

анемии лежит снижение уровня гемоглобина, который не восстанавливается до нормальных значений при применении ЭПО-терапии – что наглядно продемонстрировано на 1 группе пациентов.

Стратегия будущего, направленная на уменьшение продукции провоспалительных цитокинов, ингибирующих эритропоэз, может играть значительную роль в уменьшении летальности и в улучшении реакции пациентов с хроническим воспалением на ЭПО-терапию [2].

Литература:

1. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 304 с.

2. Дворецкий Л. И. Анемии: стратегия и тактика диагностического поиска Справочник поликлинического врача, №6, 2002. - с.5-6.

CHRONIC INFLAMMATION AS ONE OF MECHANISM OF RESISTANCE TO ERYTHROPOIETIN (EPO)

Krapivina Ya.S., Dralova N.N., Gysina E.F.

The Summary. In the course of this work were investigated levels of hemoglobin and C-reactive protein of patients with signs of chronic inflammation. Also, was found, that significant marker of chronic inflammation is C-reactive protein, which inhibits erythropoiesis. Whereupon levels of hemoglobin decreases and EPO therapy does not recover it – so, develops resistance to EPO therapy.

The Keywords: hemoglobin, C-reactive protein, chronic inflammation, EPO therapy, resistance.

НОВЫЕ ГИБРИДНЫЕ КРЕМНИЙХИТОЗАНСОДЕРЖАЩИЕ ГИДРОГЕЛИ, ОБЛАДАЮЩИЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Ларченко Е.Ю.^{1}, Шадрина Е.В.¹, Хонина Т.Г.¹, Ларионов Л.П.²*

¹ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО

РАН,

Введение. Ранее в Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН были синтезированы фармакологически активные гидрогели на основе тетрафункциональных глицеролатов кремния [1] и комбинированных ди- и тетрафункциональных глицеролатов кремния [2]. Полученные гидрогели нетоксичны, проявляют ранозаживляющую, регенерирующую и транскутанную активность, более выраженную в случае комбинированных гидрогелей [2,3]; они являются удобной формой для местного применения и могут быть использованы как самостоятельные лекарственные средства, так и в качестве основ фармацевтических композиций.

Для расширения спектра фармакологической активности кремнийсодержащих глицерогидрогелей представляло интерес ввести в их состав хитозан, обладающий уникальной химической природой и собственной физиологической активностью (антимикробной, осмотической, гемостатической). Известно, что хитозан широко используется в биомедицине, в частности, для создания раневых повязок, используемых при кровотечении [4].

Целью данной работы являлся синтез новых гибридных кремнийхитозансодержащих глицерогидрогелей, изучение структурных особенностей и исследование их фармакологической активности.

Материалы и методы. Синтез гибридных гидрогелей осуществляли золь-гель методом при 80°C путем добавления глицериновых растворов прекурсоров (мольное соотношение прекурсор : глицерин, равное 1 : 3) к раствору хитозана (1.5 и 5.0%) при перемешивании. В качестве прекурсоров использовали тетраакис(2,3-дигидроксипропокси)силан $\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}]_4$ [1] и комбинированные глицеролаты кремния [2]: диметилбис(2,3-дигидроксипропокси)силан $\text{Me}_2\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}]_2$ и тетраакис(2,3-

дигидроксипропокси)силан $\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}]_4$ в мольном соотношении 1:2. Состав полученных гидрогелей и их характеристика приведены в таблице.

Таблица.

Гибридные гидрогели

Гель	Прекурсор	Мольное соотношение компонентов				Характеристика геля
		Прекурсор	глицин	вода	хитозан	
1	$\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}]_4$	1.00	3.00	19.67	0.03	Прозрачный светложелтый
2	$\text{Me}_2\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}]_2$: $\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}]_4$	0.50 : 1.00	3.00	19.70	0.03	Полупрозрачный светложелтый
3	$\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}]_4$	1.00	3.00	18.97	0.11	Прозрачный светложелтый
4	$\text{Me}_2\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}]_2$: $\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}]_4$	0.50 : 1.00	3.00	19.00	0.11	Полупрозрачный светложелтый

Мольное соотношение рассчитано на звено хитозана $\{[\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}]_{0.18}[\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}]_{0.82}\}$

(168.7 г/моль звена)

Для сравнения были синтезированы гидрогели 5 и 6, не содержащие хитозан, состав которых отвечает мольному соотношению прекурсор : глицерин : вода, равному 1 : 3 : 20.

Полученные гидрогели охарактеризованы методом элементного анализа, ИК спектроскопией и рефрактометрией.

Аэрогели 1, 2, 5, 6 были получены из соответствующих гидрогелей методом сверхкритической сушки в среде жидкого CO₂ в Российском химико-технологическом университете и охарактеризованы методом спектрофотометрического анализа и сканирующей электронной микроскопии.

Исследование гемостатического действия проводили на примере гибридных гидрогелей 3 и 4 согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств [5] на модели механического повреждения хвостов крыс посредством продольного разреза под эфирным рауш-наркозом. Также были проведены исследования *in vivo* на модели резаной раны печени мышей, нанесенной после вскрытия брюшной полости под эфирным рауш-наркозом. После появления кровотечения на разрезы животных опытных групп наносили исследуемые гидрогели в дозе 50 мг/см² и определяли время остановки кровотечения; в контрольной группе гидрогели не использовали.

Также исследовали свертывание крови *in vitro*. В лунки специальных пластиковых пластин сначала наносили исследуемые гидрогели в количестве по 0.1 г, затем добавляли каплю цельной крови мышей и определяли время ее свертывания.

Аналогичная серия опытов была проведена с использованием антикоагулянта гепарина в дозе 1500 ЕД в контрольных и опытных группах перед нанесением гидрогелей.

Результаты и обсуждение. Синтез гибридных гидрогелей 1–4 проводили золь-гель методом путем взаимодействия тетраглицеролата или комбинированных глицеролатов кремния в избытке глицерина с водными растворами хитозана (1.5 и 5.0%) при 80°C без использования органического

растворителя и катализатора (таблица). Время гелеобразования составляло от одного до четырех часов в зависимости от типа прекурсора и содержания хитозана. Было установлено, что глицеролаты кремния полностью совместимы с хитозаном, фазового разделения или осаждения при гелеобразовании не наблюдалось. Полученные гидрогели были стабильны при хранении; при диспергировании легко переходили в мазеподобное состояние, хорошо распределялись на коже и слизистой оболочке.

С целью изучения морфоструктуры гибридных гидрогелей, сверхкритической сушкой в среде жидкого CO_2 были получены аэрогели 1, 2 из соответствующих гидрогелей. Для сравнения были получены аэрогели 5 и 6 из гидрогелей 5 и 6, не содержащих хитозан. Все аэрогели представляли собой хрупкие пористые монолиты молочно-белого цвета; образцы практически не уменьшились в размерах по сравнению с исходными гидрогелями, трещин и структурных изменений не наблюдалось. Методом сканирующей электронной микроскопии было показано, что хитозан служит темплатом при формировании структуры гибридных гидрогелей. Наличие хитозана в аэрогелях 1 и 2 было подтверждено дополнительным экспериментом по оценке их сорбционной способности по отношению к ионам меди(II). Методом спектрофотометрического анализа показано образование комплексов меди(II) с хитозаном в сорбентах.

При исследовании гемостатического действия гибридных гидрогелей 3 и 4 показано, что время кровотечения у контрольных групп животных как из периферической резаной раны, так и из висцерального органа (печени) значимо больше, чем при использовании гидрогелей 3 и 4, что особенно заметно при проведении опытов *in vitro*. Этот эффект в большей степени проявился и на фоне предварительного внесения гепарина в качестве антикоагулянта как *in vivo*, так и *in vitro*. Следует также отметить несколько большую активность гидрогеля 4.

Таким образом, нами впервые синтезированы гибридные кремнийхитозансодержащие гидрогели. Методом сканирующей электронной

микроскопии аэрогелей, полученных сверхкритической сушкой в среде жидкого CO₂, показано, что хитозан служит темплатом при формировании структуры гибридных гидрогелей. Синтезированные гидрогели проявляют выраженную гемостатическую активность и являются потенциальными лекарственными средствами для использования в медицинской практике.

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства Свердловской области и Российского Фонда Фундаментальных Исследований (Проект № 13-03-96110-р_урал_a). Авторы выражают благодарность профессору д.т.н. Меньшутинной Н.В. (Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва) за предоставление оборудования для получения аэрогелей.

Литература.

- 1.Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин, Л.П. Ларионов, Т.Г. Бояковская, А.Л. Суворов, Е.В. Шадрина. Синтез, токсичность и трансдермальная проницаемость глицератов кремния и гидрогелей на их основе. Химико-фармацевтический журнал, 2008; 11(42):5–9.
2. Е.Ю. Ларченко, Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин, Л.П. Ларионов. Синтез и исследование закономерностей образования фармакологически активных гидрогелей на основе тетра- и метилзамещенных глицеролатов кремния. Перспективные материалы. Новые материалы и технологии, 2011; 2(13):978–983.
3. Пат. 2382046 РФ, 2010, Бюл. № 5.
4. Т.Н. Юданова, И.В. Решетников. Современные раневые покрытия: получение и свойства (обзор). Химико-фармацевтический журнал, 2006; 40(2):24–31.
5. А.Н. Миронов (ред.) Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1., М.: Гриф и К, 2012, 944 с.

NEW HYBRID CHITOSAN–SILICON-CONTAINING GLYCERONHYDROGELS EXHIBIT A HEMOSTATIC ACTIVITY

Larchenko E.Yu.^{1}, Shadrina E.V.¹, Khonina T.G.¹, Larionov L.P.²*

New hybrid chitosan–silicon–containing hydrogels were synthesized. SEM of the aerogels demonstrated that chitosan was a template during the hybrid hydrogel structure formation. The gels synthesized exhibited a pronounced hemostatic activity.

Keywords: hybrid hydrogels, silicoglycerolates, chitosan, aerogels, hemostatic activity.

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГЕЛЯ ДИМЕТИЛГЛИЦЕРОКОКСИЛАНА И
ГЕЛЯ ДИМЕТИЛГЛИЦЕРОКОКСИЛАНА В СОЧЕТАНИИ С
АФОБАЗОЛОМ НА ВРЕМЯ РЕАКЦИИ МЫШЕЙ НА
ФОНЕ ТЕРМИЧЕСКОГО РАЗДРАЖЕНИЯ**

Левина Я.А.¹, Ларионов Л.П., Парыгин С.С.²

ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург

Введение. В современном обществе случаи тревожных расстройств, являющихся одним из самых распространенных психических заболеваний, возросли в несколько раз [2]. Тревожные расстройства у многих пациентов протекают хронически, иногда они протекают волнообразно, с ремиссиями и обострениями, которые чаще всего вызваны пережитыми стрессами, обычно наблюдается непрерывное течение [4]. Соответственно и терапия данных расстройств должна подразумевать длительное, регулярное лечение, исходя из этого, стоит обратить внимание на безопасность для пациента такой терапии.

Прием анксиолитических препаратов, в наше время, является основным методом коррекции тревожных расстройств. Транквилизаторы занимают первое место по потреблению среди психотропных средств: они действуют быстро и имеют выраженный анксиолитический эффект, устраняют тревогу, напряженность, страх, используются в комплексной терапии некоторых соматических заболеваний, таких как: язвенная болезнь, ГБ, ИБС, в дерматологии при нейродермитах и зудящих дерматозах, в анестезиологии, в наркологии, для купирования и предупреждения судорог.

Но анксиолитики имеют достаточно широкий ряд побочных эффектов [5].