

## Section: Pharmaceutics

# СИНЕРГЕТИЧНИЙ ЕФЕКТ ХІМІЧНИХ РЕЧОВИН: ЗНАЧЕННЯ ТА НАСЛІДКИ

**Соболь Анна Олексіївна**

здобувачка вищої освіти групи 3-24-034

**Чаленко Наталія Миколаївна**

к.фарм.н., старший викладач

Харківський Національний Медичний Університет, Україна

Дослідження синергетичного ефекту хімічних речовин є надзвичайно важливим для перегляду оцінки токсичності хімічних речовин у сполуках з іншими речовинами, дослідження взаємодії відходів виробництва у природних умовах і їх вплив на біосферу, вивчення взаємодії лікарських препаратів з іншими речовинами, а також наслідки таких хімічних взаємодій. Синергетичний ефект (від грец. *synergos* – "спільнодіючий") – це явище, коли сумісна дія двох або більше хімічних речовин перевищує ефект, який очікувався б при їхній окремій дії. Це поняття активно використовується в медицині, фармакології, екології, харчовій промисловості та побуті.

Метою нашого дослідження є аналіз вітчизняної літератури, виявлення та аналіз синергетичних ефектів хімічних речовин, які в окремих безпечних концентраціях не становлять загрози, але при поєднанні можуть викликати небезпечні для здоров'я людини та навколишнього середовища наслідки, а також як даний ефект застосовується у різних сферах діяльності.

Алкоголь може посилювати токсичну дію інших речовин, навіть якщо вони самі по собі вважаються безпечними або мало небезпечними. Він посилює дію лікарських препаратів – може впливати на метаболізм ліків у печінці, що призводить до їхньої надмірної концентрації в крові або, навпаки, зниження ефективності. Підвищує токсичність хімічних речовин – змішується з важкими металами, пестицидами, нікотином і канцерогенами, підвищуючи їхній шкідливий вплив. Порушує захисні механізми організму – ослаблює імунітет, збільшуючи ризик отруєнь і хронічних захворювань. Змінює біодоступність токсинів – наприклад, підвищує всмоктування свинцю та інших важких металів у кишечнику.

Для мінімізації токсичної дії парацетамолу у печінці відбувається продукування глутатіону, щоб зв'язати продукти його розпаду. При вживанні алкоголю під час приймання даного лікарського засобу різко підвищується навантаження на печінку через необхідність продукування ще й алкогольдегідрогенази для детоксикації етилового спирту. Таким чином, через надмірне навантаження на печінку її клітини починають незворотно відмирати.

При хімічній взаємодії алкоголю з седативними препаратами можуть виникати такі побічні ефекти, як: різке зниження тиску, запаморочення, розлади сну, галюцинації, погіршення пам'яті, депресії та зниження рівню чутливості у кінцівках.

При хімічній взаємодії алкоголю з енергетичними напоями можуть виникати такі побічні ефекти, як: розлади сну, депресія, підвищена дратівливість, підвищення тиску, тахікардія та отруєння продуктами розпаду алкоголю. У важких випадках така реакція може призводити до летального кінця.

При взаємодії алкоголю з тютюном збільшуються канцерогенні властивості нікотину. Його часто споживають особи з алкогольною залежністю через нейтралізацію больових стимулів, які спостерігаються у період похмілля, завдяки анальгетичному ефекту нікотину.

Синергетичний ефект у фармакології використовується для створення комбінованих препаратів (лікарських засобів, що містять два або більше активних компонентів), з метою посилення терапевтичного ефекту, зменшення побічної дії та досягнення синергізму. Так при комбінації анальгетиків та жарознижуючих препаратів підвищується протизапальний і знеболювальний ефекти. Існують також антимікробні композиції препаратів, зазвичай це взаємодія амоксициліну з клавулановою кислотою, ампіциліну з сульбактамом та інші. Так клавуланова кислота здатна блокувати  $\beta$ -лактамази бактерій і підсилює дію антибіотика. Взаємодія ампіциліну з сульбактамом подібна до амоксициліну з клавулановою кислотою – ульбактам захищає ампіцилін від руйнування бактеріальними  $\beta$ -лактамазами.

Існують композиції антигіпертензивних препаратів, наприклад еналаприл з гідрохлоротіазидом та амлодипін з валсартаном. Еналаприл блокує ангіотензинперетворюючий фермент, зменшує рівень ангіотензину II – судини розширюються і артеріальний тиск знижується, а також зменшується секреція альдостерону, що призводить до зниження затримки натрію та води в організмі. Гідрохлоротіазид знижує об'єм плазми, шляхом збільшення виведення натрію та води, а також підвищує ефективність еналаприлу за рахунок активації ренін-ангіотензинової-альдостеронової системи (РААС), яку пригнічує еналаприл. Амлодипін розширює артеріальні судини (знижуючи периферичний опір), може спричинити рефлекторну активацію РААС, яка підвищує рівень ангіотензину II, і, як наслідок тиск підвищується. В свою чергу валсартан блокує рецептори ангіотензину II типу AT<sub>1</sub> (запобігаючи звуженню судин) та усуває рефлекторну РААС-активацію, спричинену амлодипіном. Таким чином амлодипін часто викликає набряки, а валсартан їх зменшує.

Також синергія широко застосовується у протидіабетичних засобах (зазвичай для цукрового діабету другого типу), особливо яскравим прикладом являється хімічна взаємодія метформіну з ситагліптіном. Метформін зменшує продукцію глюкози печінкою і покращує чутливість до інсуліну, а ситагліптин

підвищує рівень інкретинів, які стимулюють секрецію інсуліну та пригнічують глюкагон. Таким чином, даний лікарський засіб впливає на печінку, кишечник та підшлункову залозу. Також можна навести приклад взаємодії метформіну з емпагліфлозином – метформін пригнічує печінковий глюконеогенез, підвищує чутливість до інсуліну в тканинах та знижує всмоктування глюкози в кишечнику; емпагліфлозин блокує реабсорбцію глюкози в нирках, сприяє виведенню надлишку глюкози із сечею (глюкозурія) та має кардіо- та нефропротективний ефекти. Тому даний препарат сприяє зменшенню вироблення глюкози та кращому її виведенню з організму.

Для протитуберкульозної терапії синергетичний ефект має ключове значення і забезпечує ефективне лікування. Комбінована терапія застосовується з метою посилення бактерицидної дії, уникнення виникнення резистентності бактерій до конкретного фармацевтичного препарату, скорочення терміну лікування та впливу на всі фази життєвого циклу *Mycobacterium tuberculosis*. До основних протитуберкульозних препаратів першого ряду відносять похідні гідразиду ізоніотинової та ацетилсаліцилової кислот – ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин, етамбутол, піразинамід. Препарати цього ряду активні й малотоксичні, їх часто застосовують у синергетичних комбінаціях.

Прикладами синергетичного ефекту в екології являється синергія підвищення температури повітря та наявності в ньому пилу. Підвищена температура повітря призводить до інтенсивнішого утворення тропосферного озону з оксидів азоту (NO<sub>x</sub>) і летких органічних сполук, а озон у низьких шарах атмосфери – це потужний оксидант, який пошкоджує дихальні шляхи. В свою чергу наявність дрібнодисперсного пилу (PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>, CO, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>) являється небезпечною за будь-якої температури повітря, але при підвищеній температурі повітря вони активніше проникають у легені, викликають оксидативний стрес та підсилюють вплив озону. Наслідок такого явища (хвиль спеки) являється зростання госпіталізацій через легеневі захворювання та серцеву недостатність, а також підвищення рівня смертності.

Пестициди широко використовуються для боротьби зі шкідниками, але можуть накопичуватися в ґрунті, воді та живих організмах, а також мають нейротоксичну, гепатотоксичну, ендокринну дії. В той же час важкі метали можуть потрапляти у довкілля через промислові викиди, добрива та транспорт, а також не розкладаються в природі і мають здатність накопичуватися у тканинах. Таким чином при їх синергетичній взаємодії важкі метали блокують ферменти, які зазвичай знешкоджують пестициди, тому вони мають довшу і більш токсичну дію. Пестициди порушують бар'єрні функції клітин, що полегшує проникнення металів, а також обидва чинники можуть призвести до оксидативного стресу, який посилює ушкодження ДНК, білків і мембран. Як наслідок це призводить до зниження родючості ґрунтів, втрати біорізноманіття через гибель запилювачів (бджіл, метеликів), накопиченню токсинів у рибі та

зростанню ризику онкологічних захворювань і хвороб щитоподібної залози, а також ризику відхилень у розвитку плоду.

Комбінація вітаміну С (аскорбінової кислоти) та вітаміну Е (токоферолу) широко використовується у харчовій промисловості, фармакології і косметології. Вітамін Е (токоферол) – це жиророзчинний антиоксидант, який захищає клітинні мембрани та жири від окислення, шляхом нейтралізації вільних радикалів у ліпідному (жировому) середовищі, але при цьому сам перетворюється на радикал токоферолу. Вітамін С (аскорбінова кислота) – це водорозчинний антиоксидант, який нейтралізує вільні радикали у водному середовищі (плазмі, цитоплазмі) і має здатність відновлювати окислений токоферол до активної форми. Через те, що вони діють в різних середовищах, забезпечується повноцінний захист усієї клітини. Разом вони ефективніше захищають мембрани, білки, ДНК і ліпіди від окисного ушкодження. Ці властивості використовують у олії, майонезах і ковбасах для захисту від прогіркання, також у напоях і фруктових соках для стабілізації кольору та смаку.

Аналіз літературних джерел показав, що навіть сполуки, які окремо можуть мати низьку токсичність або вважатися безпечними, у комбінації можуть викликати посилення як позитивний, так і негативний ефект. Тому необхідно ретельно вивчати властивості хімічних речовин у різних сполуках та їх вплив на біосферу і організм людини.

### Список використаних джерел

1. Grover, P., & Kulshreshtha, R. (2013). Interactions of alcohol with drugs and its effects on human health. *Toxicology and Environmental Health Science*, 5(4), 145-152.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC). (2007). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: A Review of Nitrates and Nitrites. IARC.
3. Brown, M. Green (2018). Nitrosamine Formation from Nitrites and Amines: Mechanisms and Prevention. *Chemical Research in Toxicology*.
4. S. White, D. Black (2019). Chemical Hazards of Mixing Household Cleaners: Ammonia and Sodium Hypochlorite. *Journal of Environmental Health*.
5. Kinoshita, M., & Matsuda, S. (2011). The interaction of drugs and alcohol: Impact on liver function. *Journal of Clinical Toxicology*, 49(2), 107-115.
6. Беленічев І. Ф. Синергізм фармакологічного ефекту гліцину та тіотріазоліну / І. Ф. Беленічев, А. А. Єгоров // Патологія. - 2021. - Т. 18, N 1. - С. 26-32. - <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.228919>.
7. Шульга, Л., Якущенко, В., Квітчата, А., Пімінов, А., Бур'ян, Е. (2019). Особливості взаємодії ліків при комбінованій фармакотерапії. *Modern Scientific Researches*, 1(08-01), 72–77. <https://doi.org/10.30889/2523-4692.2018-08-01-015>.