

противогерпетического препарата. Пассивная иммунотерапия основана на использовании конъюгированных моноклональных антител. Моноклональные антитела, созданные для обнаружения специфических мишеней на опухолевых клетках, могут быть использованы для целенаправленного поражения этих клеток. С этой целью разрабатываются иммунотоксины для прямого и непрямого токсического воздействия на опухоль или для привлечения к опухоли и активации Т-киллеров, что позволит обеспечить специфическую иммунотерапию на основе антител. Таким образом, комплексное использование современных методов биотерапии открывает принципиально новые возможности в онкологии.

**ПИРОТЕРАПИЯ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ  
ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ  
ЛИПОПОЛИСАХАРИДОВ В МЕДИЦИНЕ**

Должко Д.В.

*Национальный фармацевтический университет, Харьков,  
e-mail: s.mironchenko@ukr.net*

Пиротерапия – метод лечения различных заболеваний с помощью искусственного повышения температуры тела человека или искусственного вызывания гипертермии. Пиротерапия зародилась в конце XVIII века, когда лихорадка вызывалась введением животным различных гнилостных продуктов (Seybert, 1798). Burdon-Sanderson (1876) приготовил из гниющего мяса осаждением алкоголем вызывающий лихорадку препарат, названный им пирогеном. Главный врач Одесской психиатрической больницы А.С. Розенблюм (основатель метода лихорадочно-инфекционной терапии душевнобольных) в 1874 г., пользуясь свирепствовавшей в то время в Одессе эпидемией возвратного тифа, привил с успехом это инфекционно-лихорадочное начало 12-ти душевнобольным. После успешных опытов (1887 г.) венского психиатра Вагнера-Яурегга по прививке малярии с лечебной целью хронически душевнобольным, начиная с первой четверти XX века, метод маляротерапии стал успешно внедряться в психиатрическую практику для лечения больных сифилисом мозга, паралитикам, пациентам, страдающим шизофренией. Кроме маляротерапии, стали внедряться интенсивные лихорадочные состояния, вызываемые скипидарными абсцессами, сульфозинотерапия и др. Далее, в лечебной практике стали использоваться пирогенные препараты – липополисахариды (ЛПС): пиромен, пирексаль и др. Препаратом, который не утратил своего значения и до настоящего времени, является пирогенал, приготовленный из микробных культур *Pseudomonas aeruginosa* и *E. typhosa*. ЛПС имеют сложную структуру, но ее основными компонентами являются липоид А и полисахарид, который включает О-специфическую цепь и олигосахаридный остов. Иммунизация ЛПС или грамтрицательными бактериями индуцирует образование антител только к О-специфической цепи ЛПС, обладающей антигенными свойствами. Активация защитных механизмов при действии ЛПС в основном связана с полисахаридом, в то время как токсические эффекты обусловлены липоидом А. Очищенный липоид А обладает иммуногенностью и может стимулировать защитные реакции, однако в целой молекуле ЛПС эта способность проявляется слабо. По мнению Б.В. Крайцера, пирогенал можно рассматривать в качестве поддающегося дозировке неспецифического стрессора, вызывающего санациогенный стресс, мобилизующего и стимулирующего защитные силы организма. Так, пирогенал как санациогенный стрессор содействует адекватной перестройке на новом

уровне реципрокных взаимоотношений между симпатическим и парасимпатическим тонусом. ЛПС, во-первых, применяются для стимуляции иммунитета и неспецифической резистентности организма: при более высокой температуре интенсивнее происходит синтез антител, интерферонов, интерлейкинов и других цитокинов, отмечается общее повышение интенсивности окислительного метаболизма и усиленное образование токсичных для микроорганизмов и паразитов свободных радикалов, усиление лейкопоза и развитие гиперлейкоцитоза, хемотаксиса и фагоцитарной активности лейкоцитов. Именно с иммуностимуляцией связывают эффективность пиротерапии при многих вялотекущих, хронических инфекционных заболеваниях, в норме протекающих без температурной реакции, без выраженного воспаления и без формирования напряженного иммунитета. Во-вторых, эффективность пиротерапии при некоторых заболеваниях связана с повышением проницаемости сосудов и тканевых барьеров не только для иммунных клеток и факторов гуморального иммунитета, но и для антибиотиков и других лекарств. С повышением проницаемости гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) для антибиотиков и химиопрепаратов связывают эффективность пиротерапии при сифилитическом энцефалите (прогрессивном параличе), токсоплазмозе ЦНС и других нейроинфекциях; для антидепрессантов и антипсихотиков – при резистентных депрессиях и психозах. С повышением проницаемости гемато-простатического барьера для антибиотиков связывают эффективность пиротерапии при хроническом простатите. В-третьих, эффективность пиротерапии связана со свойствами самих возбудителей некоторых заболеваний, которые не могут размножаться или плохо размножаются при повышении температуры тела хозяина. Так, эффект пиротерапии при сифилисе также объясняется высокой термочувствительностью возбудителя. Пиротерапия также эффективна при лечении злокачественной гипертонии почечного генеза, так как возникающее при ее использовании расширение сосудов органов брюшной полости вызывает повышение кровотока в почках и снижение общего артериального давления. Хороший результат был получен при лечении костно-суставного туберкулеза. В последние годы исследуется возможность применения пиротерапии при онкологических заболеваниях, так как установлено опухоленекротизирующее действие образующегося в организме в значительных количествах при лихорадке биологически активного вещества – фактора некроза опухоли. Также высокая температура в некоторых случаях повышает чувствительность опухолей к химиотерапии и лучевому воздействию. Таким образом, разностороннее действие ЛПС, их влияние на резистентность и реактивность организма, обеспечивает высокую эффективность пиротерапии в медицине.

**ЦВЕТНЫЕ РЕАКЦИИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ  
ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗЕ β-ЛАКТАМНЫХ  
АНТИБИОТИКОВ**

Косарева Д.В., Мальцева Е.М.

*ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, Кемерово,  
e-mail: dasha.kosareva.1993@mail.ru*

β-Лактамные антибиотики благодаря высокой клинической эффективности и низкой токсичности, доступности и невысокой стоимости составляют на современном этапе основу антимикробной химиотерапии, занимая одно из ведущих мест при лечении большинства инфекций.

Качество  $\beta$ -лактамовых антибиотиков обеспечивается комплексом аналитических методов, позволяющих подтвердить их подлинность, определить доброкачественность и количественное содержание действующего вещества. Несмотря на широкое применение спектральных и хроматографических методов в анализе антибиотиков, изучение цветных химических реакций является актуальной задачей. Учитывая возрастающую проблему фальсификации, применяемые для этих целей методики нуждаются в постоянном совершенствовании.

В Европейской [1] и Международной фармакопее [2] для идентификации некоторых  $\beta$ -лактамовых антибиотиков используются реакции с раствором формальдегида в концентрированной серной кислоте (реактивом Марки), в более ранних изданиях в качестве реактива применяется хромотроповая кислота в присутствии серной кислоты. Эти реактивы позволяют дифференцировать  $\beta$ -лактамовые антибиотики по окраске продуктов реакции, которая изменяется во времени. По данным [3] в реакцию с соответствующими реактивами вступают продукты гидролитического расщепления.

Цель работы – экспериментально обосновать возможности использования цветных реакций с ванилином и п-диметиламинобензальдегидом (п-ДМАБА) в присутствии серной кислоты для идентификации  $\beta$ -лактамовых антибиотиков в составе лекарственных форм.

Материалы и методы исследования. В исследовании включены лекарственные формы (ЛФ)  $\beta$ -лактамовых антибиотиков, приобретенные в аптечной сети: таблетки «Ампициллина тригидрат» 250 мг (РУП «Белмедпрепараты»); таблетки «Амоксициллина тригидрат» 500 мг (ООО «Барнаульский завод медицинских препаратов»); таблетки «Феноксиметилпенициллин» 100 мг (ОАО «Синтез»); «Оксациллина натрия соль» (порошок для приготовления раствора для инъекций по 500 мг; ОАО «Биохим»); «Цефосин» (цефотаксим) (порошок для приготовления

раствора для инъекций; ОАО «Синтез»); «Бензилпенициллина натрия соль» (порошок для приготовления раствора для инъекций 1000000 ЕД; ОАО «Красфарма»); «Цефазолина натрия соль» (порошок для приготовления раствора для инъекций; ОАО «Биосинтез»); «Бициллин-3» (порошок для приготовления раствора для инъекций 600000 ЕД; ОАО «Синтез»); «Амоксиклав» (порошок для приготовления раствора для в/в 1000мг+200мг; «Lek»). Все реактивы, используемые в работе, соответствовали квалификации «хч» и «чда».

Реакции проводили по следующей методике: к 0,005-0,01г ЛФ добавляют реактивы:

2 мл свежеприготовленного реактива Марки (2 капли раствора формальдегида в 2 мл концентрированной серной кислоты);

2 мг натриевой соли хромотроповой кислоты и 2 мл концентрированной серной кислоты;

1-2 мг п-диметиламинобензальдегида и осторожно по стенкам пробирки приливают 2 мл концентрированной серной кислоты;

1-2 мг ванилина и осторожно по стенкам пробирки приливают 2 мл концентрированной серной кислоты

Отмечают окраску раствора. Нагревают на кипящей водяной бане, пробирку встряхивают каждые 30 с и фиксируют изменение окраски.

Результаты и их обсуждение. В нашей работе мы воспроизвели фармакопейные методики определения  $\beta$ -лактамовых антибиотиков с реактивами Марки и хромотроповой кислотой в присутствии серной кислоты, добавив лекарственные препараты по которым не удалось найти информацию об окраске продуктов реакции – амоксициллин, амоксиклав, цефалоспориновые антибиотики – цефазолин и цефотаксим. Для большей наглядности окраску продуктов реакций лекарственных форм  $\beta$ -лактамовых антибиотиков с данными реактивами свели в цветные таблицы 1 и 2. Черный или серый цвет свидетельствует об обугливание препарата.

Таблица 1

Окраска продуктов реакции  $\beta$ -лактамовых антибиотиков с хромотроповой кислотой

Время, с	Ампициллина тригидрат	Амоксициллина тригидрат	Феноксиметилпенициллин	Оксациллина натрия соль	Амоксиклав	Цефосин	Бензилпенициллина натрия соль	Цефазолина натрия соль	Бициллин -3
0									
0,5									
1									
1,5									
2									
2,5									
3									
3,5									
4									
4,5									
5									

Таблица 2

Окраска продуктов реакции β-лактамовых антибиотиков с реактивом Марки

Время, с	Ампициллина тригидрат	Амоксициллина тригидрат	Феноксиметилпенициллин	Оксациллина натриевая соль	Амоксиклав	Цефосин	Бензилпенициллина натриевая соль	Цефазолина натриевая соль	Бициллин-3
0			Red						
0,5	Yellow	Yellow	Red						Yellow
1	Light Green	Orange	Brown			Yellow		Brown	Yellow
1,5	Light Green	Orange	Brown			Yellow		Brown	Brown
2	Light Green	Orange	Brown			Yellow		Brown	Brown
2,5	Light Green	Orange	Brown			Yellow		Brown	Brown
3	Light Green	Orange	Brown			Yellow		Brown	Brown
3,5	Light Green	Orange	Brown			Orange		Brown	Brown
4	Light Green	Orange	Brown			Orange		Brown	Brown
4,5	Light Green	Orange	Brown			Orange		Brown	Brown
5	Light Green	Orange	Brown			Orange		Brown	Brown

Продукты реакции β-лактамовых антибиотиков с п-ДМАБА (таблица 3) являются более специфическими и позволяют отличить амоксициллин от других препаратов по красному окрашиванию. При нагревании наблюдается усиление интенсивности окраски – переход в красно-коричневую. Другие препараты не образуют окрашенных продуктов при комнатной тем-

пературе, а при нагревании на водяной бане приобретают желтое (бензилпенициллин, цефазолин), темно-желтое (ампициллин, цефотаксим), желто-коричневое (феноксиметилпенициллин) и красно-коричневое окрашивание (амоксиклав). Оксациллина натриевая соль и бициллин-3 не образуют продуктов с характерной окраской.

Таблица 3

Окраска продуктов реакции β-лактамовых антибиотиков с п-диметиламинобензальдегидом

Время, с	Ампициллина тригидрат	Амоксициллина тригидрат	Феноксиметилпенициллин	Оксациллина натриевая соль	Амоксиклав	Цефосин	Бензилпенициллина натриевая соль	Цефазолина натриевая соль	Бициллин-3
0			Yellow			Yellow	Yellow	Yellow	
0,5	Yellow	Red	Yellow		Orange	Orange	Yellow	Yellow	
1	Orange	Red	Orange		Orange	Orange	Yellow	Yellow	
1,5	Brown	Dark Red	Orange		Orange	Orange	Yellow	Yellow	
2	Brown	Dark Red	Orange		Orange	Orange	Orange	Yellow	
2,5	Brown	Dark Red	Orange		Orange	Orange	Orange	Yellow	
3	Brown	Dark Red	Orange		Orange	Orange	Orange	Orange	
3,5	Brown	Dark Red	Orange		Orange	Orange	Orange	Orange	
4	Brown	Dark Red	Orange		Orange	Orange	Orange	Orange	
4,5	Brown	Dark Red	Orange		Orange	Orange	Orange	Orange	
5	Brown	Dark Red	Orange		Orange	Orange	Orange	Orange	

Продукты реакции с ванилином в присутствии серной кислоты менее специфичны (табл. 4). При комнатной температуре все препараты  $\beta$ -лактамных антибиотиков, кроме амоксиклава, образуют продукты, окрашенные в желтый цвет. При нагревании окраска изменяется, так амоксициллин и амоксиклав образуют продукты красного цвета, при дальнейшем нагревании окраска углубляется в красно-коричневую. Другие препараты при нагревании на водяной бане приобретают коричневое (ампициллин, оксациллина натрия соль), желто-коричневое (феноксиметилпенициллин) и красно-коричневое окрашивание (бензилпенициллин, цефотаксим, цефазолин, бициллин-3).

#### МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЦВЕТКОВ ФОРЗИЦИИ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ (FORSYTHIA INTERMEDIA ZABEL.)

Красовская А.В., Попова О.И.  
Пятигорский медико-фармацевтический институт,  
филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России,  
Пятигорск, e-mail: krossik94@gmail.com

Форзиция промежуточная (*Forsythia Intermedia Zabel.*) – декоративное растение, широко культивируется во многих странах мира, в том числе и в России. Растение довольно зимостойкое и засухоустойчивое, используется в озеленении лесопарковой зоны. Интерес к форзиции промежуточной (*Forsythia*

Таблица 4

Окраска продуктов реакции  $\beta$ -лактамных антибиотиков с ванилином

Время, с	Ампициллина тригидрат	Амоксициллина тригидрат	Феноксиметилпенициллин	Оксациллина натрия соль	Амоксиклав	Цефосим	Бензилпенициллина натрия соль	Цефазолина натрия соль	Бициллин-3
0	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый
0,5	Желтый	Красный	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый
1	Желтый	Красный	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый
1,5	Желтый	Красный	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый
2	Желтый	Красный	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый
2,5	Желтый	Красный	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый
3	Желтый	Красный	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый
3,5	Желтый	Красный	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый
4	Желтый	Красный	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый
4,5	Желтый	Красный	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый
5	Желтый	Красный	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый

**Выводы.** В результате проведенного исследования были впервые получены данные об окраске продуктов реакции  $\beta$ -лактамных антибиотиков с ванилином и п-диметиламинобензальдегидом в концентрированной серной кислоте. Значительно расширен спектр препаратов в реакциях с хромотроповой кислотой и реактивом Марки. Различие окрасок продуктов реакции пенициллинов и цефалоспоринов с изученными реактивами является достоверным и данные реакции могут использоваться в фармацевтическом экспресс-анализе лекарственных форм  $\beta$ -лактамных антибиотиков.

Результаты работы используются в учебном процессе на кафедре фармацевтической химии ГБОУ ВПО КемГМА при изучении раздела «Антибиотики».

#### Список литературы

1. European Pharmacopoeia, 8-th ed, Germany (2014).
2. The International Pharmacopoeia Fifth Edition, WHO (2015).
3. Фармацевтическая химия: Учебное пособие / Под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – с. 168-170.

*Intermedia Zabel.*) вызван ее широким применением в восточной медицине в качестве спазмолитического и противоопухолевого средства. В листьях форзиции определены фенольные соединения, О.И. Поповой с соавторами [1, 2].

Цель исследования Морфолого – анатомическое изучение цветков форзиции промежуточной (*Forsythia Intermedia Zabel.*) для выявления признаков, которые могут быть использованы для диагностики сырья. Цветки одиночные, золотисто – желтые, состоящие из 4-х лепестков, до 2,5 см в диаметре, иногда собраны по 1 – 3 в пучки и разбросаны вдоль коричнево – красных побегов. Цветки появляются до распускания побегов. Микропрепараты готовили путем просветления в растворе натрия гидроксида 3%, в растворе хлоралгидрата и изучали с помощью микроскопа «Биолам», использовали объективы x10, x40, окуляр x16 [3].