

ОСОБЛИВОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ФІТОЗАСОБУ РОДІОЛИ РОЖЕВОЇ І ДІАЗЕПАМУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ СТРЕСОВОЇ ІМУНОСУПРЕСІЇ

І.В.Ковальчук, Я.В.Рожковський

Одеський державний медичний університет

Ключові слова: фітозасіб родіоли рожевої; діазепам; хронічний стрес; стресова імуносупресія; механізми імунотропної дії

Мета досліджень полягала у з'ясуванні участі цитокінзалежних процесів у механізмах імунотропної дії діазепаму та вивчення можливостей корекції виявлених порушень за допомогою родіоли рожевої. У досліді на щурах встановлено, що стреспротекторні та імунотропні ефекти діазепаму (2 мг/кг в/очеревинно) в умовах хронічного стресу не пов'язані з корекцією клітинно-цитокінних взаємовідносин. Доведено, що в умовах експериментальної стресової імуносупресії, відтвореної шляхом 4-добової депривації сну, галеновий препарат кореня родіоли рожевої, який вводився протягом 10 діб перорально в дозі 1 г/кг до відтворення стресу, не зменшує інтенсивності, але скорочує тривалість індукованої стресом продукції кортикостерону, відновлює функціональний резерв продукції лімфоцитаактивуючого фактора, підвищує чутливість лімфоцитів периферичної крові щурів до комітогенного впливу цитокінів, спричиняючи тим самим захисний вплив на інтегральні показники гуморального імунітету. Показано, що комбіноване застосування фітозасобу родіоли рожевої і діазепаму найбільш ефективно усуває стресові розлади гуморального імунітету за рахунок позитивного впливу на різні патогенетичні механізми імуносупресії.

Сучасна профілактика та фармакотерапія стресу, заснована на пріоритетному застосуванні передусім депримуєчих засобів, зокрема класичних транквілізаторів бенздіазепінового ряду, не завжди враховує той факт, що більшість з цих препаратів здатна самостійно пригнічувати імунологічну резистентність, підсилюючи тим самим наявну імуносупресію [1, 5, 9, 12]. Це призводить до грубих деструктивних розладів адаптивних процесів і суттєво погіршує віддалені наслідки перенесеного стресу. Найбільш вразливою і водночас малодослідженою ланкою патогенезу стресових уражень резистентності є порушення цитокінзалежних механізмів регуляції імунних функцій, зокрема клітинно-цитокінної взаємодії, яка на тлі профілактичного застосування деяких анксио-

літиків в умовах стресу може додатково погіршуватись, посилюючи тим самим індуковану стресом імуносупресію [5]. Це створює нагальну потребу пошуку шляхів оптимізації імунонегативних ефектів деяких транквілізаторів в умовах стресу. Одним з імовірних підходів у вирішенні цієї проблеми може бути комплексне застосування анксиолітиків з засобами, молекулярно-біохімічні механізми дії яких здатні імітувати захищати або підсилювати природні нейроендокринні системи захисту організму та водночас позитивно впливати на клітинно-цитокінні механізми регуляції імунних функцій в умовах стресу. Як показали раніше проведені дослідження, цим вимогам цілком могли б відповідати рослини-адаптогени з відомими антистресовими та імунорегулюючими властивостя-

ми, які підвищують резистентність організму до дії екстремальних факторів передусім шляхом активації природних механізмів захисту [2].

Серед транквілізаторів бенздіазепінового ряду діазепам є найпоширенішим у клінічній практиці антистресовим лікарським засобом з підтвердженими негативними ефектами по відношенню до провідних ланок імунологічної резистентності організму в умовах хронічного стресу. Зокрема встановлена здатність цього анксиолітика посилювати негативний вплив хронічного стресу на стан противірусної резистентності організму та уповільнювати темпи післястресової імунореабілітації [5]. Тому метою наших подальших досліджень стало з'ясування участі цитокінзалежних процесів у механізмах імунонегативного впливу діазепаму та вивчення можливостей корекції виявлених порушень за допомогою рослини-адаптогену — родіоли рожевої з відо-

Таблиця 1

Вплив комплексної фармакологічної профілактики на масу стрес-компетентних органів та кількість деструкцій слизової шлунка у безпородних щурів (n = 10-12 у кожній групі) в умовах хронічного стресу (M±m)

Група тварин		Маса мг/100 г			Кількість деструкцій слизової шлунка
		тимус	селезінка	наднирники	
Інтактна		71,4±4,1	312±19	11,8±1,2	0
Стрес	Контроль (H ₂ O)	27,8±4,1*	180±12*	18,3±1,5*	17,8±2,7*
	Діазепам	44,8±4,5*/**	250±14*/**	14,7±1,0*/**	4,4±1,9*/**
	Родіола	58,2±4,0*/**	288±21**	13,9±1,2**	4,7±2,1*/**
	Родіола + діазепам	68,3±5,0**	292±18**	12,6±1,0**	

Примітки:

1) * — P<0,05 відносно інтактної групи;

2) ** — P<0,05 відносно контролю.

мими імунотропними властивостями в умовах стресу.

Матеріали та методи

Дослідження проводили на 228 безпородних щурах масою 180-220 г. Хронічний стрес у стадії виснаження відтворювали шляхом 4-добової депривації парадоксального сну за методом D.Jouvet et al. [10]. Діазепам вводили протягом 4 діб експозиції хронічного стресу в дозі 2 мг/кг внутрішньоочеревинно. В роботі досліджувались стрес- та імунпрофілактичні ефекти відвару підземної частини родіоли рожевої (*Rhodiola rosea* L.) родини Товстянкових (*Crasulaceae*). Сировина заготовлена на території України у 2008 р. Приготування відварів регламентовано Державною фармакопеею України [4]. У попередній серії експериментів була встановлена мінімальна доза фітопрепарату — 1,0 г/кг (4,0 мл відвару на 1 тварину), пероральне уведення якої протягом 10 діб не змінювало морфо-функціонального стану стрес-компетентних органів та не впливало на інтегральні показники резистентності інтактних тварин. Перед відтворенням стресу фітозасіб у зазначеній дозі вводили у шлунок тваринам через зонд щодобово протягом 10 діб о 10 години ранку. Контрольні тварини отримували аналогічний об'єм дистильованої води. Після легкого ефірного наркозу тварин декапітували, кров збирали в пробірки і шляхом центрифугування отримували сироватку. Морфо-

логічно досліджували зміни питомої ваги тимусу, селезінки, наднирників та підраховували кількість стресових деструкцій слизової шлунка. Оцінку гуморальної імунної відповіді здійснювали через 5 діб після імунізації тварин шляхом підрахунку кількості антитілоутворюючих клітин селезінки (АУК) і титрів загальних антитіл у крові. Імунізацію проводили еритроцитами барана в дозі 5×10^8 клітин внутрішньоочеревинно в 0,5 мл фізіологічного розчину відразу після закінчення експозиції стресу. Як контроль використовували фізіологічний розчин у такому ж об'ємі. Титри антитіл у сироватці крові визначали загальноприйнятим методом прямої гемаглютинації, а кількість АУК у селезінці піддослідних тварин — методом локального гемолізу в гелі агарози [3, 5]. Виділення макрофагів з перитонеальної порожнини декапітованих тварин проводили шляхом їх змиву 5,0 мл середовища 199 з додаванням 100 ОД/мл пеніциліну. Для індукції утворення макрофагами лімфоцитаактивуючого фактора (ЛАФ), який відображає сумарну продукцію цитокінів цими клітинами, використовували *Staphylococcus aureus* у розрахунку 20-30 вбитих нагріванням мікробних тіл на 1 фагоцит. Лімфоцит-активуючу активність інкубатів мононуклеарних фагоцитів оцінювали за їх здатністю викликати комітогенний вплив на проліферацію тимоцитів, стимулювання субоптимальною дозою лек-

тинів за методом Rosenwasser L.I., Dinarello C.A [11]. Лімфоцити периферичної крові видаляли загальноприйнятим методом. Для здійснення реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) клітини культивували в умовах *in vitro* з Con A (0,75 мкг/мл) та нативним препаратом ІЛ-1 β кроля в дозі 0,06 мкг/мл. Радіоактивність зразків оцінювали за допомогою β -лічильника (ЛКВ). Пряме визначення концентрації ІЛ-1 α в плазмі крові здійснювали стандартним радіоімунологічним методом з використанням Interleukin-1 α [¹²⁵I] RIA kit (Amersham, UK). Визначення концентрації кортикостерону в крові проводили радіоімунологічним методом [3]. Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Проведені дослідження підтвердили досить високу здатність діазепаму до корекції морфологічного стану стрес-компетентних органів у тварин в умовах хронічного стресу. Зокрема профілактичне введення цього препарату протягом 4 діб експозиції стресу суттєво зменшувало виразність індукованих стресом змін маси лімфоїдних органів, попереджало гіпертрофію надниркових залоз та майже у 4,0 рази знижувало інтенсивність стресового виразкоутворення (табл. 1). Проте в умовах застосування діазепаму на

Таблиця 2

Вплив комплексної фармакологічної корекції хронічного стресу на динаміку змін рівня кортикостерону (нг/мл) в сироватці та інтерлейкіну-1α (пг/мл) в плазмі крові у безпородних щурів (n = 8-10 у кожній групі) (M±m)

Група тварин		Після стресу (годин)	Рівень кортикостерону (нг/мл)	Рівень ІЛ-1α (пг/мл)
Інтактна група			69±11	63±12
Стрес	Контроль (H ₂ O)	0	311±34*	223±30*
		24	290±28*	187±26*
		48	253±30*	198±23*
		72	233±19*	172±20*
		168	90±13	81±16
	Діазепам	0	180±17*/**	144±12*/**
		24	169±20*/**	126±18*/**
		48	88±9**	70±13**
		72	64±15**	73±9**
		168	58±11	66±14
	Родіола	0	298±40*	230±22*
		24	232±31*/**	170±21*
		48	108±25**	98±17**
		72	70±14**	75±23**
		168	73±12	71±13
	Родіола + діазепам	0	188±20*/**	137±21*/**
		24	158±16*/**	121±19*/**
		48	90±10**	81±13**
		72	60±13**	64±10**
		168	66±12	72±16

Примітки:

1) * — зміни достовірні порівняно з інтактною групою (P<0,05);

2) ** — зміни достовірні порівняно з відповідним показником контрольної групи (H₂O) (P<0,05).

фоні попереднього введення відвару кореня родіоли рожевої позитивні зміни досліджуваних показників були більш відчутними: питома вага тимусу утримувалась на рівні інтактної групи, а кількість стресових виразок знижувалась до 2,3±1,5 на одну тварину, що майже удвічі менше, ніж за умов окремого застосування діазепаму. Отже нами встановлено, що попереднє застосування галенового препарату родіоли рожевої посилює стреспротекторні властивості діазепаму в умовах хронічного стресу.

Виразність розвитку стресової реакції оцінювалась нами за динамікою змін рівня кортикостерону в сироватці крові підслідних тварин. Встановлено, що попереднє введення фітозасобу родіоли рожевої не зменшує індукованого стресом зростання рівня кортикостерону в крові тварин, але суттєво скорочує тривалість його продукції у післястресовому періоді, у чому, на нашу думку, і

проявляється імуномодулюючий вплив цього адаптогену. У той же час діазепам в умовах профілактичного введення сприяв суттєвому зменшенню зростання рівня кортикостерону вже на початкових етапах післястресового періоду, обмежуючи в подальшому термін гіперкортикостеронемії, що вказує на менш інтенсивний характер розвитку стрес-реакції під впливом цього транквілізатора. В умовах комплексної фармакотерапії стресу родіола не змінювала позитивного характеру модулюючого впливу транквілізатора на вміст кортикостерону в сироватці крові підслідних тварин: рівень гормону через 0 годин після припинення дії стресу був нижчим порівняно з нелікованими тваринами у 1,65 рази; через 24 години — у 1,84 рази; через 48 годин — у 2,81 рази і через 72 години — у 3,89 рази (P<0,05). При цьому тривалість післястресової гіперкортикостеронемії у тварин на фоні комплексного застосування

родіоли і діазепаму скорочувалась до 48 годин (табл. 2). Подібний характер зміни рівня кортикостерону в сироватці крові у підданих стресу тварин свідчить про меншу інтенсивність стрес-реакції і цілком узгоджується з зафіксованим вище позитивним впливом запропонованої комбінації на морфологічний стан стрес-компетентних органів. Стабілізація вмісту ІЛ-1α, який є функціональним антагоністом кортикостерону, також свідчить про позитивний вплив комбінації на компенсаторні процеси організму.

Оскільки одним із вагомих джерел ІЛ-1α в організмі є клітини системи мононуклеарних фагоцитів, зокрема перитонеальні макрофаги, ми вивчали вплив комбінованої фармакологічної корекції на імуносекреторну активність цих клітин в умовах стресу, оцінюючи її за продукцією лімфоцитаактивуєючого фактора (ЛАФ). Як показали проведені дослідження, перитонеальні макрофаги інтактних тварин ЛАФ-активністю не володіли, а їх стимуляція за допомогою *Staphylococcus aureus* в умовах *in vitro* викликала продукцію цитокінів (табл. 3). Відтворення стресу супроводжувалось спонтанною продукцією ЛАФ, яка реєструвалась протягом 168 годин післястресового періоду. Як відомо, такий тривалий синтез цитокінів є несприятливим фактором для функціонування імунної системи, оскільки може спричинити пошкодження імунокомпетентних клітин [7, 8]. При цьому спроба додаткової стимуляції макрофагів стресованих тварин в умовах *in vitro* не лише не спричиняла додаткового синтезу цитокінів цими клітинами, а навіть навпаки супроводжувалась зниженням їх продукції, що вказує на виснаження імуносекреторної активності макрофагів у стресованих тварин за даної моделі стресу.

Профілактичне застосування фітозасобу родіоли рожевої суттєво змінювало показники клітинно-цитокінової регуляції у стресованих тварин. Зокрема на тлі фармакологічної корекції адаптогеном перитонеальні макрофаги тварин

Таблиця 3

Вплив комплексної фармакологічної корекції хронічного стресу на динаміку продукції лімфоцитаактивуєчого фактора ($\times 10^{-3}$ од/мл) перитонеальними макрофагами та чутливість лімфоцитів периферичної крові щурів до комітогенного впливу ІЛ-1 β в умовах *in vitro* (імпульсів за хвилину) (n = 8-10 у кожній групі) (M \pm m)

Група тварин		Після стресу (годин)	ЛАФ-активність ($\times 10^{-3}$ од/мл)		РБТЛ (на Con A)	
			без стимуляції	після стимуляції	без ІЛ-1 β	з ІЛ-1 β
Інтактна група			0	3,8 \pm 0,4	853 \pm 51	7032 \pm 321
Стрес	Контроль (H ₂ O)	0	2,7 \pm 0,3	1,7 \pm 0,5	483 \pm 50	611 \pm 48
		24	2,4 \pm 0,4	1,4 \pm 0,4	504 \pm 63	653 \pm 84
		48	2,6 \pm 0,3	1,8 \pm 0,4	547 \pm 61	750 \pm 88
		72	3,1 \pm 0,3	2,0 \pm 0,3	612 \pm 76	1206 \pm 148
		168	1,3 \pm 0,4	3,1 \pm 0,2	630 \pm 60	2930 \pm 219
	Діазепам	0	3,0 \pm 0,4	2,2 \pm 0,3	553 \pm 36	1006 \pm 54*
		24	2,5 \pm 0,3	2,0 \pm 0,4	548 \pm 61	1353 \pm 102*
		48	2,8 \pm 0,3	2,0 \pm 0,2	597 \pm 64	1739 \pm 167*
		72	2,0 \pm 0,4	1,8 \pm 0,3	677 \pm 50	2218 \pm 258*
		168	1,0 \pm 0,3	3,0 \pm 0,3	730 \pm 69	4031 \pm 387*
	Родіола	0	5,9 \pm 0,4*	6,7 \pm 0,4*	690 \pm 65*	5790 \pm 633*
		24	3,5 \pm 0,3*	6,5 \pm 0,4*	785 \pm 78*	7641 \pm 422*
		48	0,4 \pm 0,2*	6,4 \pm 0,5*	829 \pm 84*	8486 \pm 581*
		72	0	6,8 \pm 0,7*	906 \pm 103*	8743 \pm 630*
		168	0	6,9 \pm 0,5*	846 \pm 75*	7630 \pm 370*
	Родіола + діазепам	0	5,7 \pm 0,3*	6,8 \pm 0,5*	742 \pm 58*	6005 \pm 332*
		24	3,7 \pm 0,4*	6,9 \pm 0,6*	800 \pm 95*	7944 \pm 470*
		48	0,5 \pm 0,3*	6,0 \pm 0,4*	790 \pm 103*	8853 \pm 637*
		72	0	6,8 \pm 0,7*	879 \pm 120*	8003 \pm 630*
		168	0	7,0 \pm 0,4*	824 \pm 98*	7379 \pm 575*

Примітка: * — (P<0,05) порівняно з відповідним показником контрольної групи тварин (H₂O).

зразу ж після закінчення дії стресу продукували ЛАФ набагато інтенсивніше, ніж макрофаги тварин без корекції, але тривалість цієї секреції скорочувалась до 48 годин, тоді як в умовах стресу без корекції цей термін перевищував 168 годин (табл. 3). З огляду на те, що надлишкова і тривала продукція цитокінів може викликати ушкоджуючий вплив на деякі показники резистентності організму в умовах стресу [8], зафіксоване нами обмеження тривалої продукції ЛАФ у післястресовому періоді може розцінюватись як один з проявів імунотекторної дії адаптогенів. При цьому важливо зазначити, що попереднє введення досліджуваного фітозасобу сприяло активному відновленню функціонального резерву продукції ЛАФ макрофагами в умовах їх додаткової стимуляції стафілококом. Зокрема якщо стимульована *in vitro* продукція ЛАФ у терміні 0 годин у нелікованих тварин після стресу становила 1,7 \pm 0,5 ($\times 10^{-3}$ од/мл), то за умов профілактичного застосування фі-

тозасобу родіоли рожевої вона збільшувалась до 6,7 \pm 0,4 ($\times 10^{-3}$ од/мл) (P<0,05) (табл. 3). Тобто профілактичне застосування зазначеного фітоадаптогену повністю нівелювало виявлений нами парадоксальний ефект пригнічення продукції ЛАФ макрофагами після їх стимуляції в умовах стадії виснаження стресу. Це вказує на здатність родіоли рожевої відновлювати втрачену в умовах стресу здатність макрофагів відповідати на дію мікробних агентів активним синтезом імунорегуляторних пептидів, що забезпечує участь цих клітин у реалізації протиінфекційного імунітету організму.

Регуляторний ефект діазепаму у цьому плані навпаки був мінімальним. Зокрема на фоні профілактичного введення цього препарату спонтанна секреторна активність макрофагів достовірно не відрізнялась від відповідного показника у нелікованих тварин, а спроба додаткової стимуляції цих клітин, як і в умовах стресу без корекції, призводила до зниження імуносекреторної активності

макрофагів. Це свідчить про те, що діазепам в умовах даної моделі стресу не здатний ефективно коригувати зазначену ланку резистентності організму. Зафіксована нами неефективність діазепаму в корекції стресових розладів імуносекреторної активності макрофагів цілком логічно відповідає існуючим уявленням про негативний вплив цього препарату на окремі ланки резистентності організму в умовах стресу [5]. Разом з тим, застосування діазепаму у стресованих тварин на фоні попереднього введення фітозасобу родіоли рожевої показало, що нестимульована і стимульована продукція цитокінів у тварин цієї групи фактично зберігалась на тому ж рівні, що і у тварин, які в умовах стресу профілактично отримували лише один фітозасіб. Це свідчить про здатність фітозасобу родіоли усувати виявлені нами вище порушення секреторної активності макрофагів не лише в умовах монотерапії стресу, але й за умов профілактичного введення діазепаму.

Таблиця 4

Вплив засобів фармакологічної корекції на показники гуморальної імунної відповіді після імунізації безпородних щурів в умовах стадії виснаження хронічного стресу на (n = 8-10 у кожній групі) (M±m)

Група тварин	АУК селезінки ×10 ⁶	-log ₂ титрів антитіл
Інтактна група	78,6±11,6	5,8±0,4
Стрес (H ₂ O)	27,7±6,8*	2,0±0,5*
Стрес + діазепам	30,0±5,5*	2,4±0,4*
Стрес + родіола	60,1±10,2**	4,9±0,6**
Стрес + родіола + діазепам	69,2±7,8**	5,3±0,7**

Примітки:

- 1) * — зміни достовірні порівняно з інтактною групою (P<0,05);
- 2) ** — зміни достовірні порівняно з групою Стрес (H₂O) (P<0,05).

Разом з тим відомо, що ефективність імуномодуляції залежить не тільки від продукції цитокінів-імуномодуляторів, але й від чутливості до них з боку клітин-мішеней. Такою мішенню насамперед є лімфоцити, які зазвичай відповідають за проліферацію на модулюючий вплив цитокінів. Встановлено, що в умовах стадії виснаження стресу проліферативна активність лімфоцитів периферичної крові у щурів знижується в 1,77 рази — з 853±51 до 483±50 імп/хв (P<0,05). При цьому якщо у тварин інтактної групи комітогенний вплив ІЛ-1β в умовах *in vitro* збільшував бласттрансформацію лімфоцитів у 8,2 рази — до 7032±321 імп/хв (P<0,05), то в умовах хронічного стресу показник стимульованої РБТЛ становив лише 611±48 імп/хв, тобто статистично не відрізнявся від нестимульованої проліферації лімфоцитів. Це означає, що в умовах стадії виснаження стресу лімфоцити периферичної крові втрачають здатність відповідати своєю проліферацією у відповідь на стимулюючий вплив цитокінів. Нами

встановлено, що профілактичне введення діазепаму в умовах стресу дещо поживляє проліферативну активність лімфоцитів периферичної крові, особливо на фоні стимулюючого комітогенного впливу ІЛ-1β, збільшуючи показник РБТЛ до 1006±54 імп/хв (P<0,05). Однак подібний стимулюючий ефект у фітозасобу родіоли рожевої був набагато виразнішим як в умовах монотерапії, так і комплексного застосування цього фітоадаптогену з транквілізатором. Їх комбінація скорочувала до мінімуму (24 години) термін відновлення порушеної чутливості лімфоцитів до комітогенного впливу ІЛ-1β у післястресовому періоді, тоді як в умовах застосування лише одного діазепаму цей термін перевищував 168 годин (табл. 3). Загалом це вказує на те, що, на відміну від фітозасобу родіоли рожевої, механізми клітинно-цитокінової регуляції не є провідними в реалізації імунотропної дії діазепаму.

Переваги стабілізуючого впливу запропонованої комбінації адаптоген + транквілізатор на клітин-

но-цитокінінні взаємовідносини в умовах стресу цілком узгоджуються з зареєстрованими змінами гуморальної імунної відповіді (табл. 4). Зокрема встановлено, що на фоні комбінованої профілактики стресові зміни інтегральних показників гуморального імунітету були мінімальними: вміст АУК селезінки та титри антитіл відповідно у 2,50 та у 2,65 рази (P<0,05) перевищували показники тварин, які фармакологічної корекції не отримували.

ВИСНОВКИ

1. Стреспротекторні та імунотропні ефекти діазепаму в умовах хронічного стресу не пов'язані з корекцією клітинно-цитокінінних взаємовідносин.

2. В умовах експериментальної стресової імуносупресії галеновий препарат кореня родіоли рожевої не зменшує інтенсивності, але скорочує тривалість індукованої стресом продукції кортикостерону, відновлює функціональний резерв продукції ЛАФ, підвищує чутливість лімфоцитів периферичної крові щурів до комітогенного впливу цитокінів, спричиняючи тим самим захисний вплив на інтегральні показники гуморального імунітету.

3. Комбіноване застосування фітозасобу родіоли рожевої і діазепаму найбільш ефективно усуває стресові розлади гуморального імунітету за рахунок позитивного впливу на різні патогенетичні механізми імуносупресії. Відвар кореня родіоли при стресі активно захищає механізми клітинно-цитокінової взаємодії, у той час як діазепам ефективно зменшує інтенсивність і тривалість стресової гіперкортикостеронемії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. // *Эксперим. и клин. фармакол.* — 2004. — Т. 67, №5. — С. 71-77.
2. Барнаулов О.Д. *Введение в фитотерапию.* — С.Пб.: Лань, 1999. — 160 с.
3. Гончаров А.Г., Фрейдлин И.С., Смирнов В.С. *Основы клинической иммунологии и методологические подходы к оценке иммунного статуса: практикум.* — Калининград: Изд-во КГУ, 1997. — 73 с.
4. *Державна фармакопея України.* — 1-е вид. Доп. I. — Х.: РИРЕГ, 2004. — 494 с.
5. Кучеренко О.В. *Механізми імунотропної дії транквілізаторів бенздіазепінового ряду в умовах хронічного стресу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — Одеса, 2009. — 20 с.

6. Чернушенко Е. Ф. Косогорова Л. С. *Иммунологические методы исследования в клинике.* — К.: Здоров'я, 1978. — 159 с.
7. Besedovsky H., Rey A.D., Sorkin E., Dinarello C.A. // *Science.* — 1986. — Vol. 233. — P. 652-660.
8. Dinarello C.A., Wolff S.M. // *New England J. of Med.* — 1993. — Vol. 328, №2. — P. 106-113.
9. Glaser R. // *Brain, Behavior, and Immunity.* — 2005. — Vol. 19, №1. — P. 3-11.
10. Jouvet D., Vimont P., Delorme F. // *C. R. Soc. Biol.* — 1964. — Vol. 158, №4. — P. 756-760.
11. Rosenwasser L.J., Dinarello C.A. // *Cell. Immunol.* — 1981. — Vol. 63, №1. — P. 134-142.
12. Segerstrom S.C., Miller G.E. // *Psychol. Bull.* — 2004. — Vol. 130, №4. — P. 601-630.

Адреса для листування: 65023, м. Одеса,
пров. Валіховський, 2. Тел. (48) 711-71-42.
Одеський державний медичний університет

Надійшла до редакції 26.01.2010 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **лозартан калію** та **гідрохлортіазид** (Антагоністи ангіотензину II і діуретики. Код АТС С09DA01)

Хворій Ч. (49 років) з діагнозом ГХ II ст., гіпертензивне серце, НК II ст. було призначено препарат, який містить лозартан калію та гідрохлортіазид (перорально по 1 таблетці 1 раз на добу). Після другого прийому препарату, який містить лозартан калію та гідрохлортіазид, у хворої з'явився кашель, напади задухи, набряк слизової оболонки рота. Одночасно хвора приймала коріол. Препарат, який містить лозартан калію та гідрохлортіазид, було відмінено. Для корекції стану хворої призначено ентеросгель. Після вжитих заходів зазначені явища минули без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від регіонального відділення м. Києва ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату, діючою речовиною якого є **ніфуроксазид** (Антидіарейні препарати, які застосовують при лікуванні інфекційно-запальних захворювань кишечника. АТС А07А Х03)

Хлопчику Ш. (9 міс.) з діагнозом харчова токсикоінфекція було призначено препарат, діючою речовиною якого є ніфуроксазид (перорально по 1 ч. л. 3 рази на добу). Через 5 днів після прийому препарату, діючою речовиною якого є ніфуроксазид, у дитини на шкірі тулуба, кінцівок з'явилися висипання яскраво-червоного кольору з чіткими межами. Одночасно хлопчик приймав смекту, панadol. Препарат, діючою речовиною якого є ніфуроксазид, було відмінено, реакцію купірували за допомогою аскорутину, глюконату кальцію, елокому. Після вжитих заходів зазначені явища минули без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Київського регіонального відділення ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України.