

краун-6-комплексом. Строение и состав синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопии. Установлено, что некоторые из синтезированных соединений относятся к малотоксичным: значения LD<sub>50</sub> их находятся в интервале от 485 мг/кг до 120 мг/кг. Близость химического строения синтезированных соединений к строению противоопухолевого препарата 5-фторурацила, значения параметров их токсичности позволяют рассматривать данные соединения как потенциальные лекарственные противоопухолевые средства.

**Ключевые слова:** урацил, фторотан, катализ, опухоль.

#### Summary

**Welchinska O.V., Nizenkovska I.V., Yagupova A.S.** *Original derivatives of uraciles with potential antitumour activity.*

A new convenient method for the preparation of heterocyclic monoderivatives on the base of uraciles and ftorotan with 18-crown-6-complex as catalyst was described. The structure and composition of synthesized compounds has been confirmed by data of elemental analysis, IR- and NMR<sup>1</sup>H-spectra. It was discovered that some of compounds, which synthesized applies to a little toxic preparations: value of their LD<sub>50</sub> are from 485 mg/kg to 120 mg/kg. Image of chemical structure of the compounds, which synthesized to stricture of antitumour drug 5-fluorouracile, value of toxically parameters permits to examine these compounds as potential medical antitumour facilities.

**Key words:** uracile, ftorotan, catalyses, tumour.

**Рецензент:** д.мед.н., проф. В.Д. Лук'яничук

УДК 618.146-008.64+618.15-022.7]- 055.26-77.121.7:577.112.385.2

## ВЛИЯНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ АРГИНИНА (СИНТЕЗ NO) У БЕРЕМЕННЫХ С ИСТМИКО- ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ВАГИНАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Е.П.Гнатко, Хабиб Бен Абделуахед Димасси,

А.В. Коцюруба

Национальный медицинский университет  
им.А.А. Богомольца (Киев)

#### Введение

Среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает проблема невынашивания беременности [1,2]. Одной из частых причин прерывания беременности во втором триместре является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) [1,3]. Роль истмико-цервикальной недостаточности в спонтанном прерывании беременности до конца не выяснена. На основании многочисленных исследований было установлено, что механизм прерывания беременности при ИЦН, независимо от ее характера, связан со структурными изменениями шейки матки [4,5]. Процессы ее структурных изменений, обозначающих созревание, представляют собой активный метаболический процесс, который затрагивает компоненты внеклеточного матрикса шеечной ткани и характеризуется снижением общего количества коллагена, увеличением скорости его деградации и повышением активности коллагенолитических ферментов в шейке матки [6,7].

Известно, что цитокины, различные металлопротеиназы, простагландины и NO являются воспалительными медиаторами. Обширная инфильтрация цервикальной стромы такими иммунными клетками, как лейкоциты, макрофаги и нейтрофилы индуцирует провоспалительные цитокины и коллагеназы, которые стимулируют и ускоряют деградацию внеклеточного матрикса. Действие простагландинов и оксида азота активизи-

руется этими каскадными реакциями и приводит к полному созреванию шейки матки и индукции родов [8]. Повышенное количество иммунных клеток связано с увеличением активности iNOS [9]. На сегодня есть предположения, что цервикальное ремоделирование включает активацию воспалительных иммунных клеток, но антибиотики не имеют никакого эффекта, поскольку они не влияют на транспорт иммунных клеток [7].

Общепринятым методом лечения ИЦН во время беременности является ушивание шейки матки [10]. Важным направлением в проблеме невынашивания беременности при ИЦН является разработка вопросов, касающихся механизмов индукции преждевременных родов и тактики ведения беременных с ИЦН при сопутствующих вагинальных инфекциях, наличие которых не только осложняет, но и является противопоказанием для проведения хирургического лечения истмико-цервикальной недостаточности.

Представляло научный и практический интерес изучение влияния патогенетической терапии на окислительный метаболизм аргинина и уровень провоспалительных цитокинов в цервикальном содержимом при ИЦН и вагинальных инфекциях для улучшения исходов беременности и обоснования эффективной тактики у беременных при данной патологии.

**Связь работы с научными планами, работами, темами.** Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца "Оценка репродуктивного здоровья женщин в современных условиях: оценить течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с СПКЯ и бесплодием в анамнезе; изучить некоторые механизмы патогенеза аномалий родовой деятельности и гипоксии плода при разных видах акушерской патологии (номер государственной регистрации - 0101U0033191).

**Цель работы** - изучить влияние комплекса патогенетической терапии с включением биофлавоноида кверцетина, как ингибитора iNOS на окислительный метаболизм аргинина (синтез NO) в цервикальном содержимом у беременных с ИЦН и вагинальными инфекциями.

### Материал и методы исследований

В рамках данного исследования проводилось наблюдение за 58 беременными, страдающими невынашиванием на почве истмико-цервикальной недостаточности в сроках 15-20 недель гестации, которые были выбраны методом рандомизации с включением в исследование каждой третьей пациентки с невынашиванием в анамнезе и положительными УЗ признаками ИЦН в сроки 15-21 неделя беременности без изменения тонуса матки. Контрольные исследования проведены у 22 здоровых беременных в эти же сроки гестации.

Комплекс патогенетической терапии включал разработанную поэтапную лечебную тактику, которая предполагала не только купирование проявлений инфекционного процесса, но и создавала бы условия для проведения хирургической коррекции ИЦН. Проведение этиологической терапии предусматривало назначение антибактериальной терапии с учетом выявленной микрофлоры, характерной для бактериального вагиноза или вагинита. В последующем проводилось восстановление нормального биоценоза влагалища с использованием пробиотиков. Метаболическая терапия включала назначение биофлавоноида, который обладает противовоспалительным эффектом в результате блокады липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, что способствует снижению уровня индуцибельной NO-синтазы (iNOS), и что, в свою очередь, снижает выброс провоспалительных цитокинов и простагландинов, индуцирующих созревание шейки матки. При положительных результатах лечения вагинальных инфекций, элиминации патогенной микрофлоры и нормализации иммуно-биохимического статуса проводилась хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности.

Для оценки эффективности проводимой терапии беременные с ИЦН и вагинальными инфекциями были распределены на подгруппы, в одной из которых (группа сравнения) проводили только этиотропную терапию (подгруппа Б), в другой - дополнительно проводилась метаболическая терапия (подгруппа А). После курса терапии у беременных выполнялся тот же

спектр исследований. Всем пациенткам проводилось комплексное клиничко-лабораторное обследование, включающее изучение анамнеза, специальное гинекологическое исследование, общепринятые клиничко-лабораторные исследования.

В качестве мониторинга за состоянием шейки матки применялся метод трансабдоминального (с использованием конвексного датчика частотой 3,5-4,0 МГц) и трансвагинального (с использованием внутривлагалищного датчика частотой 7,5 МГц) сканирования на аппарате "ALOKA-SSD-1700" (Япония).

Бактериоскопическое исследование включало исследование мазков влагалищного содержимого с определением количества лейкоцитов, эпителиальных клеток, наличия патогенной и непатогенной микрофлоры, pH влагалища и "ключевых" клеток, проводился амино-тест. Бактериологическое исследование проводилось для видовой идентификации микрофлоры влагалища путем посева на среды, в случаях необходимости для уточнения возбудителя проводилась диагностика с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Содержание оксида азота при структурных изменениях шейки матки у беременных определяли по уровням стабильных метаболитов оксида азота - нитрит- и нитрат-анионов ( $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ), а также по содержанию низкомолекулярных нитрозотиолов (НМНТ) в цервикальной жидкости. Нитрит-анион ( $\text{NO}_2^-$ ) определяли колориметрическим методом Грина, используя реактив Гриса (Green L.C. et al., 1982); нитрат-анион ( $\text{NO}_3^-$ ) - колориметрическим методом с использованием бруцинового реактива по методике N.R. Bank (1993). Содержание низкомолекулярных нитрозотиолов (НМНТ) определяли методом Saville (Green L.C. et al., 1982). Определение провоспалительных цитокинов - интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-8 и фактора некроза опухоли - (ФНО- $\alpha$ ) проводили методом ИФА с помощью тест-систем в цервикальной жидкости.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием статистического пакета Statistica-6,0 для Windows с выведением  $M \pm m$  и достоверностью отличий (P) по критерию Стьюдента.

### Полученные результаты и их обсуждение

Все обследованные женщины находились в активном репродуктивном периоде: от 20 до 37 лет. Средний возраст женщин составил -  $28,9 \pm 0,9$  лет. Среди обследованных женщин основной группы искусственные аборт были у 8 (13,8%), самопроизвольные - у 15 (25,9%), те и другие аборт - у 18 (31,0%). В контрольной группе у 12 (54,5%) были искусственные аборт без осложнений. В анамнезе у 37 (63,8%) женщин основной группы были роды: срочные роды - у 8 (13,8%), преждевременные роды - у 16 (27,6%), срочные и преждевременные роды - у 13 (22,4%). В контрольной группе у 17 (72,3%) женщин были срочные физиологические роды. Из осложнений предыдущих беременностей у женщин с ИЦН и вагинальными инфекциями наиболее часто отмечалось преждевременное излитие вод - у 15 (25,7%), угроза прерывания беременности - у 17 (29,3%), ИЦН - у 16 (27,6%). Анализ гинекологической заболеваемости у обследованных показал, что 49 (84,5%) женщин имели в анамнезе гинекологическую патологию. Наибольший удельный вес имели воспалительные заболевания (37,9%) и нарушения менструальной функции (24,1%).

При оценке биоценоза влагалища у женщин основной группы было выявлено, что вагиноз диагностировался у 28 (48,3%), вагинит - у 30 (51,7%) женщин основной группы. При выявлении инфекции в цервикальном канале методом ПЦР-диагностики выявлено персистенцию уреоплазмы у 10,3% пациенток, микоплазмы - у 13,8%, хламидии - 6,9%. При бактериологическом исследовании в слизи цервикального канала определялись условно-патогенные микроорганизмы у 77,6% женщин, в основном, эшерихии, энтерококки, микоплазма, облигатные анаэробы (бактероиды, пептострептококки). Только у 10,3% пациенток выявлены монокультуры, у остальных обнаружены ассоциации 2-6 видов микроорганизмов. При выявлении бактериального вагиноза преобладали грамотрицательные бактерии: гарднереллы, бактероиды, мобилункус. Характерным для бактериального вагиноза было также отсутствие лактобактерий, обнаружение "ключевых клеток", отсутствие лейкоцитов, отмечался сдвиг pH 4,5.

При ультразвуковом обследовании был подтвержден диагноз ИЦН, который ставился при наличии не менее двух положительных УЗ признаков: укорочение длины цервикального канала, ширины шейки матки, величины раскрытия внутреннего зева, глубины раскрытия внутреннего зева. Наиболее частым признаком ИЦН были укорочение длины цервикального канала, раскрытие внутреннего зева и глубина раскрытия.

Оценка содержания стабильных метаболитов оксида азота в цервикальном содержимом показала, что у беременных с ИЦН и вагинальными инфекциями имело место повышение содержания  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ , а также НМНТ, что свидетельствовало об увеличении уровня окислительного метаболизма L-аргинина (табл.1).

Таблица 1

**Содержание стабильных метаболитов оксида азота в цервикальной жидкости у беременных с ИЦН и вагинальными инфекциями,  $M \pm m$**

Группы	n	$\text{NO}_2^-$ , пмоль/мг белка	$\text{NO}_3^-$ , нмоль/мг белка	НМНТ пмоль/мг белка
Основная	58	56,61±11,78*	8,81±0,70*	1589,2±101,9*
Контрольная	22	18,85±0,39	2,09±0,05	94,5±1,7

**Примечание:** в табл. 1-2 \* указана достоверность  $p < 0,05$  между группами.

Как известно, в физиологических условиях продукция нитрит-аниона является отражением в большей мере активности конститутивной NO-синтазы, тогда как при патологических состояниях, в том числе и воспалении, увеличение содержания данного стабильного метаболита указывает на активацию индуцибельной NOS. Повышение уровня нитрат-аниона в цервикальном содержимом у беременных с ИЦН и вагинальными инфекциями свидетельствует об активации окислительного метаболизма аргинина, осуществляющегося через образование токсического продукта пероксинитрита, который путем окисления SH-групп ведет к образованию нитрозотиолов, в т.ч. и низкомолекулярных нитрозотиолов (в основном нитрозилированного низкомолекулярного антиоксиданта глутатиона).

Таким образом, полученные результаты подтверждают избыточное образование оксида азота как путем активации ин-

дуцибельной NOS, так и супероксидрадикала, необходимых для образования пероксинитрита и нитрозилирования SH групп.

Оценка уровней провоспалительных цитокинов в цервикальном содержимом показала, что у обследованных беременных с ИЦН и вагинальными инфекциями имело место значительное повышение их содержания (табл.2).

Таблица 2

**Содержание провоспалительных цитокинов в цервикальной жидкости у обследованных беременных,  $M \pm m$**

Группы	n	IL - 1 $\beta$ пг/мл	IL - 8 пг/мл	TNF - $\alpha$ пг/мл
основная	58	112,9±8,3*	623,8±12,9*	131,8±4,5*
контрольная	22	29,9±1,29	13,10±0,43	59,5±1,35

Согласно данным литературы провоспалительные цитокины являются индукторами iNOS.

Таким образом, при ИЦН и вагинальных инфекциях индукция провоспалительными цитокинами индуцибельной NOS активизирует окислительный метаболизм L-аргинина (синтез NO), что, в свою очередь, запускает каскад биохимических реакций, аналогичных при воспалительной реакции и структурных изменениях шейки матки в процессе созревания.

Поэтому, включение в комплекс лечебных мероприятий препаратов - ингибиторов iNOS было патогенетически обоснованным. Этим требованиям соответствует биофлавоноид кверцетин, являющийся не только ингибитором индуцибельной NOS, и стимулятором конститутивной NOS но и сильным антиоксидантом.

Результаты обследования беременных после лечения показали, что в обеих подгруппах беременных с ИЦН и вагинальными инфекциями имелась четкая тенденция к снижению уровней стабильных метаболитов оксида азота, а также НМНТ в цервикальном содержимом (табл.3).

Заслуживает внимания тот факт, что процент  $\text{NO}_2^-$  в суммарном содержимом стабильных метаболитов до лечения составлял 0,065%, а после - 0,14%, т.е. более чем в 2 раза возрастал после лечения, свидетельствуя о снижении активности окислительного метаболизма аргинина, идущего по индуцибельному пути.

Таблица 3

Содержание стабильных метаболитов оксида азота и НМНГ в цервикальном содержимом у беременных с ИЦН и вагинальными инфекциями до и после лечения,  $M \pm m$

Подгруппы	к-во	NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , нмоль/мг белка		NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , нмоль/мг белка		НМНГ, нмоль/мг белка	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
А	32	57,40±2,87	49,5±2,10	8,68±0,29	3,52±0,68*	1565,6±37,72	634,3±67,1*
Б	26	55,90±2,70	28,6±1,23	8,93±1,98	7,38±0,97	1612,8±201,4	1289,6±95,2
Конт роль	22	18,85±0,39		2,09±0,05		94,5±1,7	

Примечание: в табл. 3-4 \* указана достоверность  $p < 0,05$  до и после лечения.

Эти данные указывают не только на снижение активности индуцибельного пути синтеза оксида азота после комплексной терапии с включением метаболического компонента, ведущего к образованию пероксинитрита и процессов нитрозилирования, но и о возможном усилении конституитивного синтеза NO, выполняющего важную регуляторную роль.

Анализируя результаты лечебного эффекта на содержание провоспалительных цитокинов у беременных с ИЦН и вагинальными инфекциями можно прийти к заключению, что в результате проводимой поэтапной терапии отмечается стойкая тенденция к снижению уровня провоспалительных цитокинов в цервикальном содержимом (таблица 4).

Таблица 4

Содержание провоспалительных цитокинов в цервикальной жидкости у беременных с ИЦН и вагинальными инфекциями до и после лечения,  $M \pm m$

Подгруппы	к-во	IL-1β пг/мл		IL-8 пг/мл		TNF-α пг/мл	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
А	32	113,6±1,9	93,5±2,4*	625,4±9,94	382,1±9,3*	132,0±1,7	98,8±9,5*
Б	26	112,1±8,9	96,2±3,7	622,2±10,1	583,6±11,4	131,6±11,3	105,7±10,3
Конт роль	22	29,9±1,29		13,10±0,43		59,5±1,35	

В подгруппе беременных, получавших метаболическую терапию (подгруппа А) величины уровней провоспалительных цитокинов имели достоверную разницу по сравнению беременными подгруппы Б (табл.4)

Оценивая клинический эффект от проведенной терапии можно отметить, что после комплексной терапии с включением кверцетина у 87,5% пациенток произошла элиминация возбудителя из цервико-вагинального содержимого; при бактериологическом исследовании не выявлено роста представителей условно-патогенной микрофлоры. Клинический эффект выражался у 93,8% пациенток в исчезновении субъективных ощущений дискомфорта в области половых органов, уменьшении количества патологических белей и гиперемии стенок влагалища. В подгруппе беременных, не получавших кверцетин элиминация возбудителя произошла у 84,6%, однако клинические проявления инфекции сохранялись у 23,1% беременных.

По данным УЗИ у беременных подгруппы А прогрессирования признаков ИЦН отмечено не было. 26(81,3%) пациенткам была проведена хирургическая коррекция ИЦН, 5(15,6%) - применен пессарий. Осложнений не было. В подгруппе Б по данным УЗИ прогрессирование признаков ИЦН после проведенной терапии было отмечено у 4 (15,4%), только у 15 (57,7%) была проведена хирургическая коррекция, пессарий не применялся, остальным 7 (26,9%) - продолжалась противовоспалительная терапия.

У беременных подгруппы А только у 2(8,7%) пациенток с хирургической коррекцией имело место преждевременное излитие околоплодных вод, в то время как в подгруппе Б данное осложнение отмечено у 4(26,7%).

В подгруппе А среди беременных, которым была проведена хирургическая коррекция, доносили беременность до срока 22(84,6%) женщин, преждевременные роды были у 4(15,4%). Из числа беременных подгруппы А, у которых был применен пессарий доносили беременность 4(80%) женщин и у 1((3,1%)- были преждевременные роды. Среди беременных этой подгруппы хирургическая коррекция не проводилась у одной пациентки (3,1%) и у нее тоже произошли преждевременные роды.

Всего в этой группе при различной тактике ведения на фоне применения патогенетической терапии доносили беременность 26(81,3%) женщин и 6(18,8%) - имели преждевременные роды.

Среди беременных погруппы Б, имевших хирургическую коррекцию ИЦН доносили беременность 10 (66,7%), преждевременные роды были у 5 (33,3%). У остальных 11 (42,3%) беременных, не получавших серкляжа, также произошли преждевременные роды в сроки 22-32 недели беременности.

Таким образом, применение комплексной терапии с включением ингибитора iNOS значительно улучшало клинический эффект, результаты хирургической коррекции и повышало частоту доношивания беременности на 42,8%.

#### Выводы

1. Комплексная патогенетическая терапия с включением ингибиторов iNOS снижает уровни провоспалительных цитокинов, уменьшает избыточное содержание оксида азота, образующегося путем окисления L-аргинина по индуцибельному пути и увеличивает образование NO путем окисления L-аргинина по конститутивному пути

2. Назначение данного комплекса патогенетической терапии беременным с ИЦН и вагинальными инфекциями улучшает биохимические процессы в шейке матки в период ее несвоевременного созревания в условиях вагинитов и вагинозов.

3. Применение комплексной патогенетической терапии значительно улучшает клинический эффект при ИЦН на фоне вагинальных инфекций, создает условия для проведения хирургической коррекции и повышает частоту доношивания беременности.

4. Оценка эффективности комплексной поэтапной терапии с включением биофлавоноида кверцетина позволит раскрыть патогенетические механизмы реализации ИЦН в условиях вагинальных инфекций и обосновать применение лечебных мероприятий, улучшающих исходы беременности.

#### Литература

1. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / В.М.Сидельникова. -М.: Триада-Х, 2002. - 304 с.

2. Миронова Т.А. Особенности темперамента женщин с невынашиванием беременности / Т.А. Миронова // Материалы научно-практической конференции "Невынашивание беременности и недоношенный ребенок" (Петрозаводск, 17-19 июня 2002 г.). - Петрозаводск, 2002. - С.74-75.

3. Lotgering F.K. Clinical aspects of cervical insufficiency / F.K. Lotgering // BMC Pregnancy and Childbirth. - 2007. - Vol.7, № 2. - P.17-21.

4. Истміко-цервікальна недостатність / [Писарева С.П., Коханевич Є.В., Гойда Н.Г. та інші.]. - Київ, 2002. - 42 с.

5. Final results of the Cervical Incompetence Prevention Randomized Cervical Trial (CIPRACT) therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone / S.M.Althuisius, G.A.Dekker, P.Hummel [e.a.] // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2001. - Vol. 75, №185. - P.1106-1112.

6. Kelly R.W. Inflammatory mediators and cervical ripening / R.W. Kelly // J. Reprod. Immunol. - 2002. - Vol.57, № 1-2. - P. 217-224.

7. Leppert P.C. Cervical softening, effacement and dilatation: a complex biochemical cascade / P.C.Leppert // J. Maternal Fetal Med. - 1992. - Vol.1. - P.213-223.

8. Norman J.E. Cervical ripening after nitric oxide / J.E.Norman, A.J.Thomson, I.A.Greer // Hum. Reprod. - 1998. - Vol.1, № 2. - P. 251-255.

9. Changes in the expression of nitric oxide synthase in human uterine cervix during pregnancy and parturition / M.A.Ledingham, A.J.Thomson, A.Young [e.a.] // Mol. Hum. Reprod. 2000. - Vol.6. - P. 1041-1048.

10. Чайка В.К. Невынашивание беременности: проблемы и тактика лечения / В.К.Чайка, Т.Н. Демина. - Севастополь; Донецк : Вебер, 2001. - 260 с.

#### Резюме

Гнатко Е.П., Димасси Хабиб Бен Абделуахед, Коцюруба А.В. Влияние патогенетической терапии на окислительный метаболизм аргинина (синтез NO) у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и вагинальными инфекциями.

У 58 беременных в сроки 15-21 неделя беременности с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) и вагинальными инфекциями изучено влияние патогенетической комплексной терапии с включением индуктора iNOS. Показано, что данная терапия приводит к снижению как провоспалительных цитокинов, так и iNOS, угнетая активность окислительного метаболизма L-аргинина, что улучшает биохимические процессы в шейке матки в период ее несвоевременного созревания в условиях вагинитов и вагинозов.

**Ключевые слова:** L-аргинина, оксид азота, стабильные метаболиты оксида азота, провоспалительные цитокины, вагинальные инфекции.

#### Резюме

**Гнатко О.П., Дімассі Хабіб Бен Абделуахед, Коцюруба А.В.**  
*Influence of pathogenetic therapy on oxidative arginine metabolism (NO synthesis) in pregnant women with isthmico-cervical insufficiency and vaginal infections.*

У 58 вагітних в терміні 15-21 тиждень вагітності з істміко-цервікальною недостатністю (ИЦН) та вагінальними інфекціями вивчено вплив патогенетичної комплексної терапії з включенням індуктора iNOS. Показано, що дана терапія веде до зниження як прозапальних цитокинів, так і iNOS, пригнічуючи активність окисного метаболізму L-аргініну, що покращує біохімічні процеси в шийці матки в період її несвоечасного дозрівання в умовах вагінозів і вагінітів.

**Ключові слова:** L-аргінін, оксид азоту, стабільні метаболіти оксиду азоту, прозапальні цитокини, вагінальні інфекції.

#### Summary

**Gnatko E.P., Dimassi Habib Ben Abdeluahed, Kotsyuruba A.V.**  
*Influence of pathogenetic therapy on oxidative arginine metabolism (NO synthesis) in pregnant women with isthmico-cervical insufficiency and vaginal infections.*

Influence of pathogenetic complex therapy with inclusion of iNOS inducator was studied in 58 pregnant women at 15-21 week of gestation with isthmico-cervical insufficiency (ICI) and vaginal infections. It is shown that this therapy leads to decrease of both pro-inflammatory cytokines, and iNOS, suppressing activity of oxidative L-arginin metabolism that improves biochemical cervical processes at the period of preterm maturation in the background of vaginitis and vaginosis.

**Key words:** L-arginin, nitric oxide, stable metabolites of nitric oxide, proinflammatory cytokines, vaginal infections.

**Рецензент:** д. мед. н., проф. В. В. Сімрок

УДК 615.212: 615.32

## ДОСЛІДЖЕННЯ АНАЛЬГЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ РОСЛИННИХ ЗБОРІВ З ГРИЦИКАМИ ЗВИЧАЙНИМИ

О.О. Добра, Б.А. Самура

Національний фармацевтичний університет (Харків)

#### Вступ

Важливим аспектом сучасної клінічної медицини залишається знеболення різноманітних патологічних процесів. Больовий синдром є супроводжуючою частиною багатьох хвороб.

При купіруванні болю поряд з фармакотерапією застосовується фітотерапія. За допомогою синтетичних анальгетичних лікарських препаратів знеболення можливо досягти швидко, але при тривалому застосуванні синтетичних ненаркотичних анальгетиків дуже великий ризик виникнення побічних ефектів (ульцерогенна дія, алергічні реакції, внутрішні та шлунково-кишкові кровотечі та ін.). Тому пошук ефективних та безпечних лікарських засобів з анальгетичною дією залишається актуальним завданням сучасної експериментальної фармакології. Перевагою фітотерапії є відсутність небажаних побічних ефектів та серйозних ускладнень, що дуже актуально при лікуванні хронічних захворювань. Лікарські рослини за вмістом діючих речовин ближче до організму людини, ніж синтетичні лікарські засоби [4]. Вони містять флавоноїди, які можуть справляти знеболюючий ефект та впливати на різні сторони патогенезу при наявності запальних процесів у хворих. Крім того, вони покращують реологічні властивості крові, мікроциркуляцію та обмінні процеси у судинах [8, 13, 15]. Застосування лікарських рослин з подібними видами фармакологічної дії є актуальним для людей з індивідуальною непереносимістю, алергічними захворюваннями, виразковою хворобою шлунку та дванадцятипалої кишки [5].

Враховані літературні дані, що трава грициків звичайних, квітки глоду одноматочкового, квітки календули лікарської,