooled in a liquid nitrogen flow. When the test tube contents were frozen, the air was removed from it under vacuum to avoid amino acid oxidation. Then the test tube was sealed and preserved in thermostat at a constant temperature of 106°C within 24 hours. Then the test tube contents were cooled, totally transferred to a glass weighing box, and hydrochloric acid was evaporated on a water bath. 3-4 ml of deionized water was added to a dried sample, and the evaporation went on. The obtained sample was dissolved in 0.3 N lithium citrate buffer at pH 2.2 and applied on amino acid analyzer ion exchange column, whose cation exchanger was previously equalized with sodium citrate or lithium citrate buffer solution. Amino acids were separated by small-grain spherical shape cation exchangers (resins) of styrene-divinyl benzene copolymer with a functional sulfite group [1].

T 339 automatic amino acid analyzer performs all analysis operations in a continuous eluent flow. At the column exit a micropump constantly mixed eluate with ninhydrine reagent (mixture of ninhydrine, buffer solution and stannic chloride in argon atmosphere). The obtained mixture was fed along a capillary pipe to reactor heated to 95°C – 98°C. Then it was fed to flow cell for photocolometric determination of obtained color intensity at 440 nm or 560 nm. The photocell signals were registered by potentiometric recorder in the form of chromatograms. The peak area in chromatograms was calculated and compared to amino acid peak areas from known chromatograms, and on this basis the absolute values of content of each amino acid in analyzed sample were calculated [1].

The content of each amino acid in sample in μM (X_1) in analyzed sample was calculated by formula:

$$X_1 = S_1 / S_0,$$

Where S_1 – amino acid peak area in analyzed sample, S_0 – peak area of this amino acid in solution of standard amino acid where in the content of each amino acid corresponds to 1 μM . To express the content in mg the obtained amino acid amount in μM was multiplied by corresponding molecular mass [1].

Results. The results of determination of the qualitative composition and quantitative content of amino acids in cabbage leaves of Bilosnizhka, Yaroslavna, and Ukrainian autumn cultivars by the method of ion-exchange chromatography are presented in the table.

Table

The content of amino acids in cabbage leaf

№	Amino acid	The content in cabbage leaves of different cultivars, %		
		Bilosnizhka	Ukrainian autumn	Yaroslavna
1	γ -aminobutyric acid	0.10±0.01	0.11±0.01	0.01±0.001
2	Lysine*	0.36±0.01	0.28±0.01	0.63±0.02
3	Histidine**	0.15±0.01	0.12±0.01	0.26±0.01
4	Arginine**	0.88±0.04	0.56±0.02	1.04±0.05
5	Aspartic acid	0.90±0.04	0.83±0.04	1.19±0.05
6	Threonine*	0.23±0.01	0.19±0.01	0.32±0.01
7	Serine	0.29±0.01	0.24±0.01	0.44±0.02
8	Glutamic acid	1.74±0.08	1.24±0.05	2.49±0.11
9	Proline	1.26±0.05	2.31±0.09	1.55±0.06
10	Glycine	0.29±0.01	0.24±0.01	0.50±0.02
11	Alanine	0.42±0.01	0.33±0.01	0.51±0.02
12	Cystine	0.16±0.01	0.16±0.01	0.20±0.01
13	Valine*	0.24±0.01	0.22±0.01	0.25±0.01
14	Methionine*	0.07±0.01	0.07±0.01	0.11±0.01
15	Isoleucine*	0.20±0.01	0.20±0.01	0.26±0.01
16	Leucine*	0.31±0.01	0.28±0.01	0.43±0.02
17	Tyrosine	0.14±0.01	0.12±0.01	0.25±0.01
18	Phenylalanine*	0.20±0.01	0.18±0.01	0.29±0.01
Σ essential amino acids		2.64	2.10	3.59
Σ amino acids		7.94	7.68	10.73

Note. * – essential amino acid, ** – conditionally essential amino acids.

Discussion. The ion-exchange chromatography identified 18 amino acids in leaves of Bilosnizhka, Yaroslavna, and Ukrainian autumn cultivars. Amino acids included 7 essential amino acids and 2 conditionally essential amino acids.

The content of glutamic acid and proline were the greatest in cabbage leaves of Bilosnizhka cultivar - 1.74% and 1.26%, in cabbage leaves of Yaroslavna cultivar - 1.24% and 2.31%, and Ukrainian autumn cultivar (2.49% and 1.55% respectively).

Methionine and γ -aminobutyric acid were present in the least amount in all samples of cabbage leaves: Bilosnizhka cultivar - 0.07% and 0.10%; Yaroslavna cultivar - 0.11% and 0.01%; Ukrainian autumn cultivar - 0.07% and 0.11% respectively.

The highest sum of amino acids was in the cabbage leaves of Yaroslavna cultivar (10.73 %).

The sum of amino acids in the cabbage leaves of Bilosnizhka cultivar and Ukrainian autumn cultivar was almost the same – 7.94 % and 7.68 % respectively. These tendency was observed for the amount of essential amino acids. The highest content of the sum essential amino acids was in cabbage leaves of Yaroslavna cultivar.

Conclusions. The analysis of the qualitative composition and quantitative content of amino acids of cabbage leaves of Bilosnizhka, Yaroslavna, and Ukrainian autumn cultivars was carried out.

The presence of 18 amino acids was found. Amino acids included 7 essential amino acids and 2 conditionally essential amino acids.

The content of glutamic acid and proline were the greatest in cabbage leaves of all cultivars.

The results can be used to produce complex drugs and functional food supplements and also to create methods of quality control of raw material of *Brassica oleracea* L..

REFERENCES:

1. Delyan E. P. Amino acid composition overground organs of the plants sow thistle genus (*Sonchus*). Pharmacology and drug toxicology. 2016; 1(47): 102-106.
2. Karpyuk U. V., Kislichenko V. S., Gur'eva I. G. HPLC determination of free and bound amino acids in *Bryonia alba*. Chem Nat Compd. 2015; 51(2): 399-400.
3. Kuznetsova M., Kyslychenko O., Zhuravel I. Identification and quantitative determination of steroidal compounds in the plant material of cabbage. ScienceRise: Pharmaceutica Science. 2017;6(10): 10-16.
4. Kyslychenko O.A, Protska V.V., Zhuravel I.O. The study of qualitative composition and determination of the quantitative content of the amount of amino acids in raw materials of *Daucus carota* varieties «Yaskrava», «Nantska Kharkivska», «Olenka»,

«Komet» and «Afalon». *Phytotherapy. Chasopys. Journal* (in Ukrainian). 2018; 1: 41-45.

5. Oliveira A.P., Pereira D.M., Andrade P.B. et al. Free amino acids of tronchuda cabbage (*Brassica oleracea* L. var. *costata* DC): influence of leaf position (internal or external) and collection time. *J AgricFood Chem.* 2008; 56(13): 5216-5221.

6. Park S, Valan Arasu M., Lee M.K. et al. Quantification of glucosinolates, anthocyanins, free

amino acids, and vitamin C in inbred lines of cabbage (*Brassica oleracea* L.). *Food Chem.* 2014; 145: 77-85.

7. Séquin M. *The Chemistry of Plants: Perfumes, Pigments, and Poisons.* Royal Society of Chemistry. 2012; 215.

8. Singh J., Upadhyay A.K., Bahadur A. et al. Antioxidant phytochemicals in cabbage (*Brassica oleracea* L. var. *capitata*). *Sci Hortic.* 2016; 108: 233-237.

ANALYSIS OF ALBENDAZOLE PROFILE AS THE MOST POPULAR ANTHELMINTIC AGENT

Semchenko K.

PhD of Pharmacy, Associate Professor of Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, NUPh

Vyshnevska L.

Doctor of Pharmacy, Professor, Head of Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, NUPh

Polovko N.

Doctor of Pharmacy, Professor of Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, NUPh

Romas K.

PhD of Pharmacy, Senior lecturer of Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, NUPh

Abstract

The problem of helminthiasis is particularly relevant in the recent years as this group of diseases is met in all countries of the world. With the purpose of the further creation of new complex anthelmintic drug for the treatment of helminthiasis of digestive system, the profile of albendazole was studied. On the basis of the findings it was set that it is rational to develop complex anthelmintic drugs, which must include albendazole, as well as an additional anthelmintic agent to provide a broad spectrum of action.

Keywords: albendazole, helminthiasis, PASS analysis, drug profile

Helminthiasis is the worldwide healthcare problem

Introduction. The development of dosage forms involves careful selection of active and auxiliary substances. Particular attention should be paid to the study of the profile of active substances.

Parasitic disease is one of the most pressing problems of the present. The existing on the pharmaceutical market range of medicines for the treatment of helminthiasis currently includes 19 drugs based on praziquantel, mebendazole, albendazole, piperazine, piranthenel, levamisole. It has been established that among the anthelmintic agents presented, foreign medicines dominate (63.2%), while Ukrainian producers offer fewer drugs (36.8%) [10].

In view of the above, it is promising to develop new domestic medicines with anthelmintic activity, which will ensure the needs of the population of the country in quality and affordable domestic drugs.

The national program for the import substitution of drugs provides the development of new drugs of domestic production, which can successfully compete with similar drugs of foreign production not only in terms of price, but also in efficacy and safety.

In view of the above, it is promising to develop new domestic medicines with anthelmintic activity,

which will ensure the needs of the population of the country in quality and affordable domestic drugs.

Therefore, in order to create a new anthelmintic drug, we aimed to study the profile of albendazole as an active ingredient, since this active pharmacological ingredient is included in the overwhelming majority of protocols for the treatment of helminthiasis of the digestive system [1, 4, 8].

Materials and methods. As the material of the research the proper open access literature sources about albendazole were used.

The methods of bibliosemantic analysis of the literature data and PASS-analysis of albendazole structural formula was used.

Data processing was performed using the methods of economic and statistical analysis and the results processing – with the help of computer programs. Prediction of activity of the main biologically active substances was performed with PASS-analysis (<http://www.way2drug.com>).

Results.

Physical and chemical properties

Albendazole is a carbamate of benzimidazole based on a bicyclic ring structure in which the benzene ring is fused to the 4- and 5- position of the imidazole ring. Gross formula: $C_{12}H_{15}N_3O_2S$; molar mass 265.34 g/mol (Fig. 1).

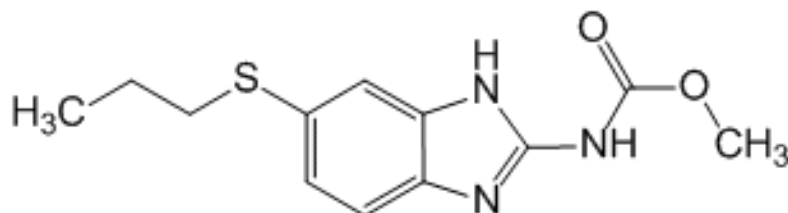


Fig. 1. Structural formula of albendazole

Albendazole is a white or yellowish powder, anhydrous, slightly soluble in formic acid, weakly soluble in ether and methylene chloride, and practically insoluble in ethyl alcohol and water.

Pharmacological activity

The spectrum of pharmacological activity of albendazole is quite broad (Table 1).

Table 1

Pharmacological activity of albendazole by PASS analysis

Probability of activity	Type of pharmacological activity
0,955	Flavin-monoxygenase substrate
0,947	Substrate FMO3
0,847	Anthelmintic (nematodes)
0,834	Anthelmintic (general)
0,826	Antiparasitic
0,734	Nicotinic α 4- β 4 receptor agonist

It is now known that albendazole shows anthelmintic activity in relation to many causative agents of helminthiasis of digestive system, including various types of intestinal worms and protozoa. Albendazole is used in the treatment of the following diseases:

- nematodosis (ascariasis, enterobiasis, ankylostomiasis, necatoriasis, trichinosis, tenaeus, opisthorchiasis, clonorhosis);

Unlike theoretical calculations, the practical experience of treatment with drugs based on albendazole allowed to establish such side effects of the substance with its long-term administration [2, 3]:

- common: stomach pain, fever, nausea;
- rare: black, residual emptying, gums bleeding, blood in urine or stool, pain in the sternum, chills, cough, pain or difficult urination, red spots on the skin, sore throat, ulcers or white spots on the lips or mouth, swollen glands, unusual bleeding or bruising, unusual fatigue or weakness, dizziness, loss of hair;
- isolated cases: peeling or weakening of the skin, blurred vision, dark urine, diarrhea, general feeling of fatigue or weakness, headache, joint pain or muscle, red irritated eyes, seizures, lasting stomach ache, vomiting, yellow eyes or skin.

Features of usage in special groups of patients

Also, albendazole has certain features of use in such groups of patients as pregnant women, nursing mothers and children.

Albendazole belongs to category C. The risk of administration in pregnant women has not been investigated. Nevertheless, in animal experiments, the teratogenic effect (embryotoxicity and defects in the development of the skeleton) was detected.

In a number of guidelines of European countries for the treatment of helminthiasis of the digestive system, women of reproductive age are recommended to undergo a pregnancy test before starting administration of drugs with albendazole, and, in the case of positive results, to select anthelmintic medicines based on other

active substances. The use of albendazole during pregnancy is possible in the hospital in case of urgent need.

Also, albendazole is prescribed with caution to nursing mothers, since albendazole has been ingested in milk of animals, although no such a finding has been made in humans. Usually, it is recommended to stop breastfeeding while undergoing therapy with albendazole.

The most albendazole-based medicines have age limits of 3 years [11, 13]. Echinococcosis rarely occurs in infants and young children. When neurocystoscopy, the efficacy of albendazole in children is equal to that in adults.

Drugs based on albendazole are contraindicated in patients with hypersensitivity to compounds of the benzimidazole class.

Medicines based on albendazole are prescribed with caution when the suppression of bone marrow hematopoiesis, liver failure, cirrhosis of the liver, cysticercosis with the involvement of the mesh of the eye.

In neurocysticercosis with eye defects prior to treatment it is necessary to carry out a study of the retina due to the risk of deterioration of its pathology. It is recommended to conduct the appropriate therapy with glucocorticosteroids to prevent hypertension in the first week of anticystolic and anti-inflammatory drugs intake.

Discussion. Thus, it can be concluded that despite the existing side effects and possible toxicity albendazole remains the drug of choice in treatment of helminthiasis of digestive system.

However, in order to develop the new drug with wide range of anthelmintic activity that could satisfy the needs in high-level quality complex drugs it is recommended to combine albendazole with the other anthelmintic drug. As the Ukrainian helminthologists often enhance therapeutic scheme with simultaneous usage of albendazole and praziquantel or pyrantel it is advisable to study the features and perspectives of their

combination in one dosage form, namely: spectrum of pharmacological activity, potentiation, side effects and degree of toxicity. the specified direction is the theme of our further research.

primary metabolite, albendazole sulfoxide.

In contrast to the initial drug, albendazole sulfoxide is well absorbed and when administered at a standard dose (400 mg) gives peak plasma concentrations in the range of 0.22-0.25 mg/l within 2-3 hours after intake [3]. Albendazole sulfoxide binds to plasma proteins by 70 %, which ensures its distribution throughout the body: it has been detected in urine, bile, liver, bone marrow, cystic fluid, and cerebrospinal fluid.

It is known that long-term administration of albendazole results in inhibition of N-demethylation of amidopyrin, which leads to a gradual decrease in the concentration of albendazole sulfoxide caused by an increase in sulfation. It has been established that while treatment with albendazole (200 mg three times a day) during 4 weeks, the concentration of albendazole sulfoxide in the plasma of patients was approximately 20 % lower than in the first half of the treatment period [3].

Albendazole sulfoxide is metabolised in the liver to the secondary metabolite of albendazole sulfone and other oxidative metabolites that have no pharmacological activity. The expected half-life of albendazole sulfoxide is 8.5 – 12 hours. It is excreted in the form of various metabolites mainly by the kidneys, as well as from bile.

Drugs based on albendazole are recommended to be taken during meals, since taking them simultaneously with fatty food increases the level of absorption of albendazole 2-6 times. Grapefruit juice leads to a 3-fold increase in C_{max} of albendazole sulfoxide.

The concentration of albendazole sulfoxide in the blood varies significantly with concomitant use with such drugs as dexamethasone, praziquantel and cimetidine.

The stationary concentration of albendazole sulfoxide in plasma was approximately 56 % higher when 8 mg dexamethasone was administered with each dose of albendazole (15 mg/kg/day) in patients with neurocystoscopy.

Overdose with albendazole may be manifested by nausea, vomiting, sleep, vision, speech and digestion disturbances, visual hallucinations, dizziness, fatigue, jaundice, brownish-red or orange skin, urine, sweat, saliva, tear fluid, and faeces in proportion to the dose taken.

In case of overdose, symptomatic therapy and general supportive measures are recommended.

Peculiarities of administration with the other drugs

Praziquantel (40 mg/kg) in healthy subjects (n=10) increased the mean maximum plasma concentration and area under the curve of albendazole sulfoxide by approximately 50 % compared to a separate group of subjects (n=6) receiving pure albendazole. The mean T_{max} and the mean half-life of albendazole sulfoxide in plasma did not change. The pharmacokinetics of praziquantel was unchanged at the concomitant administration of albendazole (400 mg) [3, 5, 6, 9].

The concentration of albendazole sulfoxide in bile and cystic fluid was increased (approximately 2-fold)

in patients with echinococcal cysts receiving cimetidine (10 mg/kg/day) (n=7) as compared to pure albendazole (20 mg/kg/day) (n=12). Concentration of albendazole sulfoxide in plasma did not change after 4 hours after intake [3, 5].

After a single dose of albendazole (400 mg), the pharmacokinetics of theophylline (aminophylline 5.8 mg/kg, infusion over 20 minutes) did not change. Albendazole induces cytochrome P450 1A in human hepatoma cells; therefore, it is recommended to control the concentration of theophylline in the plasma during and after treatment.

Also, albendazole is an inducer of the microsomal enzymes of cytochrome P450 and accelerates the metabolism of many drugs.

Drugs such as ritonavir, phenytoin, carbamazepine and phenobarbital can lower the concentration of albendazole sulfoxide in plasma [12]. Since clinical significance for such cases has not been established, monitoring of the efficacy of treatment with simultaneous administration of these drugs with albendazole should be monitored.

Side effects

When appointing albendazole, special attention should be paid to probable adverse reactions. Single-dose therapy with albendazole (400 mg) rarely leads to side effects. Longer courses of therapy, for example, in the treatment of cystic and alveolar echinococcal infections, can lead to abnormal liver function causing toxic effects on the bone marrow.

Possible side effects of albendazole and the probability of their manifestation according to PASS analysis are presented in Table 2.

- strychninoidosis;
- neurocystoscopy, caused by a larval form of pork chop;
- echinococcosis of the liver, lungs, peritoneum, caused by the larval form of the canine belt worm;
- giardiasis;
- toxocarosis;
- skin migratory larvae [3, 7, 12, 14].

Mechanism of action and resistance

Mechanism of action of albendazole is to break the metabolism of helminths. Medicines of benzimidazole groups provoke metabolic disturbances, selectively bind to β -tubulin and inhibit polymerization which causes a violation of the cytoplasmic formation of microtubules. The deterioration of glucose uptake has also been noted, which leads to depletion of glycogen and decrease in ATP reserves. Experimental evidence suggests that albendazole not only kills the adult stages of intestinal worms, but also kills or sterilizes eggs and larvae.

However, the mechanism of resistance of helminths to benzimidazoles in general and albendazole in particular should be considered: specific changes in the amino acids of β -tubulin protein lead to a decrease in affinity for it, which significantly reduces the pharmacological effect [3].

Dosing and metabolism

Dose of the drug is determined by the physician depending on the type of the agent and the intensity of the invasion. Typically, the dose of albendazole is 400

mg.

Albendazole is poorly absorbed in the gastrointestinal tract (less than 5 %). Concentrations of albendazole in the unchanged state are negligible or uncertain in plasma. Bioavailability after oral administration is about 30%.

Albendazole is rapidly metabolized in the liver during the "first passage" to the primary metabolite, albendazole sulfoxide.

In contrast to the initial drug, albendazole sulfoxide is well absorbed and when administered at a standard dose (400 mg) gives peak plasma concentrations in the range of 0.22-0.25 mg/l within 2-3 hours after intake [3]. Albendazole sulfoxide binds to plasma proteins by 70 %, which ensures its distribution throughout the body: it has been detected in urine, bile, liver, bone marrow, cystic fluid, and cerebrospinal fluid.

It is known that long-term administration of albendazole results in inhibition of N-demethylation of amidopyrin, which leads to a gradual decrease in the concentration of albendazole sulfoxide caused by an increase in sulfation. It has been established that while treatment with albendazole (200 mg three times a day) during 4 weeks, the concentration of albendazole sulfoxide in the plasma of patients was approximately 20 % lower than in the first half of the treatment period [3].

Albendazole sulfoxide is metabolised in the liver to the secondary metabolite of albendazole sulfone and other oxidative metabolites that have no pharmacological activity. The expected half-life of albendazole sulfoxide is 8.5 – 12 hours. It is excreted in the form of various metabolites mainly by the kidneys, as well as from bile.

Drugs based on albendazole are recommended to be taken during meals, since taking them simultaneously with fatty food increases the level of absorption of albendazole 2-6 times. Grapefruit juice leads to a 3-fold increase in C_{max} of albendazole sulfoxide.

The concentration of albendazole sulfoxide in the blood varies significantly with concomitant use with such drugs as dexamethasone, praziquantel and cimetidine.

The stationary concentration of albendazole sulfoxide in plasma was approximately 56 % higher when 8 mg dexamethasone was administered with each dose of albendazole (15 mg/kg/day) in patients with neurocystoscopy.

Overdose with albendazole may be manifested by nausea, vomiting, sleep, vision, speech and digestion disturbances, visual hallucinations, dizziness, fatigue,

jaundice, brownish-red or orange skin, urine, sweat, saliva, tear fluid, and faeces in proportion to the dose taken.

In case of overdose, symptomatic therapy and general supportive measures are recommended.

Peculiarities of administration with the other drugs

Praziquantel (40 mg/kg) in healthy subjects (n=10) increased the mean maximum plasma concentration and area under the curve of albendazole sulfoxide by approximately 50 % compared to a separate group of subjects (n=6) receiving pure albendazole. The mean T_{max} and the mean half-life of albendazole sulfoxide in plasma did not change. The pharmacokinetics of praziquantel was unchanged at the concomitant administration of albendazole (400 mg) [3, 5, 6, 9].

The concentration of albendazole sulfoxide in bile and cystic fluid was increased (approximately 2-fold) in patients with echinococcal cysts receiving cimetidine (10 mg/kg/day) (n=7) as compared to pure albendazole (20 mg/kg/day) (n=12). Concentration of albendazole sulfoxide in plasma did not change after 4 hours after intake [3, 5].

After a single dose of albendazole (400 mg), the pharmacokinetics of theophylline (aminophylline 5.8 mg/kg, infusion over 20 minutes) did not change. Albendazole induces cytochrome P450 1A in human hepatoma cells; therefore, it is recommended to control the concentration of theophylline in the plasma during and after treatment.

Also, albendazole is an inducer of the microsomal enzymes of cytochrome P450 and accelerates the metabolism of many drugs.

Drugs such as ritonavir, phenytoin, carbamazepine and phenobarbital can lower the concentration of albendazole sulfoxide in plasma [12]. Since clinical significance for such cases has not been established, monitoring of the efficacy of treatment with simultaneous administration of these drugs with albendazole should be monitored.

Side effects

When appointing albendazole, special attention should be paid to probable adverse reactions. Single-dose therapy with albendazole (400 mg) rarely leads to side effects. Longer courses of therapy, for example, in the treatment of cystic and alveolar echinococcal infections, can lead to abnormal liver function causing toxic effects on the bone marrow.

Possible side effects of albendazole and the probability of their manifestation according to PASS analysis are presented in Table 2.

Table 2

Side effects of albendazole by PASS analysis

Probability of occurrence	Type of side effect
0,872	Edema
0,859	Diarrhea
0,847	Anemia
0,799	Hepatitis
0,777	Weakness
0,763	Hyperthermic reaction
0,761	Agranulocytosis
0,763	Conjunctivitis
0,706	Anorexients
0,710	Leukopenia
0,656	Thrombocytopenia
0,632	Apathy
0,614	Weight loss
0,592	Nephritis
0,581	Tachycardia
0,577	Dizziness
0,569	Total toxic effect
0,527	Sleep disturbance
0,518	Sensory disturbances
0,477	Teratogenic effect
0,509	Dermatitis
0,466	Embryotoxic effect
0,481	Violation of vision
0,483	Nausea
0,432	Pain
0,447	Reproductive dysfunction
0,424	Hematotoxic effect
0,390	Myocarditis
0,412	Vomit
0,386	Hypertonic effect
0,396	Headache
0,347	Facsimile
0,363	Psychomotor disturbances
0,357	Hepatotoxic
0,303	Spermicide
0,328	Horeoathetosis
0,319	Ataxia
0,304	Dyskinesia
0,284	Postural (orthostatic) hypotension
0,280	Neutrophic effect
0,263	Violations of behavior
0,251	Reduced visual acuity
0,247	Hematuria
0,210	Chorea
0,256	Cholestasis
0,181	Stimulator of salivary secrets
0,215	Parkinsonism
0,231	Acidosis

Unlike theoretical calculations, the practical experience of treatment with drugs based on albendazole allowed to establish such side effects of the substance with its long-term administration [2, 3]:

- common: stomach pain, fever, nausea;
- rare: black, residual emptying, gums bleeding, blood in urine or stool, pain in the sternum, chills, cough, pain or difficult urination, red spots on the skin, sore throat, ulcers or white spots on the lips or mouth,

swollen glands, unusual bleeding or bruising, unusual fatigue or weakness, dizziness, loss of hair;

- isolated cases: peeling or weakening of the skin, blurred vision, dark urine, diarrhea, general feeling of fatigue or weakness, headache, joint pain or muscle, red irritated eyes, seizures, lasting stomach ache, vomiting, yellow eyes or skin.

Features of usage in special groups of patients

Also, albendazole has certain features of use in

such groups of patients as pregnant women, nursing mothers and children.

Albendazole belongs to category C. The risk of administration in pregnant women has not been investigated. Nevertheless, in animal experiments, the teratogenic effect (embryotoxicity and defects in the development of the skeleton) was detected.

In a number of guidelines of European countries for the treatment of helminthiasis of the digestive system, women of reproductive age are recommended to undergo a pregnancy test before starting administration of drugs with albendazole, and, in the case of positive results, to select anthelmintic medicines based on other active substances. The use of albendazole during pregnancy is possible in the hospital in case of urgent need.

Also, albendazole is prescribed with caution to nursing mothers, since albendazole has been ingested in milk of animals, although no such a finding has been made in humans. Usually, it is recommended to stop breastfeeding while undergoing therapy with albendazole.

The most albendazole-based medicines have age limits of 3 years [11, 13]. Echinococcosis rarely occurs in infants and young children. When neurocystoscopy, the efficacy of albendazole in children is equal to that in adults.

Drugs based on albendazole are contraindicated in patients with hypersensitivity to compounds of the benzimidazole class.

Medicines based on albendazole are prescribed with caution when the suppression of bone marrow hematopoiesis, liver failure, cirrhosis of the liver, cysticercosis with the involvement of the mesh of the eye.

In neurocysticercosis with eye defects prior to treatment it is necessary to carry out a study of the retina due to the risk of deterioration of its pathology. It is recommended to conduct the appropriate therapy with glucocorticosteroids to prevent hypertension in the first week of anticystolic and anti-inflammatory drugs intake.

Discussion. Thus, it can be concluded that despite the existing side effects and possible toxicity albendazole remains the drug of choice in treatment of helminthiasis of digestive system.

However, in order to develop the new drug with wide range of anthelmintic activity that could satisfy the needs in high-level quality complex drugs it is recommended to combine albendazole with the other anthelmintic drug. As the Ukrainian helminthologists often enhance therapeutic scheme with simultaneous usage of albendazole and praziquantel or pyrantel it is advisable to study the features and perspectives of their combination in one dosage form, namely: spectrum of pharmacological activity, potentiation, side effects and

degree of toxicity. the specified direction is the theme of our further research.

REFERENCES:

1. Tolochko KV, Vyshnevskia LI. Analysis of the domestic pharmaceutical market of anthelmintic medicines. *N Pharm.* 2017; 89:56-60.
2. Abbas A, Newsholme W. Diagnosis and recommended treatment of helminth infections. *Presc.* 2009; 3:31-41.
3. Broek I, Harris N, Henkens M et al., 2013. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment manual, 2013 ed. Médecins Sans Frontières.
4. Standard Treatment Guidelines, 6th ed. / Ghana National Drugs Programme (GNDP), 2010. – p. 375 – 501.
5. Albenza (albendazole) drug. 2018. Available at: <https://www.rxlist.com/albenza-drug.htm#description> [Accessed 12 December 2018].
6. Ottesen EA, Ismail MM, Horton J. The role of albendazole in programmes to eliminate lymphatic filariasis. *Paras T.* 1999; 15:382-6.
7. Довідник лікарських засобів України [Directory of Medicines of Ukraine]. 2013. Kyiv: Infodisk. [Ukrainian].
8. Compendium. 2018. [ONLINE]. Available at: <http://compendium.com.ua/> [Accessed 2018 December 2] [Ukrainian].
9. Horton J. Albendazole: a review of anthelmintic efficacy and safety in humans. *Paras.* 2000; 121:113-132.
10. Olds GR, King C, Hewlett J, Olveda R et al. Double-blind placebo-controlled study of concurrent administration of albendazole and praziquantel in schoolchildren with schistosomiasis and geohelminths. *J Inf Dis.* 1999; 179:996-1003.
11. Njomo DW, Tomono N, Muhoho N, Mitsui Y, Josyline KC, Mwandawiro CS. The adverse effects of albendazole and praziquantel in mass drug administration by trained schoolteachers. *Afr J Health Sci.* 2012; 16:10-4.
12. Albendazole Side Effects. 2019. Available at: <https://www.drugs.com/sfx/albendazole-side-effects.html> [Accessed 2 February 2019].
13. Tolochko KV, Vyshnevskia LI. Basic approaches to pharmacotherapy of helminthiasis and prospects of phytomedicines development for their treatment *Clin. Pharm.* 2016; 4:4-10.
14. Michael W. 2000. Treatment for intestinal helminth infection. Contrary to authors' comments, meta-analysis supports global helminth control initiatives. [ONLINE]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1118973/> [Accessed 25 November 2018]

THE STUDY OF THE COMPOSITION DISTILLED WITH WATER VAPOR OF COMMON PUMPKIN FLOWERS**Batiuchenko I.***Candidate of Pharmaceutical Sciences (Ph.D), assistant of the Department of Botany, National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine***Fedchenkova Yu.***Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Chemistry and Pharmacy Nizhyn Mykola Gogol State University, Nezhin, Ukraine***Khvorost O.***Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Chemistry of Natural Compounds, National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine***ДОСЛІДЖЕННЯ КОМПОНЕНТНОГО СКЛАДУ СПОЛУК, ЩО ПЕРЕГАНЯЮТЬСЯ З ВОДЯНОЮ ПАРОЮ, КВІТОК ГАРБУЗА ЗВИЧАЙНОГО****Батюченко І.І.***Кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри ботаніки, Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна***Федченкова Ю. А.***доктор фармацевтичних наук, професор кафедри хімії та фармації, Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, Ніжин, Україна***Хворост О. П.***доктор фармацевтичних наук, професор кафедри хімії природних сполук Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна***Abstract**

Introduction. The search for new raw materials among the widespread agricultural crops to obtain new medicinal substances is relevant today.

Aim. The qualitative and quantitative content of substances distilled with water vapor of the flowers of common pumpkin determine.

Materials and methods. The pumpkin flowers were harvested in the village Dobropolia of Kharkiv region. The component composition of sample was investigated on the chromatograph Agilent Technologies 6890N with mass spectrometry detector 5973N.

Results. The qualitative composition and quantitative content of the substances distilled with water vapor of pumpkin flowers is defined.

Conclusion. The flowers of pumpkin are perspective raw material for further pharmacognostic research.

Анотація

Вступ. Пошук нової сировини серед широко розповсюджених сільськогосподарських культур для одержання нових лікарських субстанцій є актуальним на сьогоднішній день.

Мета. Визначити в квітках гарбуза звичайного якісний склад та кількісний вміст сполук, що переганяються з водяною парою.

Матеріали та методи. Квітки гарбуза звичайного заготовляли в селі Добропілля Харківської області. Компонентний склад зразку досліджували за допомогою газового хроматографа Agilent Technology 6890N із мас-спектрометричним детектором 5973N.

Результати і висновки. Визначений компонентний склад сполук, що переганяються з водяною парою в квітках гарбуза звичайного дозволив підтвердити, що цей вид сировини є перспективним для подальшого фармакогностичного дослідження зі створенням нових лікарських засобів.

Keywords: pumpkin common (*Cucurbita pepo* L.), composition distilled with water vapor, chromatography–mass spectrometry.

Ключові слова: квітки, гарбуз звичайний, сполуки, що переганяються з водяною парою, хромато-мас-спектрометрія.

Вступ. Нагальною проблемою фармації України є створення нових лікарських засобів сучасного рівня виробництва. В цьому аспекті, найбільш привабливими джерелами сировини, завдяки достатній сировинній базі і малій токсичності, є харчові рослини, що широко культивуються в нашій країні.

Одними з таких рослин є представники роду Гарбуз (*Cucurbita*) родини гарбузові

(*Cucurbitaceae*), до якого належить 21 вид. Це одно-річні та багаторічні трав'янисті рослини представлені як культурними, так і дикорослими формами, що поширені переважно в Америці. Насіння гарбуза звичайного широко використовують в офіційній медицині, плоди та насіння в харчовій промисловості [4, с.178, 6, с. 137, 7, с. 266, 8, с. 41].

За літературними даними в народній медицині використовують також квітки гарбуза, які містять вуглеводи, амінокислоти та фенольні сполуки і проявляють протизапальні, ранозагоювальні та антиоксидантні властивості [5, с. 145, 6, с. 137].

Рослина однодомна, тому чоловічі квітки як не плодючі є доступною сировиною. Раніше нами було вивчено цю сировину на наявність і вміст органічних кислот [1, с. 9]. Цей вид сировини є перспективним для подальшого вивчення в якості джерела біологічно активних речовин (БАР).

Мета дослідження: визначення компонентного складу сполук, що переганяються водяною парою, чоловічих квіток гарбуза звичайного.

Методи та матеріали. Об'єктом дослідження явились зібрані у фазі цвітіння (червень 2016 р) в селі Добропілля Валківського району Харківської області квітки гарбуза звичайного сорту Український багатоплідний (сорт створений науковими

співробітниками Дніпропетровської дослідної станції ІОБ НААН) [4, с. 178].

Якісне та кількісне визначення сполук, що переганяються з водяною парою досліджуваної сировини проводили методом хромато-мас-спектрометрії на газовому хроматографі Agilent Technology 6890N із мас-спектрометричним детектором 5973N для рослинної сировини, що містить незначну кількість ефірної олії [3, с. 57].

Результати. В результаті дослідження в чоловічих квітках гарбуза звичайного ідентифіковано 31 речовину, серед яких – терпеноїди та їх похідні, ароматичні сполуки, альдегіди, насичені та ненасичені жирні кислоти, ациклічні насичені вуглеводні (табл.).

Хроматограма сполук, що переганяються з водяною парою, чоловічих квіток гарбуза звичайного наведена на рис.

Таблиця

Компонентний склад сполук, що переганяються водяною парою, чоловічих квіток гарбуза звичайного

№ з/п	Індекс утримання, хв	Ідентифікована сполука	Кількісний вміст, мг/кг
1	7.57	бензиловий спирт	2.9
2	7.78	лимонен	0.9
3	9.81	β-фенілетиловий спирт	2.4
4	12.54	α-терпинеол	2.5
5	12.95	етилкаприлат	0.8
6	13.04	деканаль	1.6
7	15.7	нонанова кислота	1.5
8	16.2	2-метокси-4-вінілфенол	1.4
9	18.77	капринова кислота	1.2
10	19.33	етилкапринат	2.3
11	20.78	геранілацетон	0.6
12	22.13	дигідроактинідіолід	1.2
13	23.49	елеміцин	10.7
14	24.63	лауринова кислота	7.9
15	26.11	транс-ізоелеміцин	40.3
16	29.04	міристинова кислота	26.6
17	30.22	14-пентадецена кислота	3.5
18	30.61	пентадеканова кислота	18.5
19	31.72	пальмитолейнова кислота	31.5
20	32.2	пальмітинова кислота	160.6
21	33.89	хенейкозан	8.6
22	34.16	лінолева кислота	72.1
23	34.24	олеїнова кислота	21.4
24	34.51	стеаринова кислота	7.6
25	36.21	трикозан	209.0
26	37.17	тетракозан	22.6
27	38.23	пентакозан	252.6
28	39.1	гексакозан	23.8
29	40.08	гептакозан	209.7
30	41.06	сквален	310.0
31	41.77	нонакозан	94.2

Серед визначених сполук переважав вміст ациклічного тритерпеноїду – сквалену (310 мг/кг); аліфатичних вуглеводнів: пентакозану (252,6 мг/кг), гептакозану (209,7 мг/кг), трикозану (209 мг/кг); вищої жирної кислоти – пальмітинової (160,6 мг/кг). Проте, особливий науковий інтерес представляє біологічно активна сполука сквален (310 мг/кг), який має антиканцерогенні, протимікробні, фунгіцидні, радіопротекторні властивості [2, с. 199].

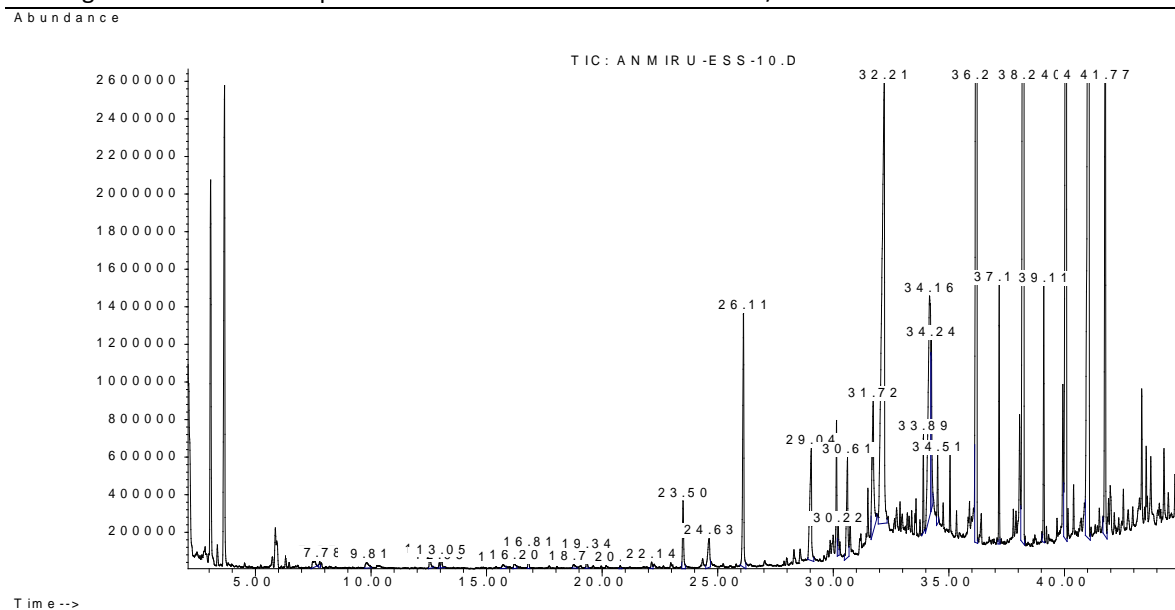


Рис. Хроматограма сполук, що переганяються водяною парою, чоловічих квіток гарбуза звичайного.

Висновки.

1. Хромато-мас-спектрометричним методом у чоловічих квітках гарбуза звичайного ідентифіковано 31 речовину. В найбільшій кількості у досліджуваній сировині містяться сквален (310 мг/кг), пентакозан (252,6 мг/кг), гептакозан (209,7 мг/кг), трикозан (209 мг/кг), пальмітинова кислота (160,6 мг/кг).

2. Результати досліджень є підґрунтям для подальшого фітохімічного вивчення чоловічих квіток гарбуза звичайного як перспективного виду лікарської рослинної сировини.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Батюченко І. І. Изучение органических кислот в листьях, стеблях, мужских цветках тыквы обыкновенной / И. И. Батюченко, Ю. А. Федченкова, О. П. Хворост // Український медичний альманах. – 2013. – Т. 16, № 6. – С. 9-11.
2. Полова Ж. М. Застосування олії амаранту, як джерела сквалену, у технології м'яких лікарських та косметичних засобів / Ж. М. Полова, А. І. Кашпур // Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин : матеріали II міжнар. наук.-практ. Internet-конф. м. Харків, 21-23 берез. 2016 р. – Х. : НФаУ, 2016. – С. 199–200.
3. Процька В. В. Дослідження летких компонентів кореневищ з коренями, листя та квіток хости

подорожничкової / В. В. Процька, І. О. Журавель // Фітотерапія. Часопис. – 2016. – № 2. – С. 57-61.

4. Сич З. Д. Галка Олексій Титович – унікальне явище у селекції баштанних культур. / З. Д. Сич, І. М. Бобось // Створення генофонду овочевих і баштанних культур з високим адаптивним потенціалом та виробництво екологічно чистої продукції: матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, 29 серпня 2014 р., Дніпропетровська дослідна станція. Олександрівка, Дніпропетровська обл., Україна. – 2014. – С. 178-181.

5. Фурса Т. Б. Культурная флора СССР / Т. Б. Фурса, А. И. Филлов. – М.: Изд-во «Колос», 1982. – Т. XXI. Тыквенные. – С. 145–209.

6. El-Sayed M. M. Hashash M. M., Abdel-Hady A. A. [et al.]. Total phenolic and flavonoid contents and antioxidant activity of *Lantana camara* and *Cucurbita pepo* (squash) extracts as well as GC-MS analysis of *Lantana camara* essential oils // *World Journal of Pharmaceutical Research*. – 2017. – Vol. 6, № 1. – P. 137-153.

7. Lim T. K. Edible medicinal and non-medicinal plants / T. K. Lim. – New York, London: Springer, 2012. – Vol. 2, Fruits. – P. 266–280.

8. Song Y., Ni Y., Hu X. [et al.]. Effect of phosphorylation on antioxidant activities of pumpkin (*Cucurbita pepo*, Lady Godiva) polysaccharide. // *Int J Biol Macromol*. – 2015. – Vol. 81. – P. 41–48.

№35/2019

Norwegian Journal of development of the International Science

ISSN 3453-9875

VOL.2

It was established in November 2016 with support from the Norwegian Academy of Science.

DESCRIPTION

The Scientific journal “Norwegian Journal of development of the International Science” is issued 12 times a year and is a scientific publication on topical problems of science.

Editor in chief – Karin Kristiansen (University of Oslo, Norway)

The assistant of the editor in chief – Olof Hansen

- James Smith (University of Birmingham, UK)
 - Kristian Nilsen (University Centre in Svalbard, Norway)
 - Arne Jensen (Norwegian University of Science and Technology, Norway)
 - Sander Svein (University of Tromsø, Norway)
 - Lena Meyer (University of Gothenburg, Sweden)
 - Hans Rasmussen (University of Southern Denmark, Denmark)
 - Chantal Girard (ESC Rennes School of Business, France)
 - Ann Claes (University of Groningen, Netherlands)
 - Ingrid Karlsen (University of Oslo, Norway)
 - Terje Gruterson (Norwegian Institute of Public Health, Norway)
 - Sander Langfjord (University Hospital, Norway)
 - Fredrik Mardosas (Oslo and Akershus University College, Norway)
 - Emil Berger (Ministry of Agriculture and Food, Norway)
 - Sofie Olsen (BioFokus, Norway)
 - Rolf Ulrich Becker (University of Duisburg-Essen, Germany)
 - Lutz Jäncke (University of Zürich, Switzerland)
 - Elizabeth Davies (University of Glasgow, UK)
 - Chan Jiang (Peking University, China)
- and other independent experts

1000 copies

Norwegian Journal of development of the International Science

Iduns gate 4A, 0178, Oslo, Norway

email: publish@njd-iscience.com

site: <http://www.njd-iscience.com>