ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

Смоленской государственной медицинской академии

Том 19, №4

2020

ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
2020, Т.19, №4

Рецензируемый научно-практический журнал
Основан в 2002 году

Учредитель
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Смоленский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Регистрационное свидетельство ПИ № ФС77-67864 от 06 декабря 2016 г.
ISSN 2225-6016

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых изданий,
в которых должны быть опубликованы основные результаты
диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук,
на соискание учёной степени доктора наук.
(Распоряжение Минобрнауки России от 28.12.2018 г. №90)

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Подписка на печатную версию – индекс издания по каталогу агентства «Пресса России» 43 864э

Подписка на электронную версию – http://elibrary.ru

Официальный сайт журнала – http://sgma.info

Адрес редакции и издателя
Россия, 214019, Смоленская область, Смоленск, ул. Крупской, 28
Смоленский государственный медицинский университет
Тел.: (4812) 55-47-22, факс: (4812) 52-01-51
E-mail: hypoxia@yandex.ru, normaSGMA@yandex.ru

16+

Дата выхода 17.06.2020 г.
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»
Тираж 900 экз.

Цена свободная (отпускается по подписке)

Отпечатано:
в ООО «СГТ»
Россия, 214000, Смоленская область, г. Смоленск, ул. Маршала Жукова, 16
Тел.: (4812) 38-28-65, (4812) 38-14-53

Главный редактор

Р.С. Козлов,
член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор,
ректор Смоленского государственного медицинского университета

Административная группа:

В.В. Бекезин, докт. мед. наук, проф., зам. главного редактора
А.И. Данилов, канд. мед. наук, зам. главного редактора
А.В. Евсеев, докт. мед. наук, проф., зам. главного редактора

Редакционная коллегия:

А.В. Авчинников, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); И.И. Балаболкин, чл.-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Р.С. Богачёв, докт. мед. наук, проф. (РФ, Калининград); А.В. Борсуков, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); И. Вавер, докт. фармац. наук, проф. (Польша, Варшава); В.А. Глотов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.В. Давыдов, докт. мед. наук, проф. (Украина, Харьков); А.И. Данилов, канд. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); С.Н. Дехнич, канд. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); А.Е. Доросевич, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.В. Зинчук, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Гродно); Г.М. Кавалевский, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Е.И. Каманин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Н.А. Коваль, докт. психол. наук, проф. (РФ, Тамбов); О.В. Козлов, докт. истор. наук, проф. (РФ, Смоленск); О.Е. Коновалов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); А.В. Крикова, докт. фарм. наук, доц. (РФ, Смоленск); З.А. Лемешко, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); С.О. Лосенкова, докт. фарм. наук, доц. (РФ, Смоленск); Л.Л. Лямец, канд. техн. наук, доц. (РФ, Смоленск); В.А. Милягин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Б.Ш. Минасов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Уфа); А.М. Миронов, докт. мед. наук, проф. (Италия, Милан); Д.В. Нарезкин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.Е. Новиков, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.М. Остапенко, докт. мед. наук, доц. (РФ, Санкт-Петербург); А.А. Очкуренко, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Т.А. Панкрушева, докт. фарм. наук, проф. (РФ, Курск); Л.С. Персин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); В.А. Переверзев, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Минск); А.Ю. Петренко, докт. мед. наук, проф. (Украина, Харьков); И.А. Платонов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск);
Л.С. Подымова, докт. пед. наук, проф. (РФ, Москва); В.Н. Прилепская, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); В.В. Рафальский, докт. мед. наук, проф. (РФ, Калининград); Т.В. Русова, докт. мед. наук, проф., (РФ, Иваново); В.Г. Сапожников, докт. мед. наук, проф. (РФ, Тула); В.А. Снежицкий, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Гродно); Е.М. Спивак, докт. мед. наук, проф. (РФ, Ярославль); В.Н. Трезубов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Санкт-Петербург); Т. Ульрих, докт. мед. наук, проф. (Германия, Берлин); Г. Хан, докт. мед. наук, проф. (Германия, Берлин); П.Д. Шабанов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Санкт-Петербург);
А.Т. Щастный, докт. мед. наук, доц. (Республика Витебск); А. Ювко, докт. хим. наук, проф. (Польша, Седлице)

Редакторы

М.А. Евсеева, В.Ю. Кирсанова

Отв. за on-line версию

И.М. Лединников

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М., Аладьева Т.Л., Волчкевич Д.Г. Гистологические изменения нейронов филогенетически разных отделов коры головоного мозга крыс при субтотальной ишемии головного мозга на фоне сочетанного введения L-name и Омега-з полиненасыщенных жирных кислот 5

Шереметьева А.С., Дурнова Н.А., Афанасьева Г.А., Пластун В.О. Влияние флавоноидсодержащих растительных экстрактов на содержание продуктов перекисного окисления липидов в крови белых крыс 12

Мацюк Я.Р., Федина Е.М., Михальчук Е.Ч. Структурно-цитохимические особенности желудка 15-суточных крыс, полученных от спариваемых самок с самцами, развивавшихся в условиях холестаза у матери 17

Бузник Г.В., Востриков В.В., Шабанов П.Д. Фармакологическая реабилитация больных алкоголизмом в постабстинентном периоде метаболическими средствами, содержащими и не содержащими сукцинат 22

Крылов Н.Н., Кулешова С.А., Компанцева Е.В., Шевченко А.М. Изучение нейротропной и антигипоксической активности композиции гинкготропил-форте 34

Берестина А.В., Бахвалов А.В. Оценка эффективности различных по составу дезинфицирующих средств 40

Офицерова Е.С., Алексеева Л.Н., Шкляренко А.А., Яковлев И.П. Биологическая активность новых 2-арил-6-(метилтио)-4-хлор-2*н*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов 46

Хайкина Е.В., Жаркова Л.П., Хайкин А.М., Ким Ю.А. Анализ практики самолечения нестероидными противовоспалительными средствами среди жителей города Смоленска 50

ОБЗОРЫ

Можейко Л.А. Ретиноиды панкреатических звездчатых клеток в условиях физиологии и патологии поджелудочной железы 56

Bon L.I., Gritsuk A.A, Kulevich M.V. Methodical approaches to simulation of neurosis on animals 63

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Блажко А.С., Переверзев В.А., Сикорский А.В., Евсеев А.В., Никитина О.С., Разводовский Ю.Е., Вэлком М.О., Пожарицкий А.М., Переверзева Е.В. Распространённость употребления и злоупотребления алкоголем среди белорусских и иностранных студентов разного пола и вероисповедания 71

Руссиянов В.В., Руссиянов А.В. Доминирующие нозологические формы по данным эзофагогастро-дуоденоскопии у амбулаторных больных за 2010-2019 гг. 81

Смирнова О.В., Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Елманова Н.Г., Синяков А.А., Овчаренко Е.С., Москаленко О.Л., Модестов А.А., Шпак В.В., Медведев Д.А., Карапетян А.М. Особенности процессов липопероксидации и активности ферментов системы антиоксидантной защиты в скрининговой диагностике раннего рака желудка патологии 87

Лозбенев Ф.С., Морозова Т.Г. Диагностическое значение диффузионно-взвешенного изображения печени при магнитно-резонансной томографии 93

CONTENTS

MEDICO-BIOLOGICAL SCIENSES

ORIGINAL ARTICLES

Bon E.I., Maksimovich N.E., Zimatkin S.M., Aladieva T.L., Volchkevich G.V. Histological changes of neurons of phylogenetically different departments of the rat brain 5

Sheremetyeva A.S., Durnova N.A., Afanasieva G.A., Plastun V.O. Influence of plant extracts containing flavonoids on the content of lipid peroxidation products in the blood of white rats 12

Matsyuk Ya.R., Phedina E.M., Mikhalchuk E.Ch. Structural and cytochemical features of the stomach of 15-day-old rats obtained from mating of females with males that developed in conditions of maternal cholestasis 17

Buznik G.V., Vostrikov V.V., Shabanov P.D. Pharmacological rehabilitation of patients with alcoholism in the post-withdrawal period using metabolic drugs containing and not containing succinate 22

Krylov N.N., Kuleshova S.A., Kompantseva E.V., Shevchenko A.M. Study of neurotropic and antihypoxic activity of ginkgotropil-forte composition 34

Berestina A.V., Bakhvalov A.V. Assessing effectiveness of disinfectants with different composition 40

Ofitserova E.S., Alekseyeva L.N., Shklyarenko A.A., Yakovlev I.P. Biological activity of new 2-aryl-6-(methylthio)-4-chloro-2*h*-pyrazolo [3,4-*d*] pyrimidines 46

Khaikina E.V., Zharkova L.P., Khaikin A.M., Kim Yu.A. Analysis of self-medication with non-steroidal anti-inflammatory drugs among population in Smolensk 50

REVIEWS

Mozheiko L.A. Retinoids of pancreatic stellate cells in the conditions of physiology and pathology of the pancreas 56

Бонь Е.И., Грицук А.А., Кулевич М.В. Методические подходы к моделированию неврозов на животных 63

CLINICAL MEDICINE

ORIGINAL ARTICLES

Blazhko A.S., Pereverzev V.A., Sikorsky A.V., Evseev A.V., Nikitina O.S., Razvodovsky Yu.E., Velkom M.O., Pozharickij A.M., Pereverzeva E.V. Prevalence of use and abuse of alcohol among belarusian and foreign students of different gender and religion 71

Russianov V.V., Russianov A.V. Dominating nosological forms according to data of esophago-stroduodenoscopy in outpatients over the last ten years 81

Smirnova O.V., Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Elmanova N. G., Sinyakov A.A., Ovcharenko E.S., Moskalenko O.L., Modestov A.A., Shpak V.V., Medvedev D.A., Karapetyan A.M. Screening indicators of lipid peroxidation and antioxidant defense of early gastric cancer 87

Lozbenev F.S., Morozova T.G. Diagnostic value of the diffusion-weighted image of the liver in magnetic resonance imaging 93

Исмаилова Ф.Э., Нагиева С.Э. Исследование причин и сроков перевода детей на смешанное и искусственное вскармливание в республике Дагестан 100

Ismailova F.E., Nagieva S.E. Study of the reasons and terms of children's transfer to mixed and artificial feeding in the republic of Dagestan

Парфёнова И.В., Максимович Н.А. Инвазивные маркеры эндотелиальной дисфункции у детей с острой внегоспитальной пневмонией 105

Parfionova I.V., Maksimovich N.A. Invasive markers of endothelial dysfunction in children with acute pneumonia

Никифоровский Н.К., Степанькова Е.А., Сухорукова А.О., Никифоровская Е.Н. Фармакоэпидемиологическое исследование диагностики и лечение инфекций мочевыводящих путей у беременных 112

Nikiforovskij N.K., Stepankova E.A., Suhorukova A.O., Nikiforovskay E.N. Pharmacoepidemiological study of urinary tract infections diagnostics and treatment in pregnancy

Алиев М.Ж., Ниязбеков К.И. Эффективность консервативного лечения эхинококкоза 117

Aliev M.Zh., Niyazbekov K.I. Efficiency of conservative treatment of echinococcosis

Каюмова М.У., Одинаев Ф.И., Турсунов Р.А. Особенности проявления токсокароза при аллергических состояниях 123

Kayumova M.U., Odinaev F.I., Tursunov R.A. Features of manifestation of toxocarosis at allergic conditions

Украинец Р.В., Корнева Ю.С. Супрессивное влияние эндометриоидной гетеротопии на лейкопоэз как один из механизмов ее выживания 128

Ukrainets R.V., Korneva Yu.S. Suppressive effect of endometrioid heterotopia on leukopoiesis as one of the mechanisms of its survival

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Лосенкова С.О. Исследование перспективности отечественных научных разработок в области фармацевтической технологии 134

Losenkova S.O. Research of domestic scientific developments perspectivity in the field of pharmaceutical technology

Привалова Е.Г., Чебыкин Е.П. Ресурсная характеристика и минеральный состав *Pyrola asarifolia* прибайкальского региона 147

Privalova E.G., Chebykin E.P. Resource characteristics and mineral composition of *Pyrola asarifolia* in the baikal region

Дьякова Н.А. Изучение особенностей накопления флавоноидов травой горца птичьего, произрастающей в различных урбо- и агробиоценозах воронежской области 152

Dyakova N.A. Study of the peculiarities of flavonoid accumulation with avian mountain grass growing in various urbo- and agrobiocenoses of the voronezh region

Дьякова Н.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П. Особенности накопления биологически активных веществ в корнях одуванчика лекарственного синантропной флоры воронежской области 158

Dyakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P. Features of accumulation of biologically active substances in roots of dandelion of medicinal synanthropic flora in voronezh region

Крикова А.В., Михайлова О.С., Козлова Л.В. Анализ номенклатуры гипотензивных лекарственных препаратов, применяемых у детей и подростков 164

Krikova A.V., Mikhailova O.S., Kozlova L.V. Analysis of nomenclature of hypotensive medicines used in children and adolescents

Самощенкова И.Ф., Гаранкина Р.Ю., Лебедева Н.Ю., Хмарина А.К., Омельченко А.А. Анализ структуры ассортимента ограничительных перечней лекарственных препаратов, применяемых для лечения болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм 174

Samoshchenkova I.F., Garankina R.Yu., Lebedeva N.Y., Khmarina A.K., Omelchenko A.A. Analysis of the structure of restrictive lists of medicines range used for the treatment of blood and blood-forming organs diseases and certain disorders involving the immune mechanism

Самощенкова И.Ф., Гаранкина Р.Ю., Лебедев А.В., Бобкова Е.А., Омельченко А.А. Анализ структуры ассортимента ограничительных перечней лекарственных препаратов, применяемых для лечения заболеваний класса новообразования 183

Samoshchenkova I.F., Garankina R.Yu., Lebedev A.V., Bobkova E.A., Omelchenko A.A. Analysis of the structure of restrictive lists` of medicines range used for the treatment of neoplasms class diseases

PHARMACEUTICAL SCIENCE

ORIGINAL ARTICLES

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Шахабов И.В., Мельников Ю.Ю., Смышляев А.В. Заработная плата врачей и работников с высшим образованием предоставляющих медицинские услуги в РФ 192

Shakhabov I.V., Melnikov Yu.Yu., Smyshlyaev A.V. Salaries of doctors and workers with higher education providing medical services in the Russian Federation

HEALTH ORGANIZATION

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Белова Л.И., Чернышева И.В. Болезни и врачевание у народов причерноморья эпохи античности 198

Belova L.I., Chernysheva I.V. Diseases and healing among the peoples of the black sea in the era of antiquity

HYSTORY OF MEDICINE

ЮБИЛЕИ

Бекезин В.В., Платонов И.А. Научно-исследовательская работа Смоленского государственного медицинского университета – итоги конкурса к 100-летию образования вуза 205

Bekezin V.V., Platonov I.A. Scientific research work of Smolensk state medical university - results of the competition for the 100-th anniversary of the university foundatio

ANNIVERSARIES

НЕКРОЛОГИ

Некролог памяти профессора, заведующего кафедрой глазных болезней Смоленского Государственного Медицинского Университета Деева Леонида Алексеевича 211

Некролог памяти профессора, заведующего кафедрой акашерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики Смоленского Государственного Медицинского Университета Никифоровского Николая Константиновича 213

NECROLOGIES

Necrolog in memory of professor, head of the department of eye diseases of the Smolensk State Medical University Deev Leonid Alekseevich 211

Necrolog in memory of professor, head of the department of obstetrics and gynecology with the course of prenatal diagnostics of the Smolensk State Medical University Nikiforovsky Nikolay Konstantinovich 213

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.831.31-005.4.-092.913:618.33 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.1

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИ РАЗНЫХ ОТДЕЛОВ КОРЫ ГОЛОВОНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ СУБТОТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФОНЕ СОЧЕТАННОГО ВВЕДЕНИЯ L-NAME И ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

© Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М., Аладьева Т.Л., Волчкевич Д.Г.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230009, ул. Горького, 80

Резюме

Цель. Изучение морфологических особенностей нейронов теменной коры и гиппокампа крыс с субтотальной церебральной ишемией на фоне введения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и ингибитора NO-синтазы Nω-nitro-L-Arginine Methyl Ester (L-NAME).

Методика. Исследования проведены на 30 животных, представленных 5 группами по 6 особей крыс в каждой. Субтотальную ишемию головного мозга моделировали путем перевязки обеих общих сонных артерий в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40-50 мг/кг) – группа 1. Крысам 2-й группы непосредственно перед перевязкой внутримышечно вводили L-NAME в дозе 5 мг/кг, животным 3-й группы дополнительно в течение недели внутрижелудочно давали препарат Омега-3 в дозе 5мг/кг массы тела. Крысам 4-й группы до операции вводили только Омега-3 в аналогичной дозе. Контрольную группу составили ложнооперированные крысы, получавшие эквиобъемное количество NaCl (0,5 мл). Животных декапитировали после 60-минутной ишемии. У крыс изучали морфологические изменения нейронов теменной коры и поля CA1 гиппокампа.

Результаты. Церебральная ишемия приводит к развитию ряда морфофункциональных нарушений коры головного мозга, введение неселективного ингибитора NO-синтазы усугубляло данные нарушения. Дополнительное применение препарата Омега-3 частично устраняло негативный эффект L-NAME, в то время как применение только Омега-3 крысам с ишемией без ингибитора NO-синтазы оказывало корригирующее действие.

Заключение. Введение препарата Омега-3 оказывает корригирующее воздействие на гиппокамп в условиях субтотальной ишемии, уменьшая количество клеток-теней и гиперхромных сморщенных нейронов, не оказывая при этом значимого влияния на размеры и форму нейронов теменной коры головного мозга. Предшествующее введение препарата Омега-3 крысам с церебральной ишемией, получавшим ингибитор NOS, не оказало корригирующего действия в отношении оказываемых им негативных эффектов на состояние нейронов изучаемых отделов коры головного мозга в данной дозе и способе использования.

Ключевые слова: церебральная ишемия, нейроны, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, L-NAME

HISTOLOGICAL CHANGES OF NEURONS OF PHYLOGENETICALLY DIFFERENT DEPARTMENTS OF THE RAT BRAIN

Bon E.I., Maksimovich N.E., Zimatkin S.M., Aladieva T.L., Volchkevich G.V.

Grodno State Medical University, 80, Gor'kogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus

Abstract

Objective. To study the morphological features of neurons of the parietal cortex and hippocampus of rats with subtotal cerebral ischemia during administration of Omega-3 polyunsaturated fatty acids and an Nω-nitro-L-Arginine Methyl Ester (L-NAME) inhibitor of NO.

Methods. The studies were performed on 30 animals, represented by 5 groups of 6 rats each. Subtotal cerebral ischemia was modeled by ligation of both common carotid arteries under conditions of intravenous thiopental anesthesia (40-50 mg/kg) – group 1. Immediately before ligation, 5 mg/kg L-NAME were intramuscularly administered to rats of group 2. In Group 3 additional Omega-3 was given intragastrically at a dose of 5 mg/kg body weight during a week. Before the operation, the rats of the 4th group were administered only Omega-3 at a similar dose. The control group consisted of false-operated rats receiving equivolume amount of NaCl (0.5 ml). The animals were decapitated after 60 minutes of ischemia. In rats, morphological changes in the neurons of the parietal cortex and the CA1 field of the hippocampus were studied.

Results. Cerebral ischemia leads to the development of a number of morphofunctional disorders of the cerebral cortex, the introduction of a non-selective inhibitor of NO synthase exacerbated these disorders. The additional use of the Omega-3 preparation partially eliminated the negative effect of L-NAME, while the use of only Omega-3 in rats with ischemia without an inhibitor of NO synthase had a corrective effect.

Conclusions. The introduction of the Omega-3 preparation has a corrective effect on the hippocampus under conditions of subtotal ischemia, reducing the number of shadow cells and hyperchromic wrinkled neurons, without significantly affecting the size and shape of the neurons of the parietal cortex. The previous administration of the Omega-3 preparation to rats with cerebral ischemia receiving an NOS inhibitor did not have a corrective effect on the negative effects it had on the state of the neurons of the studied parts of the cerebral cortex in this dose and method of use.

Keywords: cerebral ischemia, neurons, Omega-3 polyunsaturated fatty acids, L-NAME

Введение

Инсульт – одна из наиболее актуальных проблем в современной медицине. Цереброваскулярные заболевания ишемического генеза имеют тенденцию к росту, омоложению, сопряжены с тяжелым клиническим течением, высокими показателями инвалидности и смертности. Частота возникновения острых нарушений мозгового кровообращения колеблется в различных регионах мира от 1 до 4 случаев на 1000 населения в год [5]. Актуальность проблемы нарушения мозгового кровообращения можно определить, как важную, требующую концентрации усилий специалистов разных профилей для ее решения [5, 12, 13]. Поиск новых подходов к терапии нарушений ГМ ишемического генеза является одной из актуальных проблем экспериментальной и клинической неврологии. Одним из перспективных направлений решения данного вопроса является изучение последствий ингибирования образования оксида азота (NO).

Известно, что NO является молекулой со свободно-радикальными свойствами, в связи с чем он способен проявлять как анти-, так и прооксидантные свойства. Также он оказывает влияние на сосудистый тонус, гемостаз, воспаление, проявляя двойственные эффекты [9, 10]. Установлено негативное влияние неселективного ингибитора NO-синтазы – Nω-nitro-L-Arginine Methyl Ester (L-NAME) при ишемии головного мозга [6]. L-NAME угнетает все изоформы фермента, в том числе эндотелиальную, что приводит к уменьшению антигипоксической резистентности, увеличению агрегации тромбоцитов и снижению мозгового кровотока [9, 10]. Согласно данным литературы омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (Омега-3 ПНЖК, далее – Омега-3) могут оказывать корригирующее воздействие на состояние эндотелия, являясь предшественниками биосинтеза простагландинов, лейкотриенов, цитокинов, способствуют активации иммунной системы. Омега-3 ПНЖК способны уменьшить выраженность окислительного стресса путем активации антиоксидантных ферментов (каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы), а также непосредственно, выступая в качестве скэвенджеров свободных радикалов [2, 3, 15].

Цель исследования – изучение морфологических особенностей нейронов теменной коры и гиппокампа крыс с субтотальной церебральной ишемией на фоне введения Омега-3 ПНЖК и ингибитора NO-синтазы Nω-nitro-L-Arginine Methyl Ester.

Методика

Эксперименты проведены на 30 самцах беспородных белых крыс массой 210±20 г. В ходе исследования соблюдались требования Директивы Европейского Парламента и Совета №2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, использующихся для научных целей [8]. Животных содержали в проветриваемом помещении при температуре 22°С при достаточном освещении. Крысы находились на стандартном рационе вивария, им был обеспечен свободный доступ к корму и воде. В одной клетке находилось не более пяти особей. Использование крыс в

качестве экспериментальных животных обусловлено сходством ангиоархитектоники головного мозга крыс и человека [4].

Исследования проведены на животных, представленных 5 группами по 6 крыс в каждой. Субтотальную ишемию головного мозга (СИГМ) моделировали путем перевязки обеих общих сонных артерий (ОСА) в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40-50 мг/кг) – группа 1. Крысам 2-й группы непосредственно перед перевязкой ОСА внутримышечно вводили L-NAME в дозе 5 мг/кг, животным 3-й группы дополнительно в течение недели внутрижелудочно давали препарат Омега-3 ПНЖК в дозе 5 мг/кг массы тела (СИГМ+L-NAME +Омега-3 ПНЖК), а крысам 4 группы до операции вводили только Омега-3 ПНЖК в аналогичной дозе (СИГМ+Омега-3 ПНЖК). Контрольную группу составили ложнооперированные крысы, получавшие 0,5 мл изотонического раствора NaCl. Продолжительность СИГМ составила 60 минут, после чего крыс декапитировали.

У крыс изучали морфологические изменения нейронов теменной коры и поля CA1 гиппокампа. Для морфометрического и гистохимического исследования после декапитации животных быстро извлекали головной мозг, кусочки переднего отдела коры больших полушарий фиксировали в жидкости Карнуа. Серийные парафиновые срезы окрашивали 0,1% толуидиновым синим по методу Ниссля. Изучение гистологических препаратов, их микрофотографирование, морфометрию и денситометрию осадка хромогена в гистологических препаратах проводили с помощью микроскопа Axioscop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры (LeicaDFC 320, Германия) и программы анализа изображения ImageWarp (Bitflow, США). Локализацию теменной коры и коры гиппокампа в гистологических препаратах мозга крыс определяли с помощью стереотаксического атласа [17]. У каждого животного оценивали не менее 30 нейронов пятого слоя париетальной коры и пирамидного слоя поля CA1 гиппокампа, что обеспечивало достаточный объем выборки для последующего анализа. Определяли количество больших пирамидных нейронов на единицу площади парафиновых срезов коры головного мозга. Среди общего количества различали клетки по интенсивности окраски цитоплазмы (хроматофилии): нормохромные – умеренно окрашенные, гиперхромные – темные, гиперхромные сморщенные – очень темные, с деформированными перикарионами, гипохромные – светло окрашенные и клетки-тени – почти прозрачные. Подсчитывали количество клеток каждого типа на 1 мм^2 ткани мозга. Размеры и форму перикарионов нейронов определяли по площади, форм-фактору и фактору элонгации.

Для статистического анализа полученных в эксперименте данных использовали методы непараметрической статистики (программа Statistica 10.0 для Windows, StatSoft, Inc., США). Результаты представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – граница нижнего квартиля; UQ – граница верхнего квартиля. Достоверными считали различия между группами при значениях $p<0,05$ (тест Краскелла-Уоллиса с поправкой Бонферрони) [1].

Результаты исследования и их обсуждение

При морфометрии нейронов теменной коры и гиппокампа в группе СИГМ выявлено значительное уменьшение площади их перикарионов на 53% ($p<0,05$) и 49% ($p<0,05$), с увеличением вытянутости на 20% ($p<0,05$) в каждом из изучаемых отделов коры головного мозга, уменьшением их округлости на 11% ($p<0,05$) и 22% ($p<0,05$), соответственно (табл. 1). Предполагается, что данные изменения размеров и формы нейронов обусловлены водно-электролитными нарушениями, а также денатурацией белка внутри клетки, составляющего основу цитоскелета нейрона.

В группе СИГМ+L-NAME в нейронах теменной коры происходило уменьшение форм-фактора – на 22% ($p<0,05$) по сравнению со значениями в группе СИГМ. По сравнению с показателями контрольной группы, в теменной коре площадь нейронов уменьшилась на 52% ($p<0,05$), форм фактор – на 22% ($p<0,05$), а фактор элонгации нейронов увеличился на 29% ($p<0,05$). В гиппокампе изменений не выявлено, а по сравнению с показателями в группе «контроль» происходило уменьшение площади перикарионов на 52%, форм фактора – на 11% ($p<0,05$) и увеличение фактора элонгации на 29% ($p<0,05$).

В группах СИГМ+ L-NAME+Омега-3 ПНЖК значимых различий по сравнению с показателями в группе СИГМ и СИГМ+L-NAME не выявлено ($p>0,05$). При изучении хроматофилии нейронов у животных группы СИГМ отмечалось уменьшение количества нормохромных нейронов и увеличение количества гиперхромных нейронов, а также дегенеративных форм – гиперхромных сморщенных нейронов и клеток-теней как в теменной коре, так и в гиппокампе (табл. 2, рис.).

В группе СИГМ в теменной коре количество гиперхромных нейронов увеличилось на 79% ($p<0,05$), гиперхромных сморщенных клеток – на 80% ($p<0,05$), клеток-теней – на 67% ($p<0,05$). В

гиппокампе отмечалось увеличение количества гиперхромных нейронов на 77% ($p<0,05$), гиперхромных сморщенных клеток – на 80% ($p<0,05$), клеток-теней – на 67% ($p<0,05$), по сравнению с показателями в контрольной группе.

Таблица 1. Размеры и форма перикарионов нейронов теменной коры и гиппокампа крыс контрольной группы, с СИГМ, СИГМ+Омега-3 ПНЖК, СИГМ+L-NAME и СИГМ+L-NAME+Омега-3 ПНЖК, Me (LQ; UQ)

Группы животных	Зоны коры головного мозга	
	теменная кора	гиппокамп
	площадь, мкм^2	
Контроль	145(130; 154)	109(100; 122)
СИГМ	69(67; 74)*	56(55; 57)*
СИГМ+Омега-3	68(50; 84)*	58(53; 84)*
СИГМ+L-NAME	69 (59; 79)*	52(38; 58)*
СИГМ+ L-NAME+Омега-3	68 (54; 80)*	57(40; 60)*
	форм-фактор, ед.	
Контроль	0,9(0,9; 0,9)	0,9(0,9; 0,9)
СИГМ	0,8(0,8; 0,8)*	0,7(0,7; 0,8)*
СИГМ+Омега-3	0,7(0,7; 0,8)*	0,8(0,6; 0,8)*
СИГМ+L-NAME	0,7(0,6; 0,7)*$^+$	0,8(0,8; 0,8)*
СИГМ+ L-NAME+Омега-3	0,7(0,7; 0,8)*	0,8(0,7; 0,8)*
	фактор элонгации, ед.	
Контроль	1,2(1,1; 1,3)	1,2(1,1; 1,3)
СИГМ	1,5(1,4; 1,5)*	1,5(1,4; 1,6)*
СИГМ+Омега-3	1,4(1,4; 1,5)*	1,4(1,4; 1,4)*
СИГМ+L-NAME	1,7(1,5; 1,8)*	1,7(1,6; 1,8)*
СИГМ+ L-NAME+Омега-3	1,5(1,5; 1,5)*	1,5(1,4; 1,6)*

Примечание: * - $p<0,05$ – по отношению к значениям в группе «контроль», $^+$ - $p<0,05$ – по отношению к значениям в группе «СИГМ», СИГМ – ишемия головного мозга, L-NAME – Nω-нитро-L-аргинин, Омега-3 – Омега-3 ПНЖК

Таблица 2. Коэффициенты корреляций между уровнями биогенных аминов

Группы животных	Зоны коры головного мозга	
	теменная кора	гиппокамп
нормохромные нейроны		
Контроль	3208(3178; 3245)	3003(2989; 1945)
СИГМ	1932(1920; 1945)*	2062(2009; 2298)*
СИГМ+Омега-3	2143(1942; 2143)*	2052(2001; 2167)*
СИГМ+L-NAME	1928(1910; 1960)*	2075(2004; 2345)*
СИГМ+ L-NAME+Омега-3	1942(1932; 2143)*	2135(2001; 2269)*
гиперхромные нейроны		
Контроль	201(201; 268)	167(134; 201)
СИГМ	938(804; 938)*	737(670; 938)*
СИГМ+Омега-3	1072(804; 1072)*	1072(1072; 1140)$^+$
СИГМ+L-NAME	737(670; 737)$^{*+}$	807(807; 874)*
СИГМ+L-NAME+Омега-3	804(737; 1072)*	804(804; 938)*
гиперхромные сморщенные нейроны		
Контроль	134(67; 134)	134(0; 134)
СИГМ	670(670; 670)*	670(670; 670)*
СИГМ+Омега-3	603(536; 670)*	536(536; 536)$^+$
СИГМ+L-NAME	806(806; 806)*$^+$	739(672; 807)*
СИГМ+L-NAME+Омега-3	670(536; 870)*	603(603; 672)*
клетки-тени		
Контроль	134(0; 134)	134(134; 134)
СИГМ	404(269; 404)*	402(269; 402)*
СИГМ+Омега-3	269(269; 404)*	134(134; 269)
СИГМ+L-NAME	404(269; 404)*	404(269; 404)*
СИГМ+ L-NAME+Омега-3	404(404; 404)*	335(269; 404)*

Примечание: * – $p<0,05$ – по отношению к значениям в группе «контроль», $^+$ – $p<0,05$ – по отношению к значениям в группе «СИГМ», СИГМ – субтотальная ишемия головного мозга, L-NAME – Nω-нитро-L-аргинин, Омега-3 – Омега-3 ПНЖК

У животных группы СИГМ+Омега-3 ПНЖК, по сравнению с группой «Контроль», в гиппокампе наблюдалось уменьшение количества гиперхромных сморщенных нейронов на 75%, ($p<0,05$) и увеличение количества гиперхромных нейронов (на 84%, $p<0,05$). По сравнению с группой СИГМ, происходило уменьшение количества гиперхромных сморщенных нейронов на 20% ($p<0,05$) с увеличением количества гиперхромных – на 31% ($p<0,05$). Это свидетельствует о способности препарата «Омега-3 ПНЖК» оказывать корригирующее действие в отношении морфологических изменений у крыс с СИГМ.

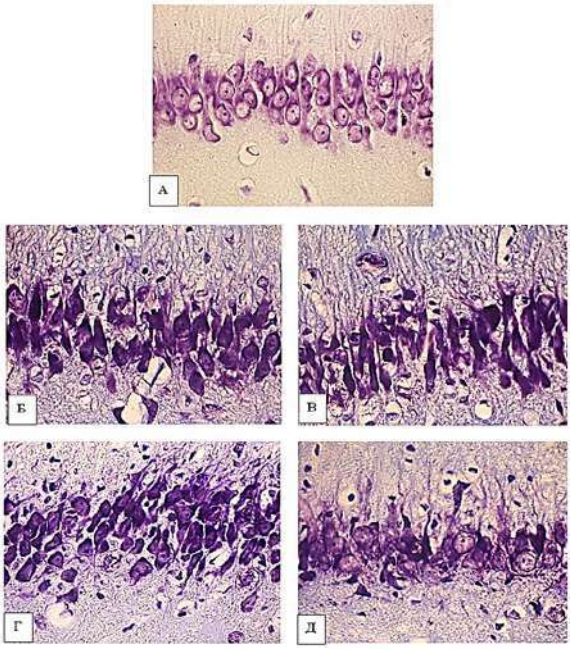


Рис. Нейроны пирамидного слоя СА1 гиппокампа крыс. А – контроль, Б – СИГМ, В – СИГМ+L-NAME, Г – СИГМ+L-NAME+Омега-3, Д – СИГМ+Омега-3. Цифровая микрофотография. Окраска по Нисслю

У животных группы СИГМ+L-NAME наблюдалось уменьшение количества гиперхромных нейронов в теменной коре (на 22%, $p<0,05$) и увеличение количества гиперхромных сморщенных нейронов (на 17%, $p<0,05$), по сравнению с группой СИГМ, а в сравнении с группой «Контроль» происходило уменьшение количества нормохромных нейронов на 40% ($p<0,05$), увеличение количества гиперхромных нейронов – на 73% ($p<0,05$), гиперхромных сморщенных нейронов – на 83% ($p<0,05$) и клеток-теней – на 67% ($p<0,05$). В гиппокампе изменений по сравнению с группой «СИГМ» выявлено не было ($p>0,05$), а по сравнению с группой «Контроль» отмечалось уменьшение количества нормохромных нейронов на 31% ($p<0,05$) и увеличение количества гиперхромных нейронов – на 79% ($p<0,05$), гиперхромных сморщенных – на 82% ($p<0,05$) и клеток-теней – на 67% ($p<0,05$).

В группе «СИГМ+ L-NAME+Омега-3 ПНЖК» различий по сравнению с группами «СИГМ» и «СИГМ+L-NAME» в теменной коре не выявлено ($p>0,05$), что свидетельствует об отсутствии корригирующих свойств у препарата Омега-3 ПНЖК в отношении морфологических изменений у крыс с СИГМ и введением ингибитора NOS при данном способе его введения. При субтотальной церебральной ишемии в теменной коре происходят существенные морфологические изменения – уменьшение размеров и деформация перикарионов нейронов, появление большого количества гиперхромных, а также появление дегенеративных форм (гиперхромных сморщенных нейронов и клеток-теней). Гиперхромные нейроны часто расцениваются в качестве маркеров ишемии [5]. Интенсивная окраска их цитоплазмы обусловлена существенным преобладанием доли свободных рибосом, образующих обширные скопления. Фиксация рибосом к мембранам гранулярной эндоплазматической сети является энергозависимым процессом, обеспечиваемым белком рибофорином. Поэтому дегрануляция цистерн гранулярной эндоплазматической сети свидетельствует о нарастающем энергодефиците вследствии гипоксии. Дегенеративные изменения гранулярной эндоплазматической сети приводит к накоплению белков в цитоплазме. Под воздействием развивающейся гипоксии и ацидоза нарастает их денатурация. Сморщивание нейронов коры головного мозга является результатом потери воды из-за энергетических и ионных нарушений, которые обусловливают уменьшение размеров и деформацию перикарионов.

Гиперхромные сморщенные нейроны утрачивают функциональную активность и в последующем фагоцитируются микроглией [5, 7, 11, 14]. Появление клеток-теней представляет собой следующую ступень гипохромии, причиной которой является отек вследствии электролитных изменений, вызванных энергодефицитом.

Введение неселективного ингибитора NO-синтазы – L-NAME усугубляло гистологические нарушения нейронов, возникающие при СИГМ: увеличение количества гиперхромных сморщенных нейронов, уменьшение размеров и деформация их перикарионов. Данный эффект при введении L-NAME может быть обусловлен возрастающей степенью ишемии вследствие снижения образования NO, прежде всего в эндотелии и нейронах, что препятствовало развитию вазодилататорных компенсаторных реакций. Это приводит к прогрессированию нарушения клеточного метаболизма, усугублению водно-электролитного дисбаланса, проявляющемуся деформацией тел нейронов, их сморщиванием и отечностью [5, 6, 12]. Нейроны гиппокампа, как филогенетически более древнего отдела коры головного мозга, менее чувствительны к гипоксии, в связи с чем в данном отделе головного мозга Омега-3 ПНЖК оказали корригирующий эффект у крыс с СИГМ (уменьшение количества патологических форм нейронов – гиперхромных сморщенных и клеток-теней). Благоприятный эффект ПНЖК на состояние нейронов гиппокампа в условиях субтотальной церебальной ишемии может быть обусловлен уменьшением выработки тромбоксана A_2 тромбоцитами, увеличением уровня тканевого активатора плазминогена и улучшением текучести оболочки эритроцитов, что приводит к уменьшению вязкости, улучшению реологических свойств крови и мозгового кровообращения в целом [15]. Омега-3 ПНЖК также обладают противовоспалительным действием за счет встраивания в фосфолипидный слой клеточных мембран моноцитов, лейкоцитов, эндотелиальных клеток, что сопровождается уменьшением выработки медиаторов воспаления и уменьшением адгезии лейкоцитов к эндотелиальной стенке [2,16]. Кроме того, ПНЖК влияют на синтез простагландинов, регулирующих сосудистый тонус и препятствующих вазоконстрикции сосудов под влиянием катехоламинов [2, 3, 15, 16, 17].

Однако введение Омега-3 ПНЖК крысам с СИГМ, получавших ингибитор NOS, не оказывало корригирующего влияния на нейроны теменной коры и гиппокампа крыс, в то время как введение препарата крысам с СИГМ без L-NAME вызывало уменьшение количества дегенеративных форм нейронов – гиперхромных сморщенных и клеток-теней.

Заключение

Таким образом, субтотальная церебральная ишемия приводит к развитию морфофункциональных нарушений коры головного мозга. Введение препарата Омега-3 ПНЖК оказывает корригирующее воздействие на гиппокамп в условиях субтотальной ишемии, уменьшая количество клеток-теней и гиперхромных сморщенных нейронов, не оказывая при этом значимого влияния на размеры и форму нейронов теменной коры головного мозга. Предшествующее введение препарата Омега-3 ПНЖК крысам с СИГМ, получавшим ингибитор NOS, не оказало корригирующего действия в отношении оказываемых им негативных эффектов на состояние нейронов изучаемых отделов коры головного мозга в данной дозе и способе использования.

Литература (references)

1. Батин Н.В. Компьютерный статистический анализ данных: учебно-методическое пособие. – Минск.: Институт подготовки научных кадров Национальной Академии Наук Беларуси – 2008. – 235 с. [Batin N.V. *Komp'yuternyy statisticheskiy analiz dannykh.* Computer statistical data analysis: educational and methodical allowance. – Minsk: Institute for the Training of Scientific Personnel of the National Academy of Sciences of Belarus, 2008. – 235 p. (in Russian)]
2. Беляева Л.Е., Павлюкевич А.Н. Раннее программирование заболеваний человека и использование нутрицевтиков с профилактической целью: фокус на рыбий жир // Вестник ВГМУ. – 2019. – №4. – С. 7-16. [Belyaeva L.E., Pavlyukevich A.N. *Vestnik VGMU*. Bulletin of VSMU. – 2019. – N4. – P. 7-16. (in Russian)]
3. Беляева Л.Е., Павлюкевич А.Н. Раннее программирование заболеваний человека и использование нутрицевтиков с профилактической целью: фокус на рыбий жир // Вестник ВГМУ. – 2019. – №5. – С. 12-25. [Belyaeva L.E., Pavlyukevich A.N. *Vestnik VGMU*. Bulletin of VSMU. – 2019. – N5. – P. 12-25. (in Russian)]
4. Бонь Е.И., Зиматкин С.М. Микроскопическая организация изокортекса крысы // Новости медико-биологических наук. – 2017. – №4. – С. 80-88. [Bon E.I., Zimatkin S.M. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk.* News of Biomedical Sciences. – 2017. – N4. – P.80-88. (in Russian)]

5. Бонь Е.И., Н.Е. Максимович Способы моделирования и морфофункциональные маркеры ишемии головного мозга / Е.И. Бонь, Н.Е. Максимович // Биомедицина. – 2018. – №2. – С. 59-71. [Bon L.I. *Biomedicina*. Biomeditsina. – 2018. – N2. – P. 59-71. (in Russian)]
6. Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М. Морфологические изменения в теменной коре крыс после субтотальной ишемии головного мозга и на фоне введения L-NAME / Е.И. Бонь, Н.Е. Максимович. С.М. Зиматкин // Вестник ВГМУ. – 2019. – №1. – С. 14-20. [Bon E.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M. *Vestnik VGMU*. Bulletin of VSMU. – 2019. – N1. – P. 14-20. (in Russian)]
7. Зиматкин С.М., Бонь Е.И. Темные нейроны мозга // Морфология. – 2017. – №6. – С.81-86. [Zimatkin S.M., Bon E.I. *Morfologia.* Morphology. – 2017. – N6. – P. 81-86. (in Russian)]
8. Каркищенко Н.Н., Грачева С.В. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. – М.: Профиль-2С. – 2010, 241 с. [Karkishchenko N.N., Gracheva S.V. *Rukovodstvo po laboratornym zhivotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh.* Guide to laboratory animals and alternative models in biomedical research. – Moscow: Profil-2S, 2010. – 241 p. (in Russian)]
9. Максимович Н. Е. Понятие о нитроксидергической системе мозга. Роль нейрональных источников // Журнал ГрГМУ/ Н.Е. Максимович // 2003. – №4. – С.7-11. [Maksimovich N.E. *Zhurnal Grodnenskij gosudarstvennyj medicinskij universitet*. Journal of Grodno state medical University. – 2003. – №4. – P. 7-11. (in Russian)]
10. Максимович Н. Е. Понятие о нитроксидергической системе мозга. Роль экстранейрональных источников // Журнал ГрГМУ / Н.Е. Максимович // 2004. – №1. – С.3-5. [Maksimovich N.E. *Zhurnal Grodnenskij gosudarstvennyj medicinskij universitet*. Journal of Grodno state medical University. – 2004. – N1. – P. 3-5. (in Russian)]
11. Семченко В.В., Степанов С.С., Алексеева Г.В. Постаноксическая энцефалопатия. – Омск, 1999. – 448 с. [Semchenko V.V., Stepanov S.S., Alekseeva G.V. *Postanoksicheskaya entsefalopatiya.* Postoxic encephalopathy. – Omsk, 1999. – 448 p. (in Russian)]
12. Bon L.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M. Effects of experemental cerebral ishemia on metabolic characteristics of parietal cortex neurons // Bioprocess Engineering. – 2018. – N2(1). – P. 1-5.
13. Clemens J.A. Cerebral ischemia: gene activation, neuronal injury, and the protective role of antioxidants // Free Radic. Biol. Med. – 2000. – N28. – P. 1526-1531.
14. Gallyas F., Pal J., Bukovics P. Supravital microwave experiments support that the formation of "dark" neurons is propelled by phase transition in an intracellular gel system // Brain Research. – 2009. – N1270. – P. 152-156.
15. Kaliannan K., Li X.Y., Wang B., Pan Q., Chen C.Y., Hao L., Xie S., Kang J.X. Multi-omic analysis in transgenic mice implicates omega-6/omega-3 fatty acid imbalance as a risk factor for chronic disease // Commun Biology. – 2019. – N2(1). – P. 276-280.
16. Khunt D, Shrivas M, Polaka S, Gondaliya P, Misra M. Role of Omega-3 Fatty Acids and Butter Oil in Targeting Delivery of Donepezil Hydrochloride Microemulsion to Brain via the Intranasal Route: a Comparative Study // Pharmacology Sciencific Technology. – 2020. – N21(2). – P. 45-50.
17. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in stereotaxic coordinates. – Academic Press, Australia, 1998. – 242 p.
18. Wu B., Song Q., Zhang Y., Wang C., Yang M., Zhang J., Han W., Jiang P. Antidepressant activity of ω-3 polyunsaturated fatty acids in ovariectomized rats: role of neuroinflammation and microglial polarization // Lipids Health Disorders. – 2020. – N19(1). – P. 4-8.

Информация об авторах

Бонь Елизавета Игоревна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail asphodela@list.ru

Максимович Наталья Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: mne@grsmu.by

Зиматкин Сергей Михайлович – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный университет», Беларусь. E-mail: smzimatkin@mail.ru

Аладьева Татьяна Леонидовна – ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный университет», Беларусь. E-mail: asphodela@list.ru

Волчкевич Дмитрий Геннадьевич – студент лечебного факультета УО «Гродненский государственный университет», Беларусь. E-mail: vip.cyxarik@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.322 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.2

ВЛИЯНИЕ ФЛАВОНОИДСОДЕРЖАЩИХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ НА СОДЕРЖАНИЕ ПРОДУКТОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В КРОВИ БЕЛЫХ КРЫС

© Шереметьева А.С., Дурнова Н.А., Афанасьева Г.А., Пластун В.О.

ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Резюме

Целью. Изучить влияние флавоноидсодержащих водных растворов спиртовых экстрактов *Sedum maximum* и *Sedum telephium* на уровень промежуточных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови беспородных белых крыс.

Методика. Экстракты *S. maximum* и *S. telephium* в дозах 100, 200, 300 мг/кг готовили по описанной ранее методике. Эксперимент выполняли на самцах белых беспородных крыс (3 контрольных и 12 экспериментальных группах по 6 животных в каждой). Оксидативный стресс моделировали путем внутрибрюшинного введения экспериментальным животным 1% раствора диоксидина (ДО) в дозе 100 мг/мл. Интенсивность процессов липопероксидации оценивали по содержанию в сыворотке крови крыс малонового диальдегида (МДА). Уровень МДА определяли общепринятыми методами.

Результаты. На фоне ДО-индуцированного оксидативного стресса экстракт *S. telephium* в дозе 100 мг/кг снижал уровень МДА, экстракт *S. maximum* не оказывал действия на липопероксидацию. В дозе 200 мг/кг экстракт *S. maximum* достоверно снижал МДА до уровня негативного контроля, экстракт *S. telephium* – ниже фонового уровня. В дозе 300 мг/кг оба исследуемых экстракта снижают уровень МДА по сравнению с интактной группой. В отсутствие оксидативного стресса экстракт *S. maximum* проявляет антиоксидантные свойства только в дозе 300 мг/кг, экстракт *S. telephium* – во всех изученных дозах.

Заключение. Внутрибрюшинное введение экстрактов *S. maximum* и *S. telephium* приводит к снижению МДА в сыворотке крови экспериментальных животных. Антиоксидантное действие экстракта *S. maximum* проявлялось в дозе 200 мг/кг и выше, *S. telephium* – во всех экспериментальных дозах. Эффект носил дозозависимый характер и максимально проявлялся в дозе 300 мг/мл. Экстракт *S. telephium* снижает уровень МДА относительно фонового, что говорит не только о его способности купировать негативный эффект прооксиданта, но и адаптогенных свойствах.

Ключевые слова: антиоксидантное действие, малоновый диальдегид, растительные экстракты, флавоноиды, *Sedum maximum, Sedum telephium*

INFLUENCE OF PLANT EXTRACTS CONTAINING FLAVONOIDS ON THE CONTENT OF LIPID PEROXIDATION PRODUCTS IN THE BLOOD OF WHITE RATS

Sheremetyeva A.S., Durnova N.A., Afanasieva G.A., Plastun V.O.

Razumovsky Saratov State Medical University, 112 B. Kazachya Str., 410012, Saratov Russia

Abstract

Objective. To study the effect of water-alcohol extracts of *Sedum maximum* and *Sedum telephum* containing flavonoids on the level of intermediate products of lipid peroxidation in the blood serum of mongrel white rats.

Methods. Extracts of *S. maximum* and *S. telephium* at doses of 100, 200, 300 mg/kg were prepared according to the method used before. The experiment was performed on male white mongrel rats (3 control and 12 experimental groups of 6 animals each). Oxidative stress was modeled by intraperitoneal administration of a 1% solution of dioxidine to experimental animals at a dose of 100 mg/ml. The intensity of peroxidation processes was assessed by the content of malondialdehyde (MDA) in rat blood serum. The level of MDA was determined using generally accepted methods.

Results. *S. telephium* extract at a dose of 100 mg/kg reduced the level of MDA, *S. maximum* extract had no effect on lipoperoxidation under conditions of oxidative stress induced by dioxin. *S. maximum* extract reduced MDA to the level of negative control at a dose of 200 mg/kg, *S. telephum* extract reduced MDA below the background level. Both studied extracts reduce the level of MDA in comparison with the intact group at a dose of 300 mg/kg. *S. maximum* extract shows antioxidant properties in the absence of oxidative stress only at a dose of 300 mg/kg, in the same conditions, *S. telephum* extract shows antioxidant properties at all studied doses.

Conclusions. Intraperitoneal injection of *S. maximum* and *S. telephium* extracts results in a decrease in MDA in the blood serum of the experimental animals. *S. maximum* extract has an antioxidant effect at a dose of 200 mg/kg or more, and *S. telephium* – at all studied doses. The effect was dose-dependent and maximally manifested at a dose of 300 mg/ml. *S. telephum* extract reduces the level of MDA relative to the background, which indicates the ability to stop the negative effect of the prooxidant and adaptogenic properties.

Keywords: antioxidant activity, malondialdehyde, plant extracts, flavonoids, *Sedum maximum, Sedum telephum*

Введение

Экстракты очитка большого (*Sedum maximum* (L.) Hoffm.) и очитка пурпурного (*Sedum telephium* L.) богаты флавоноидами [2], которые в значительной степени обуславливают их биологическую активность. Как известно, флавоноиды разных групп облают широким спектром эффектов в организме: противовоспалительным [1], антиканцерогенным, антимикробным, успокаивающим [10], способностью снижать проницаемость сосудистой стенки [6].

Широко известна способность химических соединений из группы флавоноидов, например, кверцетина, кемпферола проявлять антиоксидантные свойства [6, 8, 10]. Экстракты растений содержат уникальные природные композиции, эффекты которых во многом определяются комбинациями составляющих его химических веществ. Кроме того, компоненты природных композиций обладают взаимопотенцирующим действием [3]. Эти особенности делают актуальным изучение комплексных извлечений из растительного лекарственного сырья. Для некоторых флавоноидсодержащих экстрактов установлена способность влиять на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), проявляя как прооксидантное, так и антиоксидантное действие [6]. В связи с этим представляется перспективным изучение влияния экстрактов *S. maximum* и *S. telephium*, содержащих большое количество флавоноидов, на интенсивность процессов ПОЛ.

Целью работы явилось изучение влияния флавоноидсодержащих водных растворов спиртовых экстрактов *S. maximum* и *S. telephium* на уровень промежуточных продуктов ПОЛ в сыворотке крови беспородных белых крыс.

Методика

Водные растворы спиртовых экстрактов *S. maximum* и *S. telephium* в дозах 100, 200, 300 мг/кг готовили по описанной ранее методике [9]. Эксперимент выполняли на самцах белых беспородных крыс массой 180,0±20,0 г. Оксидативный стресс моделировали путем внутрибрюшинного введения экспериментальным животным 1% раствора диоксидина (ДО) в дозе 100 мг/мл [4]. В исследовании были использованы 15 групп животных по 6 крыс в каждой: три контрольные и 12 экспериментальных. Контрольные группы включали интактную, группу позитивного контроля (ПК), получавшая ДО в дозировке 100 мг/кг; группу негативного контроля (НК), получавшая эквивалентный объем воды для инъекций. Экспериментальные группы были разбиты на две части, получавшие экстракты *S. maximum и S. telephium* соответственно по следующей схеме: сочетанное введение ДО 100 мг/кг и экстракт 100 мг/кг; экстракт 100 мг/кг; сочетанное введение ДО 100 мг/кг и экстракт 200 мг/кг; экстракт 200 мг/кг; сочетанное введение ДО 100 мг/кг и экстракт 300 мг/кг; экстракт 300 мг/кг.

Экстракт вводили внутрибрюшинно один раз в день в течение 4-х сут Кровь отбирали на четвертые сутки через 1 ч. после введения экстракта животным. Состояние активности процессов свободнорадикального окисления липидов оценивали по содержанию в сыворотке крови экспериментальных крыс промежуточного продукта ПОЛ – малонового диальдегида (МДА, мкмоль/мл). Уровень МДА определяли общепринятыми спекрофотометрическими методами с

использованием спектрофотометра «Shimadzu» СФ-UV 1800 [7]. Статистическую обработку проводили при помощи пакета программного обеспечения StatSoft Статистика 10.0. Достоверность полученных результатов оценивали с использованием критерия Манна-Уитни. В качестве разброса измеренных значений относительно среднего использовали стандартное отклонение. Различия группах считались достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Прежде всего, нами было проведено исследование состояния процессов ПОЛ при экспериментальном моделировании оксидативного стресса с использованием ДО. Как известно, ДО индуцирует образование активных форм кислорода, активируя процессы ПОЛ [4]. Действительно, внутрибрюшинное введение экспериментальным животным 1% раствора ДО в дозе 100 мг/мл сопровождалось повышением уровня МДА (p_1, $p_2<0,05$) в сыворотке крови относительно соответствующих показателей группы интактных животных (p_1) и группы негативного контроля (p_2). Полученные результаты подтверждают прооксидантные эффекты ДО – способность его активировать процессы липопероксидации (ЛПО).

Поскольку флавоноиды обладают способностью ингибировать прооксидантные ферменты, а также антирадикальным и хелатирующим эффектами [6, 8, 10], в последующих сериях исследования представлялось целесообразным изучить влияние флавоноидсодержащих экстрактов *S. maximum* и *S. telephium* на уровень промежуточных продуктов ЛПО. С этой целью проведены эксперименты с использованием сочетанного введения экспериментальным животным ДО и экстрактов *S. maximum* и *S. telephium* в дозах 100, 200 и 300 мг/кг (рис.).

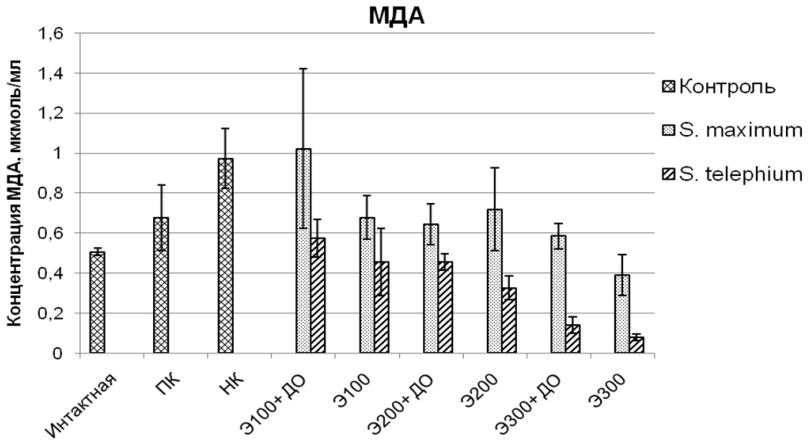


Рис. Концентрация малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови экспериментальных крыс.
ПК – позитивный контроль; НК – негативный контроль; Э100+ДО – сочетанное введение экстрактов в дозе 100 мг/кг и ДО; Э100 – введение экстрактов в дозе 100 мг/кг; Э200+ДО – сочетанное введение экстрактов в дозе 200 мг/кг и ДО; Э200 – введение экстрактов в дозе 200 мг/кг; Э300+ДО – сочетанное введение экстрактов в дозе 300 мг/кг и ДО; Э300 – введение экстрактов в дозе 300 мг/кг

При введении экстракта *S. maximum* в дозе 100 мг/кг в сочетании с ДО уровень МДА превышал показатели интактных животных ($p_1<0,01$) и группы негативного контроля ($p_2<0,05$) и не отличался от соответствующих показателей группы животных позитивного контроля ($p_3>0,05$), т.е. в этой дозе водно-спиртовой экстракт *S. maximum* не оказывал влияния на процессы ПОЛ. Экстракт *S. telephium* в аналогичной дозе снижал концентрацию МДА как относительно уровня негативного ($p_2<0,05$), так и позитивного ($p_3<0,01$) контроля на 41,2% и 15,5% соответственно.

В последующих сериях эксперимента представлялось целесообразным изучение дозозависимого влияния экстракта *S. maximum*. Для этого проведена сравнительная оценка содержания МДА в сыворотке крови крыс при воздействии экстрактов очитков в возрастающих дозах. Установлено, что при введении экстракта *S. maximum* в дозе 200 мг/кг на фоне ДО-индуцированного оксидативного стресса, происходило достоверное снижение МДА до уровня негативного контроля. Введение экстракта *S. telephium* в сочетании с ДО в этой дозе приводило к значительному снижению уровня МДА, в том числе относительно группы интактных животных.

При увеличении дозы обоих вводимых экстрактов до 300 мг/кг наблюдали снижение уровня МДА по сравнению с контрольными группами, а также с группой интактных животных. Следует отметить, что действие экстракта *S. telephium* было значительно более выраженным. Так, экстракт *S. maximum* снижал уровень МДА на 49,3% относительно позитивного контроля ($p_1<0,05$), на 27,2% относительно негативного контроля и на 2,6% относительно фонового уровня ($p_3<0,01$), тогда как экстракт *S. telephium* снижал МДА на 85,6% ($p_1<0,05$), 79,3% ($p_2<0,05$) и 72,3% ($p_3<0,05$) соответственно.

Таким образом, внутрибрюшинное сочетанное введение ДО и экстрактов *S. maximum* и *S. telephium* в дозах 200 мг/кг и 300 мг/кг подавляло образование МДА активнее по сравнению с группой животных, получавших экстракт в дозе 100 мг/кг.

Параллельно было изучено влияние экстрактов *S. maximum* и *S. telephium* в дозах 100, 200, 300 мг/кг на содержание продуктов ПОЛ в крови белых крыс без оксидативного стресса. При введении экстракта *S. maximum* в дозах 100 и 200 мг/кг содержание МДА в сыворотке крови сопоставимо с таковым у группы негативного контроля. Антиоксидантное действие этого экстракта в дозе 300 мг/кг более выражено. Снижение уровня МДА наблюдается не только относительно группы негативного контроля, но и относительно интактной группы и составляет 42,7% ($p_1<0,05$) и 23,3% ($p_2<0,01$) соответственно. Экстракт *S. telephium* достоверно снижает уровень МДА во всех исследуемых дозах относительно группы негативного контроля, а в дозах 200 и 300 мг/кг – как негативного контроля, так и фонового уровня МДА у интактной группы.

Ранее было изучено влияние флавоноидсодержащих водно-спиртовых экстрактов *Gratiola officinalis* L., *Helichrysum arenarium* (L.) Moench., антоциановой формы *Zea mais* L.на уровень маркеров оксидативного стресса в дозах 100 мг/кг и 200 мг/кг [5]. Так, внутрибрюшинное введение экстракта *G. officinalis* в дозах 100 мг/кг и 200 мг/кг не изменяло содержание МДА относительно негативного контроля ($p>0,05$). На фоне введения прооксиданта этот экстракт в дозе 100 мг/кг вызывал снижение ($p<0,01$), а в дозе 200 мг/кг увеличение ($p<0,01$) уровня МДА по сравнению с позитивным контролем. Воздействие экстракта *H. arenarium* в дозах 100 мг/кг и 200 мг/кг снижало уровень МДА как у экспериментальных крыс, которым вводили только экстракт относительно негативного контроля, так и при совместном введении ДО и экстракта относительно позитивного контроля (для всех случаев $p<0,01$). Введение водно-спиртового экстракта антоциановой формы *Z. mais* не изменяло содержание продуктов ПОЛ в дозах 100 мг/кг ($p>0,05$) и 200 мг/кг ($p>0,05$) по сравнению с негативным контролем и на фоне введения ДО по сравнению с позитивным контролем.

Сравнительный анализ влияния этих экстрактов и экстрактов *S. maximum* и *S. telephium* показал, что сопоставимый уровень снижения МДА наблюдается при введении экстракта *H. arenarium* в дозе 200 мг/кг ($p<0,01$) и *S. maximum* в дозе 300 мг/кг ($p<0,01$).

Заключение

Установлено снижение содержания продуктов липопероксидации (МДА) при введении экспериментальным животным на фоне индуцированного оксидативного стресса водных растворов спиртовых экстрактов *S. maximum* и *S. telephium*. Антиоксидантное действие экстракта *S. maximum* проявлялось в дозе 200 мг/кг и выше, *S. telephium* – во всех экспериментальных дозах. Эффект носил дозозависимый характер. Максимальный эффект достигался при введении экстрактов в дозе 300 мг/мл. *S. telephium* обладает не только способностью купировать негативное воздействие прооксиданта, но также снижает фоновый уровень МДА, что говорит о его адаптогенных свойствах. Полученные данные позволяют сделать вывод о перспективности дальнейшего изучения антиоксидантных свойств водных растворов спиртовых экстрактов *S. maximum* и *S. telephium*, а также их практического применения.

Литература (references)

1. Азарова О.В., Галактионова Л.П. Флавоноиды: механизмы противовоспалительного действия // Химия растительного сырья. – 2012. – №4. – С. 61-78. [Azarova O.V., Galaktionova L.P. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*. Chemistry of plant raw materials. – 2012. – N4. – P. 61-78. (in Russian)]
2. Бандюкова В.А., Череватый В.С., Озимина И.И. Антибактериальная активность флавоноидов некоторых видов цветковых растений // Растительные ресурсы. – 1987. – Т.23, №4. – С. 607-611. [Bandyukova V.A.,

Cherevatyi V.S., Ozimina I.I. *Rastitel'nye resursy*. Plant resourses. – 1987. – V.23, N4. – P. 607-611. (in Russian)]

3. Воробьева О.А., Жильцова О.Е., Мельникова Н.Б. Анализ бетулина и фитостеролов в дерматологических лекарственных средствах, содержащих масло семян тыквы // Материалы конференции «Теоретические и прикладные аспекты современной науки». – Белгород, 2014. – С. 128-134. [Vorob'eva O.A., Zhil'tsova O.E., Mel'nikova N.B. *Materialy konferentsii «Teoreticheskie i prikladnye aspekty sovremennoi nauki»*. Material of the Conference «Theoretical and applied aspects of modern science». – Belgorod, 2014. – P. 128-134. (in Russian)]
4. Дурнев А.Д., Дубовская О.Ю., Нигарова Э.А., Середенин С.Б. Роль свободных радикалов кислорода в механизме мутагенного действия фотрина и диоксидина // Химико-фармацевтический журнал. – 1989. – Т.23, №11. – С. 1289-1291. [Durnev A.D., Dubovskaya O.Yu., Nigarova E.A., Seredenin S.B. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. Pharmaceutical Chemistry Journal. – 1989. – V.23, N11. – P. 1289-1291. (in Russian)]
5. Дурнова Н.А., Афанасьева Г.А., Курчатова М.Н. и др. Содержание маркеров оксидативного стресса в плазме крови под действием экстрактов аврана лекарственного, бессмертника песчаного, антоциановой формы кукурузы обыкновенной в условиях индуцированного окислительного стресса // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – №78. – С. 36-40. [Durnova N.A., Afanas'eva G.A., Kurchatova M.N. i dr. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimentl and clinical phermacology. – 2015. – N78. – P. 36-40. (in Russian)]
6. Костюк В.А., Потапович А.И. Биорадикалы и биоантиоксиданты. – Минск: Изд-во БГУ, 2004. – 179 с. [Kostyuk V.A., Potapovich A.I. *Bioradikaly i bioantioksidanty*. Bioradicals and bioantioxidants. – Minsk: Izd-vo BGU, 2004. – 179 p. (in Russian)]
7. Медицинские лабораторные технологии: справочник / под ред. А.И. Карпищенко. – СПб.: Интермедика, 2002. – 600 с. [*Meditsinskie laboratornye tekhnologii: spravochnik / pod red. A.I. Karpishchenko*. Medical Laboratory Technology: Handbook – Sankt-Peterburg: Intermedika, 2002. – 600 p. (in Russian)]
8. Писарев Д.И., Новиков О.О., Селютин О.А., Писарева Н.А. Биологическая активность полифенолов растительного происхождения. Перспектива использования антоцианов в медицинской практике // Фармация. – 2012. – Т.10, №129. – С. 17-24. [Pisarev D.I., Novikov O.O., Selyutin O.A., Pisareva N.A. *Farmatsiya.* Pharmacy. – 2012. – V.10, N129. – P. 17-24. (in Russian)]
9. Пластун В.О., Райкова С.В., Дурнова Н.А. и др. Сравнительный анализ противомикробной активности извлечений из надземных частей 2 видов очитков – *Sedum maximum* (L.) Hoffm. и *S. telephium* L. // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – Т.51, №10. – С. 38-41. [Plastun V.O., Raikova S.V., Durnova N.A. i dr. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2017. – V.51, N10. – P. 38-41. (in Russian)]
10. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. – Пущино: Synchrobook, 2013. – 310 с. [Tarakhovskii Yu.S., Kim Yu.A., Abdrasilov B.S., Muzafarov E.N. *Flavonoidy: biokhimiya, biofizika, meditsina*. Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine. – Pushchino: Synchrobook, 2013. – 310 p. (in Russian)]

Информация об авторах

Шереметьева Анна Сергеевна – старший преподаватель кафедры общей биологии, фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. E-mail: anna-sheremetyewa@yandex.ru

Дурнова Наталья Анатольевна – доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой общей биологии, фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. E-mail: ndurnova@mail.ru

Афанасьева Галина Александровна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии им. академика А.А. Богомольца ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. E-mail: gafanaseva@yandex.ru

Пластун Валентина Олеговна – аспирант кафедры общей биологии, фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. E-mail: foggy_morning@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 612.32.014.2:591.36]:616.36-008.811.6-055.26]-092.9 14.03.03 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.3

СТРУКТУРНО-ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕЛУДКА 15-СУТОЧНЫХ КРЫС, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ СПАРИВАЕМЫХ САМОК С САМЦАМИ, РАЗВИВАВШИХСЯ В УСЛОВИЯХ ХОЛЕСТАЗА У МАТЕРИ

© Мацюк Я.Р., Федина Е.М., Михальчук Е.Ч.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230009, ул. Горького, 80

Резюме

Цель. Изучить особенности структурно-цитохимических свойств желудка 15-суточных крысят, полученных от спаривания животных, развивавшихся в условиях холестаза матери, экспериментально моделируемого на 17-е сутки беременности.

Методы. Научная работа выполнена на 15 беспородных белых крысах 15-суточного возраста (8 из которых получены при спаривании самцов и самок, развивавшихся в условиях холестаза, экспериментально моделируемого на 17-е сутки беременности (опыт), а 7 крыс получены от интактных животных (контроль)). В работе использовали хирургический, гистологический, цитохимический, морфо- и цитофотометрический, статистический методы исследования. Полученные данные обрабатывали методами параметрической статистики.

Результаты. Установлено, что у 15-суточных крысят второго поколения, полученного от спаривания самцов и самок, родившихся в условиях холестаза, происходит задержка развития оболочек желудка, особенно слизистой, уменьшение в последней не только численности собственных желез, но и количественного и качественного состава в них экзокриноцитов, сопровождающихся структурными и цитохимическими изменениями данных клеток.

Заключение. Экспериментально установлено, что у крыс второго поколения, полученного от спаривания самок и самцов, развивавшихся в условиях холестаза (первое поколение), в желудке наблюдаются существенные морфофункциональные изменения.

Ключевые слова: потомство, холестаз, желудок, собственные железы, экзокриноциты

STRUCTURAL AND CYTOCHEMICAL FEATURES OF THE STOMACH OF 15-DAY-OLD RATS OBTAINED FROM MATING OF FEMALES WITH MALES THAT DEVELOPED IN CONDITIONS OF MATERNAL CHOLESTASIS

Matsyuk Ya.R., Phedina E.M., Mikhalchuk E.Ch.

Grodno State Medical University, 80, Gor'kogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus

Abstract

Objective. To study the structural and cytochemical properties of the stomach of 15-day-old rats obtained from mating animals that developed under conditions of maternal cholestasis, experimentally modeled on the 17th day of pregnancy.

Methods. The scientific work was performed on the 15-day-old offspring of outbred white rats (15 animals, 8 of which were obtained by mating of males with females that developed in conditions of cholestasis, experimentally modeled on the 17th day of pregnancy (experimental group), and 7 rats were obtained from intact animals (control group)). In the study we used surgical, histological, cytochemical, morpho- and cytophotometric, statistical research methods. The obtained data were processed by parametric statistics.

Results. It was established that in 15-day-old second-generation rats obtained by mating of males with females born under conditions of cholestasis, there is a delay in the development of the stomach membranes, especially of the mucosa; a decrease of the number of proper glands in the mucosa, a decrease of the quantitative and qualitative composition of exocrinocytes in the proper glands, accompanied by structural and cytochemical changes of these cells.

Conclusion. It was experimentally established that in rats of the second generation, obtained from mating of females and males born under conditions of cholestasis (first generation), significant morphofunctional changes develop in the stomach.

Keywords: offspring, cholestasis, stomach, proper glands, exocrinocytes

Введение

Экспериментально установлено, что у потомства крыс второго поколения, полученного от самцов или самок, развивавшихся в условиях холестаза у матери (первое поколение), при спаривании их с обычными животными в желудке развиваются, в основном, идентичные структурные и цитохимические изменения: задерживается развитие оболочек стенки органа, особенно слизистой, формирование в ней собственных желез. При этом нарушение в железах не только количественного, но и качественного состава экзокриноцитов сопровождается изменением их структурных и цитохимических свойств [2-4]. Однако характер изменений в органах крыс второго поколения, полученного при скрещивании самцов и самок, развивавшихся в условиях холестаза, до настоящего времени не изучен. Полученные данные будут иметь не только научную, но также практическую и социальную значимости.

В связи с этим, целью исследования явилось изучение особенностей морфофункциональных свойств желудка у 15-дневных крыс, родившихся при спаривании животных, развивавшихся в условиях экспериментально моделируемого холестаза матери [1].

Методика

Исследования проведены на 15 крысятах 15-суточного возраста, 8 из которых получены при спаривании самцов и самок, развивавшихся в условиях холестаза, экспериментально моделируемого на 17-е сутки беременности (опыт). Остальные 7 крысят получены от интактных животных (контроль). Животные опытной и контрольной групп содержались в стандартных условиях вивария. Эксперимент проводился в соответствии с принципами биоэтики и требованиями Директивы Европейского Парламента и Совета № 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, использующихся для научных целей [6].

По достижению 15-суточного возраста крысят взвешивали и после выдерживания на 15-часовой голодной диете умерщвляли в парах эфира с последующей декапитацией. После лапаротомии извлекали желудок и проводили забор образцов из одних и тех же мест его донной области. Одни кусочки взятого материала после фиксации в жидкости Карнуа заключали в парафин по принципу «контроль-опыт». Изготовленные на микроскопе «Leica RM 2125» одномоментно из материала опытных и контрольных животных парафиновые срезы толщиной 5 мкм после окрашивания гематоксилином и эозином использовали для гистологических и морфометрических исследований, а толщиной 10 мкм – для гистохимических: определяли в слизепродуцирующих клетках содержание гликопротеинов по Шабадашу, сульфо- и сиаломуцинов по Спайсеру при обработке альциановым синим при pH 1,0 и 2,5, соответственно, и рибонуклеопротеинов по Эйнарсону [5].

Другие кусочки взятого материала после замораживания в жидком азоте монтировали на объектодержатели криостата фирмы Leica CM 1850 при -15^{o}C по аналогичному принципу «контроль-опыт». Криостатные срезы толщиной 10 мкм использовались для определения в экзокриноцитах желудка активности дегидрогеназ сукцината (СДГ), лактата (ЛДГ), восстановленного НАД (НАДН-ДГ) и кислой фосфатазы (КФ). Количественную оценку активности проводили, определяя оптическую плотность полученного осадка хромогена в цитоплазме клеток на максимуме поглощения окрашенных продуктов реакций. Относительную активность ферментов или содержание вещества выражали в единицах оптической плотности (ед. опт. пл.). Изучение готовых препаратов на светооптическом уровне, их микрофотографирование и количественную оценку активности ферментов проводили при помощи микроскопа Axioscop 2 plus (Carl Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры Leica DFC 320 (Leica Microsystems GmbH, Германия) и программы компьютерного анализа изображения Image Warp (Bit Flow, США).

Полученные цифровые данные подвергали параметрической статистической обработке, используя пакет программ Statistica 6.0 для Windows (StatSoft, Inc., США, серийный номер 31415926535897). При проведении описательной статистики рассчитывали следующие показатели: M – средняя арифметическая, m – ошибка средней арифметической. Сравнение групп по одному признаку проводили с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия между группами считали статистически значимыми, если вероятность ошибочной оценки не превышала 5% ($p<0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

При вскрытии брюшной полости заметно, что размеры желудка у 15-суточных опытных (холестатических) крысят заметно меньше, нежели у контрольных. Притом слизистая оболочка у них не ровная, как в контроле, а образует многочисленные складки, вдающиеся в просвет желудка (рис. 1).

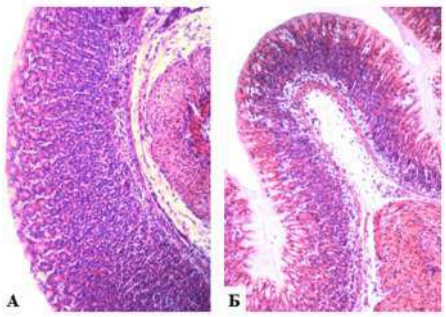


Рис. 1. Общий вид слизистой дна желудка контрольной (А) и опытной (холестатической) (Б) крысы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

По данным морфометрии у опытной группы тоньше собственная пластинка слизистой, мышечная оболочка, особенно её циркулярный мышечный слой (табл. 1). В последней часто обнаруживаются «волны сокращения», что свидетельствует о повышенной функциональной активности мышечной оболочки, приводящей к уменьшению размера органа и образованию в нём многочисленных складок слизистой.

Таблица 1. Морфометрическая характеристика структуры желудка 15-дневных крысят, рожденных от животных, развивавшихся в условиях холестаза матери (M±m)

Показатели		15 сутки	
		контроль	опыт
Толщина собственной пластинки слизистой, мкм		176,7±1,2	153,6±3,0*
Число собственных желез (20×7)		25,6±0,6	23,3±1,2***
Число экзокриноцитов в железе		40,7±0,6	29,2±0,7*
Из них:			
париетальных		8,2±0,3	5,7±0,2*
главных		18,7±0,4	12,0±0,4
добавочных		Не определяются	
шеечных		8,2±0,4	10,9±0,4**
Митотически делящихся форм		1,1±0,1	0,3±0,1*
Мышечная оболочка:	внутренний циркулярный слой, мкм	95,0±3,0	67,4±1,9*
	наружный продольный слой, мкм	12,6±0,7	11,4±0,4

Примечание: * – p=0,001, ** – p=0,01, *** – p=0,06 при сравнении опытной группы с контролем

В слизистой желудка опытных крысят желудочные ямочки более глубокие, чем у контрольных животных. В ней проявляется тенденция к уменьшению численности в поле зрения собственных желез, они и короче по длине, сужены, зачастую без выраженного просвета, напоминают тяж клеточных элементов, среди которых уменьшено число высокодифференцированных экзокриноцитов (париетальных, главных), а малодифференцированных (шеечных), наоборот, увеличено (табл. 1). Изменена структурная и цитохимическая характеристика экзокриноцитов. Поверхностно-ямочные эпителиоциты у опытной группы 15-суточных крысят, в отличие от контрольной группы (рис. 1А), набухшие, цитоплазма в базальном отделе зачастую подвержена микровакуолизации, а апикальные отделы переполнены мукоидным секретом (рис. 1Б). Содержание в последнем гликопротеинов (рис. 2А, Б) и сиаломуцинов (рис. 2В, Г) увеличено. Они постоянно выявлялись в комплексе Гольджи эпителиоцитов в виде мелких вновь синтезированных гранул, что свидетельствует о непрекращающемся синтезе мукополисахаридов у опытных 15-суточных крысят. Эти биополимеры, особенно гликопротеины, обнаруживались в малодифференци-рованных добавочных экзокриноцитах. Надо отметить, что гистологически в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, у 15-суточных животных, даже контрольной

группы, отдифференцировать добавочные мукоциты от других малодифференцированных экзокриноцитов является проблематичным. Эти данные свидетельствуют о том, что мукоциты, проявляют уже функциональную активность, несмотря на недифференцированность. Активность СДГ, НАДН-ДГ в поверхностно-ямочных эпителиоцитах проявляет тенденцию к снижению, а активность ЛДГ и КФ, наоборот, возрастает (табл. 2).

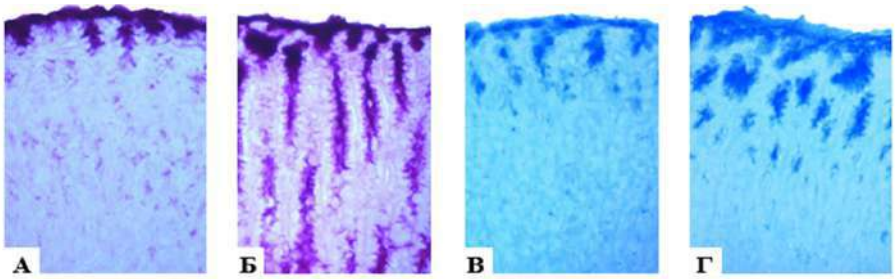


Рис. 2. Слизистая оболочка донного отдела желудка 15-суточного контрольного (А, В) и опытного (холестатического) (Б, Г) животных. А – содержание гликопротеинов, В – сиаломуцинов в слизистой контрольной крысы; Б – содержание гликопротеинов и Г – сиаломуцинов у животного, полученного от крыс, развивавшихся в условиях холестаза. А, Б – окраска по Шабадашу; В, Г – альциановым синим при pH 2,5 по Спайсеру. Ув. 200

Весьма незначительно в поверхностно-ямочных эпителиоцитах опытных животных увеличивается содержание сульфомуцинов. Они обнаруживаются и в секреторных гранулах тканевых базофилов, особенно находящихся в стадии депонирования. Надо отметить, что содержание гликопротеинов и сиаломуцинов в поверхностной слизи меньшее, чем у животных контрольной группы. Это свидетельствует о нарушении в слизепродуцирующих экзокриноцитах опытных животных секреторного цикла: фаза синтеза мукополисахаридов существенно не уменьшается, а фаза экструзии тормозится.

Париетальные экзокриноциты, число которых в собственных железах у опытных животных снижено (табл. 1), отличаются выраженным полиморфизмом (преимущественно малых размеров), разной оксифильностью цитоплазмы и располагаются в одном ряду с главными экзокриноцитами. Цитоплазма некоторых париетальных экзокриноцитов, преимущественно расположенных в области шеек желез, подвержена микровакуолизации. Последняя, вероятно, представляет собой расширенные цистерны внутриклеточных секреторных канальцев, что характерно для активно функционирующих форм. Активность в них СДГ, НАДН-ДГ снижена, активность ЛДГ – не меняется, а активность КФ – увеличена.

Главные экзокриноциты у 15-суточных опытных крысят отличаются от таковых у контрольных малыми размерами, компактностью расположения в собственных железах и слабо выраженными базофильными свойствами. Секреторных гранул в апикальном отделе цитоплазмы крайне мало, поэтому, в отличие от животных контрольной группы, полярность цитоплазмы главных экзокриноцитов не отчетлива. Активность в цитоплазме СДГ, ЛДГ, НАДН-ДГ и КФ у опытных животных достоверно снижена (табл. 2). Уменьшено в цитоплазме главных экзокриноцитов и содержание рибонуклеопротеинов.

Таблица 2. Показатели активности ферментов в дифференцирующихся экзокриноцитах собственных желез желудка 15-суточных контрольных и опытных крысят по данным цитофотометрии (ед. опт. пл.) (M±m)

Ферменты		Поверхностно-ямочные эпителиоциты	Париетальные экзокриноциты	Главные экзокриноциты
СДГ	контроль	0,22±0,02	0,48±0,02	0,34±0,02
	опыт	0,19±0,02	0,39±0,02**	0,26±0,01*
ЛДГ	контроль	0,23±0,01	0,37±0,02	0,23±0,01
	опыт	0,28±0,04	0,37±0,02	0,14±0,01*
НАДН-ДГ	контроль	0,39±0,04	0,51±0,03	0,29±0,02
	опыт	0,16±0,02*	0,33±0,02*	0,17±0,01*
КФ	контроль	0,25±0,03	0,41±0,02	0,40±0,03
	опыт	0,33±0,02**	0,48±0,02	0,33±0,02***

Примечание: * – p = 0,001; ** – p = 0,003;*** – p = 0,04 при сравнении опытной группы с контролем

Добавочные клетки (мукоциты) на гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, как отмечалось выше, у 15-суточных животных, не только опытной группы, но и контрольной, отличить от других малодифференцированных клеток не представляется возможным. Однако у них уже проявляется способность к синтезу гликопротеинов и сиаломуцинов (рис. 2).

Число же шеечных экзокриноцитов в собственных железах опытных животных, в отличие от контрольных, увеличено. Последнее свидетельствует о задержке их дифференцировки в другие экзокриноциты, что подтверждается снижением их количества в собственных железах. Они также проявляют у опытных животных увеличенную способность к синтезу гликопротеинов и сиаломуцинов (рис. 2Б, Г). Заметно уменьшалось среди экзокриноцитов и число митотически делящихся форм. В слизистой оболочке, особенно в подэпителиальном слое, сужены просветы кровеносных капилляров и поэтому на гистологических препаратах они выявляются с трудом.

Заключение

Таким образом, установлено, что у 15-суточных крысят второго поколения, полученного от животных, развившихся в условиях холестаза у матери (первое поколение), происходит задержка развития оболочек стенки желудка, особенно слизистой, а в ней – собственных желез. В последних уменьшается не только число входящих в их состав экзокриноцитов, но изменяется их качественный состав: число париетальных и главных клеток уменьшается, а шеечных, наоборот, возрастает. Активность в экзокриноцитах СДГ, НАДН-ДГ, содержание РНК проявляет тенденцию к снижению, активность ЛДГ, за исключением главных клеток, существенно не меняется, а активность КФ возрастает. Снижение их тинкториальных свойств сопровождается структурными нарушениями.

Литература (references)

1. Кизюкевич Л.С. Реактивные изменения в почках при экспериментальном холестазе. – Гродно: ГрГМУ, 2005. – 239 с. [Kiziukevich L.S. *Reaktivnye izmenenija v pochkah pri jeksperimentalnom holestaze.* Reactive changes in the kidney in experimental cholestasis. – Grodno: GrGMU, 2005. – 239 p. (in Russian)]
2. Мацюк Я.Р., Михальчук Е.Ч. Морфофункциональные особенности органов женской половой системы потомства белых крыс, родившихся от самок, развивавшихся в условиях холестаза матери // Гепатология и гастроэнтерология. – 2017. – Т.1, №2. – С. 170-174. [Matsyuk Ya.R., Michalchuk E.Ch. *Gepatologiya i gastroenterologiya.* Hepatology and gastroenterology. – 2017. – V.1, N2. – P. 170-174. (in Russian)]
3. Мацюк Я.Р., Михальчук Е.Ч. Морфофункциональные показатели желудка крыс второго поколения, родившихся от самок, развивавшихся в условиях холестаза матери // Гепатология и гастроэнтерология. – 2018. – Т.2, №1. – С. 80-85. [Matsyuk Ya.R., Michalchuk E.Ch. *Gepatologiya i gastroenterologiya.* Hepatology and gastroenterology. – 2018. – V.2, N1. – P. 80-85. (in Russian)]
4. Мацюк Я.Р., Михальчук Е.Ч. Особенности структурно-цитохимических свойств желудка взрослых крыс второго поколения, родившихся от самцов, развивавшихся в условиях холестаза матери // Новости медико-биологических наук. – 2018. – Т.17, №1. – С. 37-41. [Matsyuk Ya.R., Michalchuk E.Ch. *Novosti mediko-biologicheskih nauk.* News of biomedical sciences. – 2018. – V.17, N1. – P. 37-41. (in Russian)]
5. Пирс Э. Гистохимия теоретическая и прикладная. – М.: Издательство иностранной литературы, 1962. – 962 с. [Pirs Je. *Gistohimija teoreticheskaja i prikladnaja.* Histochemistry theoretical and applied. – Moscow: Publisher of Foreign Literature, 1962. – 960 p. (in Russian)].
6. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes: text with EEA relevance 20.10.2010. – Strasbourg: Official Journal of the European Union, 2010. – 46 p.

Информация об авторах

Мацюк Ярослав Романович – доктор биологических наук, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь. E-mail: matsiuk39@mail.ru

Федина Екатерина Михайловна – кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь. E-mail: phedina.katerina@mail.ru

Михальчук Елена Чеславовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь. E-mail: smzimatkin@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.717.61 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.4

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛИЗМОМ В ПОСТАБСТИНЕНТНОМ ПЕРИОДЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ, СОДЕРЖАЩИМИ И НЕ СОДЕРЖАЩИМИ СУКЦИНАТ

© Бузник Г.В.[1], Востриков В.В.[2], Шабанов П.Д.[1, 2]

[1]*Институт экспериментальной медицины, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12*

[2]*Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, 6*

Резюме

Цель. Оценить эффективность лечения астенического симптомокомплекса у больных с сформированной зависимостью от алкоголя (алкоголизмом II стадии) в постабстинентный период с помощью сукцинатсодержащих метаболических протекторов (мексидол против эмоксипина, рибоксин против цитофлавина, метапрот против метапрота плюс).

Методика. У 148 больных с сформированной зависимостью от алкоголя в постабстинентный период клиническими, клинико-психологическими и инструментальными методами выявлен астенический синдром, проявляющийся преимущественно элементами тревожности и субдепрессивности, повышенной психической и физической утомляемостью, слабостью, рассеянностью, рассредоточенностью внимания, снижением физической и умственной работоспособности, потребностью в значительном отдыхе, высокой психической истощаемостью, нарушениями социальной адаптации.

Результаты. Метаболические протекторы сходной структуры, содержащие (мексидол, цитофлавин, метапрот плюс) или не содержащие (эмоксипин, рибоксин, метапрот) сукцинат в своей молекуле, проявляли клиническую эффективность в устранении либо уменьшении астенического симпотомокомплекса у данной категории больных. Так, положительный эффект был отмечен по шкале невротизации Л.И. Вассермана, 7-й шкале невротизации личностного опросника MMPI, госпитальной шкале тревоги, по шкале Спилбергера (ситуативная тревога), госпитальной шкале депрессии, в тесте САН (самочувствие, активность, настроение), при этом сукцинатсодержащие препараты (мексидол, цитофлавин, метапрот плюс) были более активны в сравнении с сукцинатнесодержащими препаратами (эмоксипин и рибоксин), исключением из последних был метапрот, по активности сопоставимый с сукцинатсодержащими препаратами. Наконец, из всех исследованных препаратов значимо снижали влечение к алкоголю мексидол, цитофлавин, метапрот и метапрот плюс, причем степень снижения влечения к алкоголю составляла 67,5-76,8%. Антиастеническое действие проявлялось собственно противоастеническим, антидепрессантным, противотревожным, ноотропоподобным (когнитивным) и положительным общесоматическим действием препаратов.

Заключение. Рекомендовано при лечении больных с сформированной зависимостью от алкоголя (алкоголизмом II стадии) в постабстинентный период специально обращать внимание на коррекцию астенических расстройств и использовать сукцинатсодержащие метаболические протекторы.

Ключевые слова: алкоголизм, абстинентный синдром, астенический симптомокомплекс, метаболическая терапия, мексидол, рибоксин, цитофлавин, метапрот, метапрот плюс

PHARMACOLOGICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH ALCOHOLISM IN THE POST-WITHDRAWAL PERIOD USING METABOLIC DRUGS CONTAINING AND NOT CONTAINING SUCCINATE

Buznik G.V.[1], Vostrikov V.V.[2], Shabanov P.D.[1, 2]

[1]*Institute of Experimental Medicine, 12, Acad. Pavlov St., 197376, St. Petersburg, Russia*

[2]*S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, acad. Lebedeva St., 194044, St. Petersburg, Russia*

Abstract

Objective. To assess the effectiveness of treatment of the asthenic symptom complex in patients with formed alcohol dependence (stage II alcoholism) in the post-withdrawal period using succinate-containing metabolic protectors (mexidol vs emoxypine, riboxine vs cytoflavine, metaprot vs metaprot plus).

Methods. In 148 patients with formed alcohol dependence in the post-withdrawal period, clinical, psychological and instrumental methods revealed asthenic syndrome, manifested mainly by elements of anxiety and subdepressiveness, increased mental and physical fatigue, weakness, absent-mindedness, distracted attention, decreased physical and mental performance, the need for significant rest, high mental exhaustion, impaired social adaptation.

Results. Metabolic protectors of a similar structure, containing (mexidol, cytoflavine, metaprot plus) or not containing (emoxipine, riboxine, metaprot) succinate in their molecule, have shown clinical efficacy in eliminating or reducing the asthenic symptom complex in this category of patients. Thus, a positive effect was noted on the scale of neurotization by L.I. Wasserman, the 7th neurotization scale of the MMPI personality questionnaire, the hospital anxiety scale, the Spielberger scale (situational anxiety), the hospital depression scale, in the SAN test (health, activity, mood), while succinate-containing drugs (mexidol, cytoflavine, metaprot plus) were more active in comparison with succinate-containing drugs (emoxipine and riboxine), the exception of the latter was metaprot, which is comparable in activity to succinate-containing drugs. Finally, of all the studied drugs, mexidol, cytoflavine, metaprot and metaprot plus significantly reduced the craving for alcohol, and the degree of decrease in craving for alcohol was 67.5-76.8%. The antiasthenic effect manifested itself as anti-asthenic, antidepressant, anti-anxiety, nootropic (cognitive) and positive general somatic action of the drugs.

Conclusion. It is recommended to pay special attention to the correction of asthenic disorders and to use succinate-containing metabolic protectors in the treatment of patients with formed alcohol dependence (stage II alcoholism) in the post-withdrawal period.

Keywords: alcoholism, withdrawal symptoms, asthenic symptom complex, metabolic therapy, emoxypine, mexidol, riboxine, cytoflavine, metaprot, metaprot plus

Введение

Для лечения астенических состояний соматогенного и психогенного происхождения в последние годы стали активно использовать препараты ноотропного типа действия [1, 2, 19, 20]. Концепция ноотропов, предложенная в начале 1970-х гг. бельгийским фармакологом К. Джурджеа (C. Giurgea), объединила препараты группы рацетамов, производных оксопироллидона (пирацетам, этирацетам, прамирацетам, дупрацетам), производных диэтиламиноэтанола (ацефен, меклофеноксат), некоторые пептидные средства природного и искусственного происхождения (семакс, ноопепт, кортексин, церебролизин), отдельные производные ГАМК (аминалон, пантогам), ряд синтетических средств других групп (энцефабол) [21]. По определению, ноотропы – это препараты, улучшающие высшие функции мозга (память, внимание, мышление) и повышающие устойчивость организма к повреждающему действию экстремальных факторов внешней среды (травма, шок, инфекция, интоксикации и прочее). Концепция ноотропов, созданная на базе представлений об адаптогенах, оказалась более живуча, чем ее прототип; в настоящее время она широко распространена, востребована для нужд восстановительного лечения и фармакологической реабилитации. К ноотропам примыкает большое число средств, имеющих отдельные черты ноотропов; как правило, они квалифицируются на ноотропоподобные (вазоактивные церебропротекторы, антигипоксанты, некоторые антиоксиданты, другие средства метаболического типа действия) [9]. Среди метаболических препаратов (метаболических протекторов) распространены средства, имеющее в своей структуре янтарную кислоту в качестве структурного компонента (например, мексидол), либо как компонент фиксированной комбинации препаратов (например, цитофлавин, метапрот плюс). Роль ее не всегда понятна [23], хотя сама янтарная кислота обладает достаточно высокой метаболической активностью. Поэтому целью исследования была оценка эффективности лечения астенического симптомокомплекса у больных с сформировавшейся зависимостью от алкоголя (алкоголизмом II стадии) в постабстинентный период с помощью сукцинатсодержащих метаболических протекторов (эмоксипин/мексидол, рибоксин/цитофлавин, метапрот/метапрот плюс).

Методика

Работу проводили на базе ГБУЗ «Городская больница №40» Курортного района Санкт-Петербурга и ЛБУЗ «Областной наркологический диспансер» (пос. Новое Девяткино Ленинградской области).

Дизайн исследования представлял собой двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное сравнительное исследование в группах препаратов, не содержащих или содержащих сукцинат (эмоксипин/мексидол, рибоксин/цитофлавин и метапрот/метапрот плюс), применяемых в рамках комплексной терапии больных алкоголизмом со сформированной алкогольной зависимостью средней степени в постабстинентном периоде.

Было обследовано 198 больных с алкогольной зависимостью, госпитализированных в клинику Ленинградского областного наркологического диспансера. Из них были рандомизированы 148 пациентов, мужчин в возрасте от 33 до 35 лет (34,5±1,7) с диагнозом зависимости от алкоголя II стадии (сформировавшаяся алкогольная зависимость, или F19.2 по МКБ-10). Исследование проводили в постабстинентный период по окончании курса стандартной детоксикации (начиная с 5-7 дня после устранения острых проявлений алкогольной интоксикации). Больных отбирали с использованием скринингового клинико-психологического обследования по тесту «Госпитальная шкала».

Для постановки клинического диагноза у больных анализировали анамнестические сведения, результаты объективного осмотра (психиатрический, неврологический и соматический статусы) и стандартного клинико-лабораторного обследования: клинический и биохимический (активность аланин- и аспартатаминотрансфераз, содержание мочевины) анализы крови, общий анализ мочи и кала. Производили забор крови на исследование оксидативного (содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов) и антиоксидативного (активность супероксиддисмутазы, содержание восстановленного глутатиона) статуса. В первые дни после поступления всех пациентов осматривал терапевт и невропатолог.

Критериями включения был диагноз зависимости от алкоголя II стадии (сформировавшаяся алкогольная зависимость по МКБ-10), мужчины в возрасте 25-49 лет. Критерии исключения подразумевали пациентов с психотическими заболеваниями, не связанными с наркологической патологией, и пациентов с острым соматическим состоянием (острый инфаркт миокарда, инсульт, острое состояние после черепно-мозговой травмы и т.п.).

Для психологического исследования больных применяли набор клинико-психологических тестов: тест мотивации потребления алкоголя; 7-ю шкалу MMPI (шкалу невротизации/психастении) Миннесотского многомерного опросника профиля личности; госпитальную шкалу тревоги и депрессии Гамильтона; шкалу САН; методику Холмса и Раге (тест определения стрессоустойчивости, или степени стрессовой нагрузки и социальной адаптации); опросник Л.И. Вассермана (тест определения уровня невротизации); шкалу самооценки тревожности Спилбергера; шкалу депрессии Гамильтона (HDRS) [6, 7, 10].

Методом случайной выборки проводили рандомизацию пациентов на 7 групп, в каждую из которых включали по 20 человек, в 2 группы плацебо – 28 человек. Препараты назначали, начиная с 5-7-го дня госпитализации, после купирования основных проявлений синдрома острой алкогольной интоксикации. Эмоксипин (6-метил-2-этилпиридин-2-ола гидрохлорид; ООО МЦ «Эллара» (Москва, Россия; 20 мг, 1%-ный раствор 2 мл) и мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат; ООО МЦ «Эллара», Москва, Россия; 100 мг, 5%-ный раствор 2 мл) вводили один раз в день внутримышечно. Рибоксин (гипоксантина нуклеозид; ПАО «Биосинтез», Россия; табл по 0,2 г), цитофлавин (комплексный препарат, содержащий янтарную кислоту, рибоксин, никотинамид, рибофлавина мононуклеотида натрия и N-метилглюкамин; ООО «НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург, Россия; табл по 0,38 г), метапрот (2-этилтиобензимидазола гидробромид; ЗАО «Сотекс», Москва, Россия; капс по 0,25 г) и метапрот плюс (комбинация метапрота 125 мг с 50 мг янтарной кислоты; ООО НПФ «Антивирал», Санкт-Петербург, Россия; капс 0,175 г: метапрот 0,125 г и янтарная кислота 0,05 г) назначали в те же сроки после купирования проявлений острого абстинентного синдрома по 2 табл/капс 3 раза в день после еды. В качестве плацебо применяли 2 мл 0,9% раствора хлорида натрия внутримышечно один раз в день (плацебо к эмоксипину и мексидолу) или капсулы (таблетки), внешне идентичные капсулам (таблеткам) исследованных препаратов (рибоксину, цитофлавину, метапроту, метапроту плюс), содержащие крахмал и глюкозу. Курс назначения препаратов составлял 15 дней. Исследуемые психологические показатели, жалобы, основные показатели центральной и системной гемодинамики (АД, пульс, температура тела) регистрировали до начала лечения (Д0), на 7-й (Д7) и 15-й (Д15) дни введения препаратов. Забор крови на исследование оксидативного (содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов) и антиоксидативного (активность супероксиддисмутазы, содержание восстановленного глутатиона) статуса производили до исследования (Д0) и в последний день его окончания (Д15) [4, 23].

Расчёт статистических показателей проводили при помощи программ MS Excel 2007, Statistica 6.0 for Windows, SPSS-15. Среднегрупповые значения, дисперсия результатов исследований, стандартное отклонение, минимальные и максимальные значения показателей вычисляли в

разделе «Описательная статистика», значимость среднегрупповых различий – с помощью «двухвыборочного t-теста для средних» для показателей, имеющих нормальное или стремящееся к нормальному распределение. В ряде случаев применяли поправку Йетса. Для показателей, статистическое распределение которых отличалось от нормального, использовали методы непараметрической статистики: U-тест Манна-Уитни, тест Уилкоксона, H-тест по методу Крускала-Уоллеса, тест Фридмана, вычисление W Кендала с использованием критерия χ^2. Различия считали статистически значимыми при значении $p<0,05$.

Результаты исследования

У 148 больных с сформировавшейся алкогольной зависимостью (алкоголизмом II стадии, или F19.2 по МКБ-10), рандомизированных для исследования и проходивших стационарное лечение на базе ЛБУЗ «Ленинградский областной наркологический диспансер», исследовали влияние сукцинатнесодержащих/сукцинатсодержащих препаратов эмоксипин против мексидола, рибоксин против цитофлавина и метапрот против метапрота плюс на астенический симптомокомплекс в постабстинентный период. Продолжительность курса лечения составила 15 дней.

У всех пациентов с сформированной алкогольной зависимостью был диагностирован астенический синдром с элементами тревожности и субдепрессивности, повышенной психической и физической утомляемостью, слабостью, рассеянностью, рассредоточенностью внимания, снижением физической и умственной работоспособности, потребностью в значительном отдыхе, высокой психической истощаемостью, нарушениями социальной адаптации.
Исследование клинико-психологических особенностей личности больных со сформированной зависимостью от алкоголя (алкоголизмом II стадии) в постабстинентный период было начало с изучения уровня невротизации по опроснику Л.И. Вассермана. Средний уровень невротизации таких больных составил 22,5±1,9 баллов (n=140), что свидетельствовало у них о повышенной эмоциональной возбудимости, в результате у больных проявлялись тревожность, беспокойство, растерянность, напряженность, раздражительность; о низкой инициативности, формирующей переживания, связанные с неудовлетворенностью желаний; об эгоцентрической личностной направленности, что приводит к ипохондрической фиксации на соматических ощущениях и личностных недостатках; о малообщительности, проявляющейся в социальной робости и зависимости (табл. 1).

Таблица 1. Эффективность лечения астенических расстройств у больных с сформированной зависимостью от алкоголя в постабстинентный период с помощью сукцинатсодержащих препаратов, оцененная по опроснику Л.И. Вассермана (уровень невротизации, баллы, M±m)

№	Группа	День исследования		
		Д0	Д7	Д15
1	Эмоксипин, n=20	22,5±2,2	16,3±1,4$^{\#}$	17,8±3,9$^{\#}$
2	Мексидол, n=20	19,1±2,7	15,4±2,2	11,4±1,7*
3	Рибоксин, n=20	24,5±0,5	18,3±4,8	17,0±5,6$^{\#}$
4	Цитофлавин, n=20	22,8±1,7	17,9±2,3	13,9±1,8$^{\#\#}$
5	Метапрот, n=20	20,3±1,6	13,6±2,0*$^{\#}$	11,3±1,6*$^{\#}$
6	Метапрот плюс, n = 20	19,5±1,9	12,5±2,5*$^{\#\#}$	11,2±1,4*$^{\#}$
7	Плацебо инъекционно, n = 10	22,8±2,7	17,2±2,3	14,0±2,4$^{\#}$
8	Плацебо внутрь, n=10	22,7±2,3	17,7±2,2	13,7±1,5$^{\#\#}$

Примечание: 0-10 баллов – низкий уровень невротизации; 11-24 баллов – средний уровень невротизации; 25 баллов и выше – высокий уровень невротизации. *$p<0,05$ в сравнении с контролем (плацебо); $^{\#}p<0,05$; $^{\#\#}p<0,01$ в сравнении с Д0

Лечение больных с помощью метаболических препаратов приводило к положительной динамике устранения нарушений астенического симптомокомплекса. Однако следует отметить, что и в обеих группах плацебо наблюдали аналогичный положительный эффект. Лишь в группах, леченных мексидолом, метапротом и метапротом плюс, регистрировали показатели, достоверно отличающиеся от группы плацебо, причем эффект проявлялся уже к 7-му дню назначения препаратов и не отличался между этими тремя препаратами. В группах, получавших эмоксипин и рибоксин, динамика редукции астенических проявления была наименее выражена в сравнении с другими препаратами.

Важно подчеркнуть, что результатом лечения астенического симптомокомплекса метаболическими протекторами стало в большинстве случаев достижение показателей невротизации до низкого уровня, когда у больных отмечали эмоциональную устойчивость, спокойствие, оптимизм, инициативность, чувство собственного достоинства, независимость,

социальная смелость и легкость в общении. Больные более реально оценивали действительную ситуацию, планировали трудоустройство, активно начинали интересоваться лечением и строить планы на будущее.

Аналогичную динамику редукции астенических проявлений под влиянием лечения сукцинатнесодержащими и сукцинатсодержащими метаболическими препаратами прослеживали и по 7-й шкале невротизации личностного опросника MMPI. Как и в предыдущем случае, в группах плацебо-терапии уровень тревожности с 7-го дня исследования и до 15-го дня умеренно снижался, оставаясь близким к средненормативному уровню, что характеризует тревожно-мнительный тип личности, склонный к сомнениям. Практически все исследованные препараты оказывали сходное терапевтическое действие, уменьшая проявления астении/невротизации, но только динамика редукции в группах больных, получавших мексидол, метапрот и метапрот плюс, была достоверно ($p<0,05$) ниже в сравнении с группой плацебо. В остальных группах показатели снижения были либо на уровне плацебо, либо даже превышали значения группы плацебо (рибоксин). В любом случае, снижение показателей с уровня средненорормативного (20-25 баллов) до уровня низкого (1-19) при оценке результатов по 7-й шкале невротизации личностного опросника MMPI указывает на позитивность самой процедуры лечения больных алкоголизмом, многие из которых (до 35%) изначально негативно относились к лечебным мероприятиям (наличие алкогольной анозогнозии).

По данным госпитальной шкалы тревоги, в группах до введения препаратов или плацебо отмечали средний, субклинический уровень тревоги, составивший 9,9±0,6 баллов (табл. 2).

Таблица 2. Эффективность лечения астенических расстройств у больных с сформированной зависимостью от алкоголя в постабстинентный период с помощью сукцинатсодержащих препаратов, оцененная по Госпитальной шкале тревоги, баллы, M±m

№	Группа	День исследования		
		Д0	Д7	Д15
1	Эмоксипин, n=20	9,8±0,4	9,3±0,6	8,6±0,5
2	Мексидол, n=20	9,2±0,6	8,4±0,6	$7,2±0,3^{*\#}$
3	Рибоксин, n=20	9,5±0,7	9,8±0,3	9,3±1,7
4	Цитофлавин, n=20	10,3±0,6	9,2±0,7	$8,2±0,3^{\#}$
5	Метапрот, n=20	10,1±0,8	8,5±0,4	$8,6±0,5^{\#}$
6	Метапрот плюс, n = 20	9,4±0,8	8,2±0,5	$7,4±0,5^{*\#}$
7	Плацебо инъекционно, n = 10	10,2±0,6	9,2±0,7	9,0±0,8
8	Плацебо внутрь, n=10	9,9±0,4	9,9±0,5	8,8±0,6

Примечание: 0-7 баллов – норма; 8-10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия; 11 и выше баллов – клинически выраженная тревога/депрессия. $^{*}p<0,05$ в сравнении с контролем (плацебо); $^{\#}p<0,05$; $^{\#\#}p<0,01$ в сравнении с Д0

Анализ общего уровня тревоги показал его незначительное снижение до границ нормы к 7-му дню исследования с сохранением уровня этого показателя к 14-му дню (8,8-9,0 баллов) в группах, получавших плацебо. Достоверное снижение показателя тревоги по сравнению с Д0 наблюдали в группах больных, леченных цитофлавином, метапротом и метапротом плюс. И только показатели лечения мексидолом и метапротом плюс на Д15 достоверно ($p<0,05$) отличались от группы плацебо. В то же время уровень ситуативной тревоги по шкале Спилбергера (как реакции больного на изменение внешней обстановки) в период всего курса лечения сукцинатсодержащими препаратами оставался высоким и имел тенденцию к нарастанию. Такая же динамика, но менее выраженная, отмечена и в группах пациентов, получавших плацебо или мексидол (единственный препарат, значения которого на Д15 отличались от плацебо, хотя следует учесть исходно высокие значения баллов тревожности на Д0).

Повышение тревоги до среднего уровня, когда пациент испытывает немотивированное беспокойство и раздражительность, в данном случае может объясняться более реальной оценкой больным окружающей ситуации при выходе из абстинентного состояния. В то же время уровень личностной тревоги в группах пациентов, получавших сукцинатсодержащие препараты, умеренно снижался относительно значений на Д0, в отличие от групп с плацебо-терапией, где уровень личностной тревоги к Д7 и Д15 оставался высоким на уровне клинических форм (48,2-48,6 на Д7 и 45,0-45,8 на Д15), определяя у больных беспокойное поведение, тоскливое и унылое состояние, нервозность, беспорядочную активность. Анализ уровня депрессии по госпитальной шкале показывает наличие у больных с сформированной зависимостью от алкоголя наличие

депрессивного эпизода на уровне верхней границы малого и начала большого депрессивного эпизода.

Лечение метаболическими сукцинатсодержащими препаратами приводило к снижению депрессивности, при этом значения депрессии были достоверно ($p<0,05$) ниже в сравнении с плацебо при лечении метапротом и метапротом плюс, равными значениям группы плацебо при лечении эмоксипином и выше при лечении мексидолом, рибоксином и цитофлавином. В группах плацебо в процессе лечения также отмечали положительную динамику редукции депрессии от Д0 к Д7 и Д15. Это привело к тому, что в плацебо-группах к концу исследования показатель уровня депрессии находился на границе нормы/малого депрессивного эпизода.

Результаты психологического обследования по тесту САН (самочувствие, активность, настроение) показали, что все исследованные значения в период лечения больных с сформированной алкогольной зависимостью в постабстинентном состоянии с помощью сукцинатсодержащих средств, повышались к Д7 (мексидол, метапрот плюс) и Д15 (мексидол, цитофлавин, метапрот, метапрот плюс), оставаясь на уровне хорошего состояния. При этом в группах, получавших метапрот или метапрот плюс, повышение показателей самочувствия, активности и в меньшей степени настроения имело более плавную и выраженную динамику, а в случае мексидола и цитофлавина – резкое увеличение показателей к 7-му дню лечения. В то же время, в группе пациентов, получавших плацебо-терапию, данные показатели имели менее выраженную и плавную динамику улучшения и находились на границе удовлетворительного/хорошего состояния, особенно в отношении активности. Важно также подчеркнуть, что плацебо-терапия в форме инъекций дала более значимые результаты в сравнении с плацебо, принимавшимся внутрь.

При исследовании действия сукцинатсодержащих препаратов у больных с сформировавшейся алкогольной зависимостью в постабстинентном состоянии степень потребности в приеме спиртных напитков в начале исследования находилась на среднем уровне и составляла в целом по выборке 13,6±1,0 баллов (табл. 3).

Таблица 3. Эффективность лечения астенических расстройств у больных с сформированной зависимостью от алкоголя в постабстинентный период с помощью сукцинатсодержащих препаратов, оцененная по опроснику потребности в приеме алкоголя (влечение к алкоголю), баллы (M±m)

№	Группа	День исследования		
		Д0	Д7	Д15
1	Эмоксипин, n=20	18,7±2,7	14,1±1,2	14,0±1,6
2	Мексидол, n=20	12,5±1,4	8,6±0,4	9,6±0,6*
3	Рибоксин, n=20	16,8±3,9	15,5±1,7	13,3±5,0
4	Цитофлавин, n=20	15,3±2,0	15,3±4,2	11,1±1,0*
5	Метапрот, n=20	14,8±1,8	11,2±0,8	10,7±1,2*$^{\#}$
6	Метапрот плюс, n = 20	12,0±1,7	10,5±0,7	8,1±0,1*$^{\#}$
7	Плацебо инъекц, n = 10	15,0±1,7	11,7±1,5	14,0±1,5
8	Плацебо внутрь, n=10	16,1±2,0	13,6±1,4	13,8±1,6

Примечание: Влечение к алкоголю не выражено – 8 баллов; выраженное влечение к алкоголю – 56 баллов. *$p<0,05$ в сравнении с контролем (плацебо); $^{\#}p<0,05$ в сравнении с Д0

К Д7 исследования влечение к алкоголю во всех группах претерпевало умеренную редукцию, а к Д15 в большинстве групп значения (получавших мексидол, цитофлавин, метапрот либо метапрот плюс) значения влечения к алкоголю достоверно ($p<0,05$) снижались в сравнении с группой плацебо: мексидол – на 76,8%, цитофлавин – на 72,5%, метапрот – 72,3%, метапрот плюс – на 67,5%, то есть приблизительно в равной степени. Эмоксипин и рибоксин не выявили достоверных результатов снижения влечения к алкоголю, хотя значения редукции в обеих группах составляли порядка 3,5 баллов. В группах плацебо-терапии влечение к алкоголю к концу периода наблюдения снижалось незначительно.

Проведенный курс лечения больных с сформированной зависимостью от алкоголя в постабстинентном периоде с помощью сукцинатсодержащих препаратов способствовал снижению содержания продуктов перекисного окисления липидов, или ПОЛ (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида), изначально повышенных у больных алкоголизмом. Такие пациенты, как правило, неоднократно переносили травмы мозга, и хроническое отравление этанолом способствовало повышению продуктов ПОЛ. Важно отметить, что показатели ПОЛ были

приблизительно в 1,5-2 раза выше, чем у пациентов с перенесенной травмой головного мозга в анамнезе, но без злоупотребления алкоголем. Параллельно у таких больных снижалась активность супероксиддисмутазы и уровень восстановленного глутатиона. Все из исследованных препаратов в разной степени уменьшали содержание продуктов ПОЛ и повышали активность антиокислительных систем, однако ни один из видов лечения не восстанавливал исходные показатели до уровня здоровых добровольцев. Любопытно также отметить, что активность супероксиддисмутазы у больных алкоголизмом отличалась значительной ригидностью, и только в одной из всех групп (получавшей метапрот плюс) достоверно повышалась в сравнении с группой плацебо. Наибольший эффект по восстановлению содержания продуктов ПОЛ оказывали мексидол, цитофлавин, метапрот и метапрот плюс, то есть те препараты, которые проявили наибольшую клиническую активность. Нельзя сказать, что эмоксипин и рибоксин проявили более слабый эффект, эти препараты в несколько меньшей степени снижали продукцию ПОЛ, хотя их значения были достоверны в сравнении с группой плацебо.

Таблица 4. Эффективность лечения астенических расстройств у больных с сформированной зависимостью от алкоголя в постабстинентный период с помощью сукцинатсодержащих препаратов, оцененные по показателям ПОЛ и активности антиокислительных систем (M±m)

№№ п/п	Препарат	Показатели	Дни наблюдений	
			Д0	Д15
1	Эмоксипин	ДК, ммоль/л	31,32±0,24	24,31±0,15*#
		МДА, мкмоль/л	8,13±0,19	6,37±0,11*#
		СОД, А/мг белка	0,48± 0,10	0,82±0,16#
		ВГ, ммоль/л	0,92±0,05	1,29±0,09*#
2	Мексидол	ДК, ммоль/л	32,45±0,22	22,39±0,16*#
		МДА, мкмоль/л	8,53±0,20	5,98±0,10*#
		СОД, А/мг белка	0,53±0,11	0,83±0,16#
		ВГ, ммоль/л	0,87±0,06	1,44±0,10*#
3	Рибоксин	ДК, ммоль/л	32,78±0,18	24,97±0,18*#
		МДА, мкмоль/л	8,19±0,21	6,29±0,10*#
		СОД, А/мг белка	0,52±0,13	0,88±0,14#
		ВГ, ммоль/л	0,92±0,08	1,39±0,07*#
4	Цитофлавин	ДК, ммоль/л	33,25±0,16	22,91±0,18*#
		МДА, мкмоль/л	8,34±0,21	6,88±0,10*#
		СОД, А/мг белка	0,48±0,12	0,87±0,13#
		ВГ, ммоль/л	0,96±0,08	1,64±0,07*#
5	Метапрот	ДК, ммоль/л	31,35±0,22	20,32±0,14*#
		МДА, мкмоль/л	8,62±0,18	6,92±0,10*#
		СОД, А/мг белка	0,51±0,10	0,96±0,13#
		ВГ, ммоль/л	0,92±0,06	1,77±0,08*#
6	Метапрот плюс	ДК, ммоль/л	32,64±0,16	20,39±0,17*#
		МДА, мкмоль/л	8,53±0,18	6,59±0,10*#
		СОД, А/мг белка	0,49±0,11	1,04± 0,12*#
		ВГ, ммоль/л	0,91±0,10	2,01±0,09*#
8	Плацебо	ДК, ммоль/л	33,79±0,16	27,96±0,14
		МДА, мкмоль/л	8,36±0,18	7,23±0,15
		СОД, А/мг белка	0,56±0,16	0,77±0,14
		ВГ, ммоль/л	0,94±0,07	0,98±0,07
9	Здоровые (норма)	ДК, ммоль/л	15,44±0,14	-
		МДА, мкмоль/л	3,7±0,06	
		СОД, А/мг белка	1,29±0,14	
		ВГ, ммоль/л	2,25±0,08	

Примечание: ДК – диеновые конъюгаты; МДА – малоновый диальдегид; СОД – супероксиддисмутаза; ВГ – восстановленный глутатион; *p<0,05 в сравнении с периодом до лечения (Д0). #p<0,05 в сравнении с группой контроля (плацебо)

Следовательно, проведенное лечение метаболическими протекторами оказывает нормализующее действие на процессы ПОЛ и активность антиокислительных систем, нарушенных при хроническом алкоголизме. При этом сукцинатсодержащие препараты (метапрот плюс, цитофлавин и мексидол), как правило, проявляли бóльшую активность в сравнении с сукцинатнесодержащими

(метапрот, рибоксин и эмоксипин) препаратами, оказывая более значимое действие на восстановление нарушенного статуса оксидации/антиоксидации крови.

Обсуждение результатов исследования

Планируя настоящее исследования, мы исходили из предположения, что введение компонента янтарной кислоты в молекулу метаболического средства (в виде сукцинат-радикала или простой смеси с янтарной кислотой) способно изменить базисные свойства препарата [4, 23]. Это означает, что такое замещение может как усилить основное действие препарата, так и вовсе трансформировать его спектр. И, в целом, настоящее исследование в значительной степени доказывает данный предположение.

В частности, найдено, что при алкогольной зависимости формируется астенический симптомокомплекс, проявляющийся элементами тревожности и субдепрессивности, повышенной психической и физической утомляемостью, слабостью, рассеянностью, рассредоточенностью внимания, снижением физической и умственной работоспособности, потребностью в значительном отдыхе, высокой психической истощаемостью, нарушениями социальной адаптации. Это в полной мере совпадает с существующими в настоящее время представлениями [3].

Лечение таких больных сукцинатнесодержащими и сукцинатсодержащими метаболическими препаратами в целом оказывает благоприятное действие на пациентов при оценке практически по всем клинико-психологическим тестам (шкала невротизации Л.И. Вассермана, 7-й шкала невротизации личностного опросника MMPI, госпитальная шкала тревоги, ситуативная тревога по шкале Спилбергера, госпитальная шкала депрессии, тест САН: самочувствие, активность, настроение), при этом сукцинатсодержащие препараты (мексидол, цитофлавин, метапрот плюс) были более активны в сравнении с сукцинатнесодержащими препаратами (эмоксипин и рибоксин), исключением из последних был метапрот, по активности сопоставимый с сукцинатсодержащими препаратами. Наконец, из всех исследованных препаратов значимо снижали влечение к алкоголю мексидол, цитофлавин, метапрот и метапрот плюс, причем степень снижения влечения к алкоголю составляла 67,5-76,8%. Это весьма интересный феномен, по-видимому, связанный с временным выключением (подавлением) генов, участвующих в формировании повышенной алкогольной мотивации [3].

Проведенный курс лечения больных с сформированной зависимостью от алкоголя в постабстинентном периоде с помощью сукцинатсодержащих препаратов способствовал также снижению содержания продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида), изначально повышенных у больных алкоголизмом. Важно отметить, что показатели ПОЛ у таких пациентов были приблизительно в 1,5-2 раза выше, чем у больных с перенесенной травмой головного мозга в анамнезе, но без злоупотребления алкоголем. Все из исследованных препаратов в разной степени уменьшали содержание продуктов ПОЛ и повышали активность антиокислительных систем, однако ни один из видов лечения не восстанавливал исходные показатели до уровня здоровых добровольцев. Наибольший эффект по восстановлению содержания продуктов ПОЛ оказывали мексидол, цитофлавин, метапрот и метапрот плюс, то есть те препараты, которые проявили наибольшую активность, исходя из клинико-психологической оценки лечебных эффектов. Следовательно, проведенное лечение сукцинатсодержащими препаратами оказывает нормализующее действие на процессы ПОЛ и активность антиокислительных систем, нарушенных при хроническом алкоголизме.

Таким образом, все исследованные метаболические средства улучшают психическое состояние больных с сформированной алкогольной зависимостью в постабстинентном периоде, уменьшая проявления астенического симптомокомплекса, причем сукцинатсодержащие препараты действуют достаточно выражено и по широкому спектру психопатологических проявлений, проявляя каждый свою специфику.

Основным критерием эффективности средств для лечения астенического симптомокомплекса, регистрируемого при разных состояниях у хирургических больных [1], при неврозах и связанных со стрессом расстройствах [2], перенесших черепно-мозговую травму или больных алкоголизмом был нейропротективный эффект в отношении ЦНС, что во многом объединяет ноотропы и ноотропоподобные средства. Под нейропротекторным действием в данном случае понимаются все виды положительного влияния на высшие функции мозга, включая противострессорное, антигипоксическое, антиоксидантное, вегетотропное и другие положительные виды фармакологической активности в отношении ЦНС в первую очередь, включая антиастеническое и

геропротекторное [9]. С позиции механизма действия данные препараты действует на несколько биохимических мишеней: 1) на метаболизм, прежде всего энергетический и пластический [2, 14, 16, 17]; 2) на систему сосудов, особенно микрогемодинамику мозга [3, 15]; 3) на медиаторный обмен разных нейропередатчиков в головном мозге [13, 18]; 4) на баланс регулирующих пептидов в головном мозге и на периферии [8].

Нарушения энергетического метаболизма при гипоксических состояниях и, аналогично им, при астении рассматривают в настоящее время с позиций развития биоэнергетической гипоксии и изменения адениннуклеотидного пула [4]. Как известно, универсальным поставщиком энергии в клетки, включая клетки ЦНС, служат адениннуклеотиды, никотиновые и флавиновые нуклеотиды, высокоэргические (фосфоглицераты, ацетил-КоА и др.) и низкоэргические (глюкозофосфаты, фруктозофосфаты и др.) соединения [23]. Клеточная энергия также депонируется в виде различных субстратов. Все эти метаболиты трансформируются в энергию АТФ, в связи с чем пул адениннуклеотидов и субстратов, способствующих их ресинтезу, определяет энергетическую обеспеченность клетки. В круговороте энергии АТФ является связующим звеном процессов, идущих с выделением и потреблением энергии, и основным соединением, определяющим состояние энергетического потенциала биосистемы. На долю АТФ приходится до 80% общего количества всех адениловых нуклеотидов, концентрация которых в клетках поддерживается на относительно постоянном уровне. Основная масса АТФ образуется в результате окислительного фосфорилирования в окислительной цепи, локализованной в митохондриях, незначительная – в результате субстратного фосфорилирования [23]. Скорость образования АТФ уравновешивается скоростью ее распада, и для энергетического обеспечения организма необходима координированная деятельность гликолитических процессов и окислительного фосфорилирования. Данные о содержании всех компонентов адениловой системы (АТФ/АДФ/АМФ) позволяют судить о направленности обменных процессов в тканях [4]. Адениловые нуклеотиды представляют собой чрезвычайно лабильные метаболиты, и в течение суток суммарное содержание адениннуклеотидов и величина их энергетического заряда изменяется в широких пределах. Показателем эффективности энергетического обмена является соотношение между количеством синтезированных богатых энергией соединений и потребленного кислорода, используемого в метаболических реакциях. Энергетические преобразования в клетке также зависят от величины НАД/НАДН в митохондриях, потенциала фосфорилирования в цитозоле клетки, значения внутримитохондриального pH и напряжения кислорода в среде [4, 23].

Митохондрии чувствительны к дефициту кислорода и повреждаются одними из первых среди внутриклеточных структур в ответ на травму, воспаление, истощение, стресс. В условиях дефицита кислорода (недопоступления кислорода к тканям) развивается биоэнергетическая гипоксия [4, 14]. В ее основе лежат последовательные изменения свойств митохондриального ферментного комплекса, приводящие к нарушениям энергосинтетической функции дыхательной цепи. Выделяют три стадии этого процесса. Первая стадия (компенсаторная) связана с инактивацией НАД-зависимого пути окисления и усилением сукцинатоксидазного пути. При этом, как его описывает L.D. Lukyanova [14], прерывается поток электронов от НАДН к терминальному участку дыхательной цепи и утрачивается способность образования АТФ в первом пункте окислительного фосфорилирования. Вторая стадия (некомпенсируемая) сопровождается подавлением электронтранспортной функции дыхательной цепи в области цитохромов *b*-*c*. Третья стадия (терминальная) возникает в условиях аноксии и характеризуется ингибированием цитохромоксидазы. Все стадии биоэнергетической гипоксии коррелируют с изменениями содержания АТФ и ведущих энергозависимых процессов в клетках [4, 14].

Рассматриваемые в работе сукцинатнесодержащие (эмоксипин, рибоксин, метапрот) и сукцинатсодержащие (мексидол, цитофлавин, метапрот плюс) препараты вмешиваются в развитие биоэнергетической гипоксии уже на первой стадии, препятствуя ее патологическому развитию и необратимости процесса. Этим обеспечивается нормальное функционирование клеток ЦНС и предотвращается развитие необратимых гипоксических процессов. Янтарная кислота (сукцинат) в этих процессах может играть двоякую роль: являться субстратом окисления глюкозы в цикле Кребса и выступать независимо в форме фармакологического агента, потенцирующего действие антигипоксанта/антиоксиданта [9, 23]. В обоих случаях достигается положительный эффект, что мы и наблюдали в проведенных клинических исследованиях.

Что касается вазоактивного компонента рассматриваемых сукцинатнесодержащих (эмоксипин, рибоксин, метапрот) и сукцинатсодержащих (мексидол, цитофлавин, метапрот плюс) соединений, то следует признать его незначительность для реализации и компенсации таких мощных соматических и психических изменений, которые были у исследованных больных. В то же время, в некоторых исследованиях винпотропил (комбинация винпоцетина и ноотропила) показала высокую антиастеническую активность у больных алкоголизмом в постабстинентный период [3] и

у лиц, перенесших черепно-мозговую травму [8]. При этом винпотропил обладал мягким стимулирующим действием, что подтверждается редуцированием соматизированных жалоб, преимущественно у пострадавших с гипостенической формой астенических расстройств. Винпотропил улучшал работоспособность пациентов и когнитивные процессы, при этом повышая выраженность аффективной, в первую очередь тревожной, симптоматики. Автор выявила у винпотропила сочетание высокой эффективности, хорошей переносимости и отсутствия взаимодействия с другими лекарственными средствами, отсутствие синдрома обкрадывания, отсутствие токсического действия и кумуляции, избирательность действия на ЦНС при отсутствии влияния на функции других органов, отсутствие влияния на уровень АД и частоту сердечных сокращений, безопасность для пациентов пожилого возраста даже при длительном лечении.

Сходное по сути заключение можно сделать и в отношении влияния исследованных соединений на обмен основных медиаторов (ацетилхолина, норадреналина, дофамина, серотонина, ГАМК, глутамата). В очень незначительной степени это влияние отмечено в литературе [11, 12, 22], но считать его определяющим в положительных антиастенических эффектах не представляется возможным.

Вопрос о влиянии исследованных соединений на обмен регуляционных пептидов (имея ввиду значимые для высших функций пептиды типа АКТГ, вазопрессина, BDNF, орексина, грелинов, нейрокининов, галанина и других) остается открытым. Имеются отдельные публикации на этот предмет [9], но до настоящего времени они не представляют возможность сделать окончательное заключение о конкретном вкладе этих пептидов в терапевтические эффекты рассматриваемых сукцинатнесодержащих и сукцинатсодержащих соединений [9, 21].

Таким образом, рассматриваемые сукцинатнесодержащие (эмоксипин, рибоксин, метапрот) и сукцинатсодержащие (мексидол, цитофлавин, метапрот плюс) соединения, рассматриваемые как метаболические активаторы, или протекторы могут использоваться в качестве антиастенических средств у пациентов с сочетанными травмами [1], при стрессогенных и невротических расстройствах [2], после перенесенных черепно-мозговых травм [4], в постабстинентном периоде у больных алкоголизмом. При этом включение препарата в схему лечения должно осуществляться с учетом клинических особенностей астенических расстройств, формы течения, степени тяжести полученной травмы и общего состояния пострадавших и больных на момент начала лечебно-диагностических мероприятий. Так, сукцинатсодержащие препараты (мексидол, цитофлавин, метапрот плюс) могут быть использованы в качестве базисных препаратов, или средств выбора, причем их суточная доза должна подбираться в зависимости от тяжести состояния пациентов, а непрерывный курс лечения составлять не менее 2-3 нед. Рибоксин, наряду с сукцинатсодержащими препаратаму, может рассматриваться в качестве препарата выбора при гиперстенической форме, а метапрот – при гипостенической форме астенических нарушений. В то же время, с учетом существования множества переходных клинических вариантов астенических расстройств у рассматриваемой категории больных возможно сочетанное применение метаболических активаторов с целью усиления и дополнениях их клинических эффектов.

Выводы

1. У больных с сформированной алкогольной зависимостью (II стадией алкоголизма) в постабстинентный период формируется астенический симптомокомплекс, проявляющийся элементами тревожности и субдепрессивности, повышенной психической и физической утомляемостью, слабостью, рассеянностью, рассредоточенностью внимания, снижением физической и умственной работоспособности, потребностью в значительном отдыхе, высокой психической истощаемостью, нарушениями социальной адаптации.
2. Лечение больных с сформированной алкогольной зависимостью (II стадией алкоголизма) сукцинанесодержащими и сукцинатсодержащими метаболическими препаратами в целом оказывает благоприятное действие на пациентов. Из всех исследованных препаратов значимо снижали влечение к алкоголю мексидол, цитофлавин, метапрот и метапрот плюс, уменьшая как влечение к алкоголю (на 67,5-76,8%), так и проявления астенического синдрома (астении/невротизации, тревоги, субдепрессивности), при этом улучшали самочувствие, повышали активность и настроение, формировали установку на трезвый образ жизни.
3. Антиастеническое действие наиболее выражено при курсовом (2 нед.) назначении сукцинатсодержащих препаратов (цитофлавин, метапрот плюс, мексидол) в сравнении с сукцинатнесодержащими метаболическими протекторами (эмоксипин, рибоксин, метапрот).

4. Противоастеническая активность исследованных препаратов проявляется собственно противоастеническим, антидепрессантным, противотревожным, ноотропоподобным (когнитивным) и положительным общесоматическим действием препаратов. При этом препараты метаболического типа действия обладают хорошей переносимостью и практически не проявляют нежелательных (побочных) эффектов.

Литература (references)

1. Бузник Г.В., Шабанов П.Д. Фармакотерапия нарушений астенического спектра у хирургических пациентов и пострадавших с сочетанными травмами с помощью сукцинатсодержащих препаратов // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.17, №3. – С.17-30. [Buznik G.V., Shabanov P.D. *Vestnik Smolenskoi meditsinskoi akademii*. Gerald of Smolensk Medical Academy. – 2020. – V.17, N3. – P. 17-30. doi: 10.37903/vsgma.2020.3.3 (in Russian)]
2. Бузник Г.В., Шабанов П.Д. Сравнение эффективности лечения астенических нарушений вследствие невротических и связанных со стрессом расстройств феназепамом и сукцинатсодержащими метаболическими протекторами // Вестник Смоленской гос. мед. академии. – 2020. – Т.17, №3. – С.31-40. [Buznik G.V., Shabanov P.D. *Vestnik Smolenskoi meditsinskoi akademii*. Gerald of Smolensk Medical Academy. – 2020. – V.17, N3. – P. 31-40. doi: 10.37903/vsgma.2020.3.4 (in Russian)]
3. Востриков В.В., Шабанов П.Д. Чувствительность к плацебо-терапии у больных с алкогольной зависимостью в постабстинентном периоде // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т.16, №4. – С.55-60. [Vostrikov V.V., Shabanov P.D. *Obzory po klinicheskoi farmacologii I lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2018. – V.16, N4. – P. 55-60. doi: 10.7816/RCF16455-60. (in Russian)]
4. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб.: Н-Л, 2002. – 368 с. [Zarubina I.V., Shabanov P.D. *Molekulyarnaya farmakologiya antigipoksantov*. Molecular pharmacology of antihypoxants. – St.-Petersburg: N-L Publ., 2002. – 368 p. (in Russian)]
5. Одинак М.М., Шамрей В.К., Софронов А.Г. и др. Астенические расстройства. – СПб., 2003. – 46 с. [Odinak M.M., Shamrei V.K., Sofronov A.G. I dr. *Astenicheskie rasstroistva*. Asthenic disorders. – St. Petersburg, 2003. – 46 p. (in Russian)]
6. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика (методики и тесты). Самара: Бахрах, 1998. – 672 с. [Raigorodskii D.Y. *Prakticheskaya psikhodiagnostika (metodiki I testy)*. Practical psychodiagnostic (methods and tests). – Samara: Bakhrakh, 1998. – 672 p. (in Russian)].
7. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. – СПб., 2001. – 272 с. [Tarabrina N.V. *Praktikum po psichologii posttravmaticheskogo stressa*. Guidline on psychology of posttraumatic stress. – St. Petersburg, 2001. – 272 p. (in Russian)].
8. Хабаров И.Ю. Астенические расстройства у военнослужащих с сочетанными травмами (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. … канд. мед. наук. – СПб.: ВМедА, 2008. – 23 с. [Khabarov I.Y. *Astenicheskie rasstroistva u voennosluzhaschih s sochetannymi travmami*. (kand. dis.). Asthenic disorders in military men with combined traumas. (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – St. Petersburg: VMedA, 2008. – 23 p. (in Russian)]
9. Шабанов П.Д. Цитофлавин в лечении астенических состояний. – СПб.: ВМедА, 2012. – 46 с. [Shabanov P.D. *Tsitoflavin v lechenii astenicheskihk sostoyanii*. Cytoflavine in treatment of asthenic states. – St. Petersburg: VMedA, 2012. – 42 p. (in Russian)]
10. Guy W. Early clinical drug evaluation (ECDEU) assessment manual. – Rockville: National Institute of Mental Health, 1976. – 65 p.
11. Honorato J., Rubio A., Tristán C. et al. A pharmacovigilance study with bentazepam in a sample of 1046 psychiatric outpatients // Review of Medical University of Navarra. – 1990. – V.34, N2. – P. 80-88.
12. Johnson T., Patel R., Scott N. et al. Access to disease treatment among patients presenting to the emergency department with asthma or hypertension // Journal of Emergency Medicine. – 2015. – V.48, N5. – P. 527-35. doi: 10.1016/j.jemermed.2014.12.015.
13. Leyton E., Pross H. Chronic Fatigue Syndrome: Do herbs or homeopathy help? // Canadian Family Physician. – 1992. – V. 38. – P. 2021–2026.
14. Lukyanova L.D. Mitochondria signaling in adaptation to hypoxia // International of Journal Physiology, Pathophysiology and Pharmacology. – 2014. – V.5. – P. 363-381.
15. Panossian A., Wikman G. Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress-protective activity // Pharmaceuticals (Basel). – 2010. – V.3, N1. – P. 188-224. doi: 10.3390/ph3010188
16. Schaaf van der M.E., Schmits I.C., Roerink M. et al. Investigating neural mechanisms of change of cognitive behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial // BMC Psychiatry. – 2015. – V. 15. – P. 144. doi: 10.1186/s12888-015-0515-9

17. Vink M., Vink-Niese A. Cognitive behavioural therapy for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is not effective. Re-analysis of a Cochrane review // Health Psychology Open. – 2019. – V.6, N1. – P. 2055102919840614. doi: 10.1177/2055102919840614
18. Vink M., Vink-Niese F. Work rehabilitation and medical retirement for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. a review and appraisal of diagnostic strategies // Diagnostics (Basel). – 2019. – V.9, N4. – P. 124. doi: 10.3390/diagnostics9040124
19. Voronina T.A. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects // Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii Imeni S.S. Korsakova. – 2012. – V.112. N12. – P. 86-90.
20. Voronina T.A., Iasnetsov V.V., Smirnov L.D. et al. Mexidol effects in extreme conditions (experiments with animals) // Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditcina. – 2007. – V.41, N1. – P. 42-47.
21. Voronina T.A., Ivanova E.A. Combined administration of mexidol with known medicines // Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii Imeni S.S. Korsakova. – 2019. – V.119, N4. – P. 115-124. doi: 10.17116/jnevro2019119041115.
22. Xiao Zhiwei, Hu Leihao, Lin Jietao et al. // Efficacy and safety of Jianpishengsui for chemotherapy-related fatigue in patients with non-small cell lung cancer: study protocol for a randomized placebo-controlled clinical trial // Trials. – 2020. – V.21. – P. 94. doi: 10.1186/s13063-019-3982-3
23. Zarubina I.V., Lukk M.V., Shabanov P.D. Antihypoxic and antioxidant effects of exogenous succinic acid and aminothiol succinate-containing antihypoxants // Bulletin of Experimental and Biological Medicine. – 2012. – V.153, N3. – P. 336-339.

Информация об авторах

Бузник Галина Викторовна – кандидат медицинских наук, докторант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: galina.viki@mail.ru

Востриков Виктор Васильевич **–** кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России. E-mail: pdshabanov@mail.ru

Шабанов Петр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», заведующий кафедрой фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России. E -mail: pdshabanov@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.015.4 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.5

ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОТРОПНОЙ И АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОМПОЗИЦИИ ГИНКГОТРОПИЛ-ФОРТЕ

© Крылов Н.Н., Кулешова С.А., Компанцева Е.В., Шевченко А.М.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Россия, 357532, Пятигорск, пр. Калинина, 11

Резюме

Цель. Изучение нейротропной и антигипоксической активности разработанной композиции «Гинкготропил-форте».

Методика. Нейротропную активность определяли с помощью теста «Открытое поле» на крысах-самцах. Результаты оценивали после однократного введения исследуемых объектов через 30 мин и по истечении курсового применения исследуемой композиции и препаратов сравнения в течении 10-ти дней. Антигипоксическую активность изучали на модели гиперкапнической («баночной») гипоксии на беспородных мышах – самцах. Экспериментальное животное помещали в индивидуальную посадочную камеру объемом 250 $см^3$, закрывали крышкой. Для проверки герметичности камеры ее переворачивали и опускали в поднос с водой, регистрировали время наступления судорог, в минутах. Тестирование групп проводили по истечению 30 минут после введения объекта.

Результаты. В ходе исследований было установлено, исследуемая комбинация «Гинкготропил-форте» обладает ноотропным эффектом, поскольку при применении данной композиции экспериментальные животные тратили значительно меньше времени на изучение незнакомой обстановки, что подтверждается снижением количества пересеченных секторов открытого поля и числа вертикальных стоек. Увеличение количества заглядываний можно также рассматривать как одно из возможных подтверждений наличия у «Гинкготропил-форте» ноотропной активности. При этом фармакологический эффект от применения данной комбинации превосходил таковой от препаратов сравнения: янтарной кислоты, глицина, и был сопоставим по величине с эффектом препарата Гинкго Билоба, содержащим сухой экстракт гинкго двулопастного. Кроме того, достоверное снижение времени «замирания» в центральной части «открытого поля» при разовом и курсовом применении исследуемой композиции свидетельствует о снижении проявлений страха и тревожности, то есть изучаемый объект проявляет анксиолитический эффект. По результатам изучения антигипоксических свойств установлено, что время устойчивости к гипоксии на фоне применения «Гинкготропил-форте» на 25,3% выше контроля, а в сравнении с применением монопрепаратов «Гинкготропил-форте» повышал выживаемость животных на 9,2-26,6%.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют об увеличении ноотропной активности и выраженном антигипоксическом действии в условиях гиперкапнической гипоксии на фоне применения комплекса «Гинкготропил-форте», состоящего из глицина, янтарной кислоты, сухих экстрактов гинкго двулопастного листьев и лабазника вязолистного травы в сравнении с эффектами при применении монопрепаратов.

Ключевые слова: открытое поле, гиперкапническая гипоксия, Гинкготропил-форте, ноотропная активность, антигипоксическая активность

STUDY OF NEUROTROPIC AND ANTIHYPOXIC ACTIVITY OF GINKGOTROPIL-FORTE COMPOSITION

Krylov N.N., Kuleshova S.A., Kompantseva E.V., Shevchenko A.M.

Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute-branch of Volgograd State Medical University, 11, Kalilina Av., 357532, Pyatigorsk, Russia

Abstract

Objective. To study the neurotropic and antihypoxic activity of the developed composition "Ginkgotropil-forte".

Methods. Neurotropic activity was determined using the Open Field test in male rats. The results were evaluated after a single injection of the studied objects after 30 minutes and after the course application of the studied composition and comparison preparations within 10 days. Antihypoxic activity was studied on the model of hypercapnic ("can") hypoxia in outbred male mice. The experimental animal was placed in an individual landing chamber with a volume of 250 cm3, closed with a lid. To check the tightness of the chamber, it was turned over and lowered into a tray of water, the time of onset of seizures was recorded, in minutes. Testing of the groups was carried out after 30 minutes after the introduction of the object.

Results. In the course of the studies, it was found that the studied Ginkgotropil Forte combination has a nootropic effect, since when using this composition, experimental animals spent much less time studying an unfamiliar environment, which is confirmed by a decrease in the number of crossed sectors of the open field and the number of uprights. An increase in the number of peeps can also be considered as one of the possible confirmations of the presence of nootropic activity in Ginkgotropil-forte. In this case, the pharmacological effect of the use of this combination was superior to that of the comparison drugs: succinic acid, glycine, and was comparable in magnitude with the effect of the drug Ginkgo Biloba, containing dry extract of ginkgo bilobate. In addition, a significant reduction in the time of “fading” in the central part of the “open field” with a single and course application of the studied composition indicates a decrease in manifestations of fear and anxiety, that is, the studied object exhibits anxiolytic effect. According to the results of the study of antihypoxic properties, it was found that the hypoxia resistance time during the use of Ginkgotropil Forte was by 25.3% higher than the control, and compared with the use of Ginkgotropil Forte monopreparations, it increased the animal survival by 9.2-26.6%.

Conclusion. The results indicate an increase in nootropic activity and a pronounced antihypoxic effect under the conditions of hypercapnic hypoxia with the use of the Ginkgotropil Forte complex, consisting of glycine, succinic acid, dry extracts of ginkgo bilobate leaves and meadowsweet grass compared with the effects of monopreparations.

Keywords: open field, hypercapnic hypoxia, Ginkgotropil-forte, nootropic activity, antihypoxic activity

Введение

Воздействие неблагоприятных факторов внешней среды, чрезмерные психоэмоциональные нагрузки, различные стрессовые ситуации, а также уровень технического прогресса и высоких интеллектуальных достижений привел к возрастанию умственной активности и психофизиологических потребностей человека, что в свою очередь подвергает общество к высокому росту заболеваний центральной нервной системы. С целью защиты мозга применяют ноотропные лекарственные средства [4, 10]. Ассортимент ноотропных средств разнообразен, среди них можно выделить синтетические и растительные. Синтетические в свою очередь представлены большей номенклатурой, но все они обладают различными побочными эффектами. Их недостатки – симптомы нейротоксичности: головная боль, нарушение сна, аллергические реакции. Ноотропные растительные препараты зарубежных фирм («Танакан», Франция; «Билобил», Словения; «Мемоплант», Германия; «Гинсана», Швейцария) являются дорогостоящими [5, 7]. Производство многих ноотропов пока ещё недоступно отечественным фирмами. Статистические показатели по заболеваниям, подтверждающим высокий спрос в ноотропных средствах, показывают необходимость создания отечественных средств с данной активностью [1, 8**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Российскую биологически активную добавку (БАД) «Гинкготропил» таблетки по 650 мг выпускает фирма «Витаукт-Пром». В ней содержатся гинкго двулопастного мелкоизмельченные листья и лабазника вязолистного мелкоизмельченная трава по 260 мг, комплексный экстракт данных растений (в пересчете на сухое вещество) 50 мг, глицин 60 мг, янтарная кислота 20 мг [4]. Указанная БАД к пище уже завоевала популярность, однако стоит вопрос о разработке более эффективного официального ноотропного лекарственного средства.

Целью нашего исследования является изучение нейротропной и антигипоксической активности разработанной композиции «Гинкготропил-форте», являющихся показателями ноотропного действия.

Методика

В исследованиях были использованы крысы-самцы линии Wistar массой 230-250 г и мыши-самцы массой 22-24 г, которые были получены из вивария Пятигорского медико – фармацевтического института (Пятигорск, Россия) и прошедших 14-тидневный карантин. Содержание животных проводилось в стандартных условиях вивария [1,6,8,9]. Все проводимые манипуляции с

животными выполняли в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или иных научных целей (Strasbourg, 22 June, 1998) [3].

Введение препаратов осуществляли интрагастрально с помощью желудочного зонда в дозе из расчета суточной дозы для человека и в пересчете на массу животного в опыте [6, 9].

Нейротропную активность определяли с помощью теста «Открытое поле» (ОП). В эксперименте использовали установку ОП (НПК Открытая Наука, Россия) [2, 10]. Результаты оценивали после однократного введения исследуемых объектов через 30 мин и по истечении курсового применения исследуемой композиции и препаратов сравнения в течении 10-ти дней. Данную серию исследований выполняли на 40 крысах – самцах, разделенных на 5 равных групп по 8 особей в каждой. Контрольная группа животных на протяжении эксперимента получала в эквивалентных объемах изотонический раствор натрия хлорида [2, 6].

Антигипоксическую активность изучали на модели гиперкапнической («баночной») гипоксии. Для данной серии исследований использовали беспородных мышей – самцов, разделенных на 5 групп по 6 особей в каждой. Экспериментальное животное помещали в индивидуальную посадочную камеру объемом 250 $см^3$, закрывали крышкой. Для проверки герметичности камеры ее переворачивали и опускали в поднос с водой, регистрировали время наступления судорог, в минутах. Тестирование групп проводили по истечению 30 минут после введения объекта [6, 8].

Все результаты, полученные в ходе исследований, подвергались математической и статистической обработке в программе «MS Excel», с использованием критерия Стьюдента [3].

Результаты исследования и их обсуждение

На основании исследований, проведенных в Пятигорском медико-фармацевтическоем институте были разработаны таблетки сублингвальные «Гинкготропил-форте», в состав которых входят: сухие экстракты гинкго двулопастного листьев и лабазника вязолистного травы по 30 мг, глицин 100 мг, янтарная кислота 20 мг [4]. Полученные таблетки были исследованы на наличие нейротропной и антигипоксической активности. В качестве препаратов сравнения использовали лекарственные монопрепараты [5,7]: 1) капсулы Гинкго Билоба 40 мг, производитель ЗАО «Вертекс», Россия, суточная доза для взрослого человека составляет 120 мг, соответственно 20 мг/кг для мышей и 12 мг/кг для крыс; 2) таблетки глицин 100 мг, производитель Биоптики, Россия, суточная доза для взрослого человека составляет 300 мг, соответственно 50 мг/кг для мышей и 30 мг/кг для крыс; 3) таблетки янтарная кислота – Марбиофарм 100 мг, производитель Марбиофарм, Россия, суточная доза для взрослого человека составляет 200 мг, соответственно 30 мг/кг для мышей и 20 мг/кг для крыс. Результаты определения нейротропного эффекта приведены в табл. 1.

Таблица 1. Влияние исследуемой композиции и монопрепаратов сравнения на двигательную и поисково-исследовательскую деятельность животных

Показатель / Группа	Исходные показатели			Через 30 мин. после введения			После 10-тидневного введения		
	Число пересеченных секторов	Число вертикальных стоек	Число заглядываний	Число пересеченных секторов	Число вертикальных стоек	Число заглядываний	Число пересеченных секторов	Число вертикальных стоек	Число заглядываний
Контроль	44,2± 2,28	8,7± 2,81	3,5± 0,34	40,3± 2,38	8,3± 1,11	2,0± 0,24*	30,0± 2,56*	7,5± 1,82	1,2± 0,40*
Янтарная кислота	37,4± 1,79	14,5± 1,85	2,8± 0,65	37,1± 1,19	12,1± 1,05#	5,0± 0,65*#	24,4± 3,60*	4,9± 1,03*	5,1± 0,62*#
Глицин	47,9± 2,08	13,0± 1,48	5,3± 0,42	37,4± 1,26*	9,7± 1,10	5,4± 0,51#	17,3± 1,74*#	3,4± 1,15*	3,0± 0,44*#
Гинкго Билоба	39,3± 1,52	9,7± 0,84	5,0± 0,55	31,3± 2,09*#	6,0± 0,96*	9,6± 1,17*#	20,4± 1,84*#	3,7± 0,92*	7,1± 0,65*#
«Гинкготропил -форте»	36,8± 1,06	8,9± 0,76	5,6± 0,41	35,4± 1,42	5,6± 0,72*	7,9± 0,91*#	20,7± 2,33*#	2,3± 0,61*#	6,4± 0,65*#

Примечание: * – достоверно относительно исходных данных, $p \leq 0,05$; # – достоверно относительно группы контроля, $p \leq 0,05$

Оценку нейротропной активности вводимых объектов проводили по результатам их влияния на двигательную и поисково-исследовательскую деятельность. Согласно результатам исследования (табл. 1) однократное применение разрабатываемого препарата «Гинкготропил-форте» не вызывает выраженного снижения двигательной активности (на 3,8%), по сравнению с контрольными и исходными данными. Применение монопрепаратов – Гинкго Билоба и янтарной кислоты приводит к снижению локомоторной активности в среднем на 20%.

Показатели оценки поисково-исследовательской активности в том же режиме исследования на фоне «Гинкготропил-форте» и препаратов изменялись неоднозначно. Частота нахождения животных в вертикальном положении снижалась наиболее выраженно при применении «Гинкготропил-форте» и Гинкго Билоба (на 37-38%). Заглядывание в норки на фоне исследуемых объектов, кроме янтарной кислоты, увеличивалось, на фоне глицина и Гинкго Билоба на 78 и 92% соответственно, на фоне «Гинкготропил-форте» – на 41%.

Курсовое 10-тидневное применение «Гинкготропил-форте» и монопрепаратов сравнения привело к дальнейшему снижению двигательной активности (табл.1) на 36-65%, о чем свидетельствует уменьшение числа пересеченных секторов «открытого поля». Причем изменения носили достоверный характер относительно исходных показателей и относительно контроля. Поисковая вертикальная активность также достоверно и значительно снижалась в процентном отношении к исходным значениям от 61 до 76%.

Горизонтальную исследовательскую активность «Гинкготропил-форте» увеличивал в меньшей степени, чем Гинкго Билоба, на 14% и 42% соответственно, что может быть вызвано добавлением в композицию янтарной кислоты.

Результаты влияния «Гинкготропил-форте» на двигательную и поисково-исследовательскую активность могут свидетельствовать об активации деятельности коры головного мозга и лимбической системы в целом. Оценка состояния психоэмоциональной активности экспериментальных животных (табл. 2) показала, что введение изучаемой комбинации и монопрепаратов сравнения значительно снижало время замирания в центральном секторе поля в момент посадки. Показатель груминга в аналогичных условиях изменялся неоднозначно.

Таблица 2. Влияние исследуемой композиции и монопрепаратов сравнения на эмоциональную деятельность животных

Показатель / Группа	Исходные показатели		Через 30 мин. после введения		После 10-тидневного введения	
	Время замирания в центральном секторе, сек	Груминг, сек	Время замирания в центральном секторе, сек	Груминг, сек	Время замирания в центральном секторе, сек	Груминг, сек
Контроль	7,0±0,93	5,0±1,28	6,7 ±1,03	4,5±1,48	4,2±0,75*	3,8±1,95
Янтарная кислота	4,6±0,73	2,9±0,64	3,0±1,03#	5,6±1,64	1,3±0,29*#	2,3±1,16
Глицин	5,9±0,65	4,9±0,77	2,3±0,68*#	5,7±1,24	2,3±0,30*#	0±0
Гинкго Билоба	6,4±1,18	5,3±0,89	2,6±0,72*#	3,9±1,10	1,1±0,14*#	0,3±0,29*
Гинкготропил-форте	4,5±0,93	6,3±0,87	1,6±0,42*#	7,4±1,83	1,3±0,18*#	2,0±1,69*

Примечание: * – достоверно относительно исходных данных, $p \leq 0,05$; # – достоверно относительно группы контроля, $p \leq 0,05$

Таким образом, характер полученных результатов работы, свидетельствует о наличии у разрабатываемой композиции нейротропных эффектов. Исследуемая комбинация «Гинкготропил-форте» обладает ноотропным эффектом, поскольку при применении данной композиции экспериментальные животные тратили значительно меньше времени на изучение незнакомой обстановки (повторное тестирование в ОП), что подтверждается снижением количества пересеченных секторов открытого поля и числа вертикальных стоек. Увеличение количества заглядываний можно также рассматривать как одно из возможных подтверждений наличия у «Гинкготропил-форте» ноотропной активности. При этом фармакологический эффект от применения данной комбинации превосходил таковой от препаратов сравнения: янтарной кислоты, глицина, и был сопоставим по величине с эффектом препарата Гинкго Билоба, содержащим сухой экстракт гинкго двулопастного. Кроме того, достоверное снижение времени «замирания» в центральной части «открытого поля» при разовом и курсовом применении

исследуемой композиции свидетельствует о снижении проявлений страха и тревожности, то есть изучаемый объект проявляет анксиолитический эффект.

Результаты по изучению антигипоксических свойств оценивали по времени наступления судорог у животных (табл. 3) в минутах. Время устойчивости к гипоксии на фоне «Гинкготропил – форте» 19,83±0,64, что на 25,3% выше контроля. В сравнении с применением монопрепаратов «Гинкготропил-форте» повышал выживаемость животных на 9,2-26,6%.

Таблица 3. Изучение антигипоксической активности исследуемой композиции относительно контроля и монопрепаратов сравнения

Время, мин. / Исследуемый объект	Время наступления судорог, m±M, мин	Δ% к контролю	Δ% к стандарту
Контроль	15,83±0,92	-	-
Янтарная кислота	15,66±0,88 #	-1,1	26,6
Глицин	18,16±0,92	14,7	9,2
Гинкго Билоба	16,67±0,96 #	5,3	19,0
«Гинкготропил-форте»	19,83±0,64*	25,3	-

Примечание: * – достоверно относительно исходных данных, p≤0,05; # – достоверно относительно группы контроля, p≤0,05

Проведенные исследования показывают, что «Гинкготропил-форте» оказывает выраженное антигипоксическое действие в условиях гиперкапнической гипоксии, достоверно превосходящее эффект монотерапии янтарной кислотой и Гинкго Билоба, и близкое к действию глицина.

Заключение

На основании проведенных фармакологических исследований нейротропной и антигипоксической активности разрабатываемая композиция «Гинкготропил-форте» может быть рекомендована для создания официнального лекарственного препарата ноотропного действия.

Литература (references)

1. Арчинова Т.Ю., Кодониди И.П., Кулешова С.А. [и др.]. Синтез, изучение некоторых физико-химических и фармакологических свойств n-амидопроизводных хиназолинона-4 // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №1-1. http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18199 [Archinova T.Yu., Kodonidi I.P., Kuleshova S.A. i dr.. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* Modern problems of science and education. – 2015. – N1-1. http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18199. (in Russian)]
2. Амикшеева А.В. Поведенческое фенотипирование: современные методы и оборудование // Информационный вестник ВОГиС. – 2009. –Т.13, №3. – С. 529-542. [Amiksheeva A. V. *Informacionnyj vestnik VOGiS*. Vogis information Bulletin. – 2009. –V.13, N3. – P. 529-542. (in Russian)]
3. Государственная фармакопея Российской Федерации. 14 изд.: в 4-х т. М.: МЗ РФ, 2018. http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14 ed.: in 4 t. M.: Ministry of health of the Russian Federation. M., 2018. http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian)]
4. Крылов Н.Н., Компанцева Е.В., Шевченко А.М. Обоснование состава и методик анализа сублингвальных таблеток на основе экстрактов гинкго, лабазника, глицина и янтарной кислоты // Разработка и регистрация лекарственный средств. – 2015. – №1. – С. 84-91. [Krylov N.N., Kompanceva E.V., Shevchenko A.M. *Razrabotka i registracija lekarstvennyj sredstv*. Development and registration of medicines. – 2015. – N1. – P. 84-91. (in Russian)]
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2019. – 1216 с. [Mashkovskij M. D. *Lekarstvennye sredstva.* Medicines. Moscow: New wave, 2019. – 1216 p. (in Russian)]
6. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Изд-во Гриф и К, 2013. – 944 с. [Mironov A. N. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennykh sredstv.* Guidelines for conducting preclinical research of medicines. M.: Gryph and K publishing House. M.: Izd-vo Grif i K, 2013. – 944 p. (in Russian)]
7. Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств. http://www.rlsnet.ru. [Register of medicines of Russia radar encyclopedia of medicines. http://www.rlsnet.ru. (in Russian)]

8. Сернов Л.Н, Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. М.: 2000. – 352 с. [Sernov L.N, Gatsura V.V. *EHlementy ehksperimental'noj farmakologii.* Elements of experimental pharmacology. Moscow: 2000. – 352 p. (in Russian)]
9. Судаков С.К., Назарова Г.А., Алексеева Е.В., Башкатова В.Г. Определение уровня тревожности у крыс в тестах «открытое поле», «крестообразный приподнятый лабиринт» и тесте Фогеля. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т.155, №3. – С. 268-270. [Sudakov S.K., Nazarova G.A., Alekseeva E.V., Bashkatova V.G. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i meditsiny.* Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2013. – V.155, N 3. – P. 268-270. (in Russian)]
10. Шилова И.В., Самылина И.А., Суслов Н.И. Разработка ноотропных средств на основе растений Сибири. – Томск: Печатная мануфактура, 2013. – 267 с. [Shilova I. V., Samylina I. A., Suslov N. I. *Razrabotka nootropnyh sredstv na osnove rastenij Sibiri.* Développement d'agents nootropes à base de plantes Sibériennes. Tomsk: Imprimerie: 2013. – 267 p. (in Russian)]

Информация об авторах

Крылов Николай Николаевич – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: n.n.krylov@mail.ru

Кулешова Светлана Анатольевна **–** кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: fharmacology@mail.ru

Компанцева Евгения Владимировна – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E -mail: dskompanceva@mail.ru

Шевченко Александр Михайлович – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E -mail: nplfarmak-50@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 648.61+579.66 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.6

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ПО СОСТАВУ ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ СРЕДСТВ

© Берестина А.В., Бахвалов А.В.

Обнинский институт атомной энергетики – филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Россия, 249040, Обнинск, Студгородок, 1

Резюме

Цель. Сравнить эффективности трех дезинфицирующих средств, используемых в учебных чистых помещениях: №1 – на основе активного кислорода, №2 – на основе сочетания четвертичных аммониевых соединений (ЧАС) и глутарового альдегида, №3 – на основе ЧАС.

Методы. Выполнена серия отборов проб после очистки на определение содержания аэрозольных частиц и микроорганизмов. Пробы отбирались в Модуле чистых помещений ИАТЭ НИЯУ «МИФИ», включающего четыре помещения класса чистоты D. Пробы на микробиологическую чистоту отбирались параллельно на две питательные среды (Триптонно-соевый агар для выделения бактерий и Декстрозный агар Сабуро для выделения дрожжей и грибов) и инкубировались в течение 5 дней.

Результаты. Эффективность исследуемых дезинфицирующих средств, определенная по содержанию микроорганизмов в воздухе, снижается в ряду №1 – №2 – №3. Рост спорообразующей микрофлоры в воздухе после проведения уборок чистых помещений данными дезинфицирующими средствами не обнаружен. На рабочих поверхностях рост спорообразующей микрофлоры полностью отсутствует только после очистки кислородосодержащим дезинфицирующим средством №1, так как удаление микроорганизмов с поверхностей – более сложная задача, чем их удаление из воздуха. Прямой зависимости между концентрацией аэрозольных частиц и количеством микроорганизмов в воздухе на данном этапе исследования не выявлено.

Заключение. Наиболее эффективное из рассматриваемых дезинфицирующих средств – на основе активного кислорода (№1), обладающее также спороцидной активностью. Дезинфицирующие средства на основе сочетания ЧАС и глутарового альдегида (№2), а также на основе ЧАС (№3) не имеют выраженной спороцидной активности, но могут быть использованы для проведения ежедневных уборок в чистых помещениях, не загрязненных спорообразующей микрофлорой.

Ключевые слова: чистые помещения, дезинфицирующие средства, аэрозольные частицы, микробиологическая чистота, спорообразующая микрофлора, спороцидная активность

ASSESSING EFFECTIVENESS OF DISINFECTANTS WITH DIFFERENT COMPOSITION

Berestina A.V., Bakhvalov A.V.

National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute) Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering (OINPE), 1, Studgorodok, 249040, Obninsk, Russia

Abstract

Objective. To compare the efficacy of three disinfectants used in training Cleanrooms: #1 – based on active oxygen, #2 – based on combination of Quaternary ammonium compounds (QACs) and glutaraldehyde, #3 – based on QACs.

Methods. A number of sampling after cleaning was carried out to determine the content of aerosol particles and microorganisms. Samples were taken in the Cleanroom Module of the OINPE NRNU MEPhI, which includes four class D rooms. Samples for microbiological purity were taken in parallel on two nutrient media (Tryptone soya agar for the isolation of bacteria and Sabouraud dextrose agar for the isolation of yeast and fungi) and incubated for 5 days.

Results. The efficacy of the studied disinfectants, determined by the content of microorganisms in the air, is reduced in the range: #1 – #2 – #3. The growth of spore-forming microflora in the air after cleaning of

Cleanrooms with these disinfectants was not detected. On working surfaces, the growth of spore-forming microflora is completely absent only after cleaning with an oxygen-containing disinfectant # 1, as the removal of microorganisms from surfaces is a more difficult task than from the air. According to the results of this stage of the study, direct relationship between the concentration of aerosol particles and the number of microorganisms in the air was not revealed.

Conclusion. The most effective of the examined disinfectants is based on active oxygen (# 1), which also has sporicidal activity. Disinfectants based on the combination of QACs and glutaraldehyde (# 2), as well as on the basis of QACs (# 3) don't have a significant sporicidal activity, but can be used for routine (daily) cleaning in Cleanrooms that are not contaminated with spore-forming microflora.

Keywords: cleanrooms, disinfectants, aerosol particles, microbiological purity, spore-forming microflora, sporicidal activity

Введение

Использование надлежащих технических приемов очистки и дезинфекции является неотъемлемой частью обеспечения соответствия чистых помещений нормативным требованиям. Под дезинфекцией понимается процедура, направленная на уменьшение количества присутствующих в вегетативной форме микроорганизмов за счет их инактивации или разрушения. Более сложной задачей является удаление спор бактерий и грибов. Для их удаления требуются специальные спороцидные средства.

Дезинфицирующие средства различаются по спектру активности, механизму действия и эффективности [9]. Согласно Приказу Минпромторга №916, для уборки чистых помещений должны применяться несколько типов дезинфицирующих средств. Требование использовать не менее двух дезинфицирующих средств, различающихся механизмом действия, также закреплено в европейских требованиях GMP [8].

Даже если дезинфицирующее средство успешно прошло испытания на эффективность в лабораторных условиях, это не означает, что оно будет также хорошо работать в чистых помещениях [10]. Например, во время исследований в лаборатории проблематично учесть такой фактор, как кратность воздухообмена. От кратности воздухообмена зависит время экспозиции, которое, в свою очередь, влияет на эффективность дезинфицирующего средства, так как после высыхания его воздействие на микроорганизмы прекращается. Это особенно важно для спороцидных средств, поскольку для уничтожения спор требуется достаточно длительное воздействие дезинфицирующего средства. Кроме того, каждый комплекс чистых помещений характеризуется своей уникальной микрофлорой. Это обусловлено режимом проведения уборок, работающим персоналом, качеством подаваемой воды и другими факторами.

Известно, что грамположительные бактерии уничтожить легче, чем грамотрицательные, а бактерии менее устойчивы, чем грибы. Наибольшей устойчивостью обладают бактерии, образующие эндоспоры [8]. Таким образом, перед выбором дезинфицирующих средств необходимо провести комплекс мероприятий по определению видового состава микрофлоры чистых помещений, в которых планируется эти средства использовать. Таким образом, оценка эффективности дезинфицирующих средств, выполненная непосредственно в чистых помещениях, позволяет дополнить результаты лабораторных исследований и сделать правильный выбор дезинфицирующих средств, которые будут применяться.

Рассматриваемые дезинфицирующие средства имеют следующий состав: №1 – 95,8% моноперoксифталата гексагидрат (пероксид). №2 – 12,5% алкилдиметилбензиламмония хлорид (ЧАС), 2,5% дидецилдиметиламмония хлорид (ЧАС) и 2% глутаровый альдегид. №3 – 50% алкилдиметилбензиламмония хлорид (ЧАС). Кислородосодержащие дезинфицирующие средства (пероксиды) разрушают стенку микробной клетки, вызывая вытекание цитоплазмы, денатурируют ферменты клетки путем окисления. Обычно используются в чистых помещениях качестве спороцидов. Альдегиды вызывают денатурирование и свертывание белков микробной клетки. Обладают низкой бактерицидной активностью в отношении кислотоустойчивых бактерий и бактериальных спор. Альдегиды широко используются для дезинфекции и стерилизации медицинских изделий. Четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) взаимодействуют с фосфолипидами клеточной мембраны, вызывая вытекание и свертывание цитоплазмы. Имеют широкий спектр действия в отношении микроорганизмов, но не действуют на бактериальные споры. Это наиболее часто применяемые в фармацевтической промышленности дезинфицирующие средства. Комбинации действующих веществ используют для улучшения

свойств дезинфицирующих средств. Это позволяет добиться более широкого спектра действия, низкой токсичности, стабильности и совместимости с другими средствами.

Цель исследования – сравнение эффективности трех дезинфицирующих средств, используемых в учебных чистых помещениях: №1 – на основе активного кислорода, №2 – на основе сочетания четвертичных аммониевых соединений (ЧАС) и глутарового альдегида, №3 – на основе ЧАС.

Методика

Для оценки эффективности дезинфицирующих средств была выполнена серия отборов проб после очистки на определение содержания аэрозольных частиц и микроорганизмов в воздухе и на поверхностях. Пробы отбирались в Модуле чистых помещений ИАТЭ НИЯУ «МИФИ». Данный Модуль предназначен для учебной и исследовательской работы и включает в себя четыре помещения класса чистоты D. В помещениях в соответствии с ГОСТ Р ИСО 14644-1-2017 равномерно распределены точки отбора для определения содержания аэрозольных частиц в воздухе (21 точка) [2]. Точки микробиологического контроля определены с учетом критичности для производственного процесса: 6 точек для контроля воздуха и 11 точек для контроля поверхностей.

Для определения концентрации частиц использовался счетчик Met One 3400 (ATI), для отбора проб воздуха применялся аспиратор ПУ-1Б (Химко). Микробиологический контроль поверхностей выполнялся методом отпечатка с помощью контактных пластин. Пробы на микробиологическую чистоту отбирались параллельно на две питательные среды. Для выделения бактерий использовался триптонно-соевый агар (определяемый показатель – общее количество аэробных микроорганизмов), температура инкубации 30-35°С. Для выделения дрожжей и грибов использовался декстрозный агар Сабуро (показатель общее количество дрожжевых и плесневых грибов), температура инкубации 20-25°С [4]. Затем эти показатели суммировались для получения значения общего микробного числа (ОМЧ). Пробы инкубировались в течение 5 дней.

Отбор проб в каждой точке выполнялся однократно и был повторен трижды для каждого дезинфицирующего средства. Таким образом, получено 9 наборов данных, по которым рассчитывалось среднее значение и стандартное отклонение, представленные на рисунке. Статистическая обработка результатов проводилась при использовании программного обеспечения Microsoft Excel 2010.

Результаты исследования и их обсуждение

Для правильного выбора дезинфицирующих средств, необходимо в первую очередь определить характерную для чистых помещений микрофлору [7]. Согласно накопленным данным микробиологического мониторинга, в исследуемом Модуле чистых помещений количественно преобладают представители нормальной микрофлоры человека – грамположительные кокки (*Micrococcus* spp., *Staphylococcus* spp.), для устранения которых достаточно использовать дезинфицирующее средство, эффективное против бактерий в вегетативной форме [6]. Такой активностью обладают все испытуемые дезинфицирующие средства [7]. Были выделены также более устойчивые к действию дезинфицирующих средств грамотрицательные бактерии (*Aeromonas* ssp., *Pseudomonas* spp.). А.Ю. Поповым (2003) показано, что четвертичные аммониевые соединения, к которым относится средство №3, малоэффективны против грамотрицательной микрофлоры [5]. Наиболее устойчивыми представителями микрофлоры исследуемых чистых помещений являются спорообразующие бактерии (*Bacillus* spp.), а также плесневые грибы, присутствие которых предполагает регулярное использование спороцидных средств [6]. Согласно данным по микробиологической эффективности различных дезинфицирующих средств, наиболее эффективными являются средства на основе активного кислорода, обладающие выраженной спороцидной активностью [6, 7]. Четвертичные аммониевые соединения, а также ЧАС с добавкой альдегида (когда концентрация альдегида ниже концентрации ЧАС), не обладают достаточной активностью против спор, несмотря на высокую эффективность альдегидов против микроорганизмов в вегетативной форме [3, 6, 7].

По результатам проведенного исследования установлено, что эффективность дезинфицирующих средств против микроорганизмов, содержащихся в воздухе, снижается в ряду №1 – №2 – №3. Результаты контроля (средние значения ОМЧ) воздуха, отобранного после проведения очисток рассматриваемыми дезинфицирующими средствами, представлены на рисунке.

Удаление микроорганизмов с поверхностей – более сложная задача, чем из воздуха. Некоторые микроорганизмы способны образовывать на поверхностях крайне устойчивые биопленки. Кроме того, при старении поверхностей могут образовываться трещины и царапины, за счет которых микроорганизмы проникают глубже, что сказывается на эффективности дезинфицирующих средств. Так, в ходе эксперимента получено, что среднее содержание микроорганизмов на рабочих поверхностях составило: менее 1 КОЕ/пластина после использования дезинфицирующего средства №1 и 1 КОЕ / пластина после использования дезинфицирующих средств №2 и №3.

Таким образом, наиболее эффективным средством для удаления микроорганизмов как с поверхностей, так и из воздуха, является дезинфицирующее средство на основе активного кислорода. Средства №2 и №3 показали меньшую эффективность, но также обеспечили снижение бактериальной нагрузки исследуемых чистых помещений.

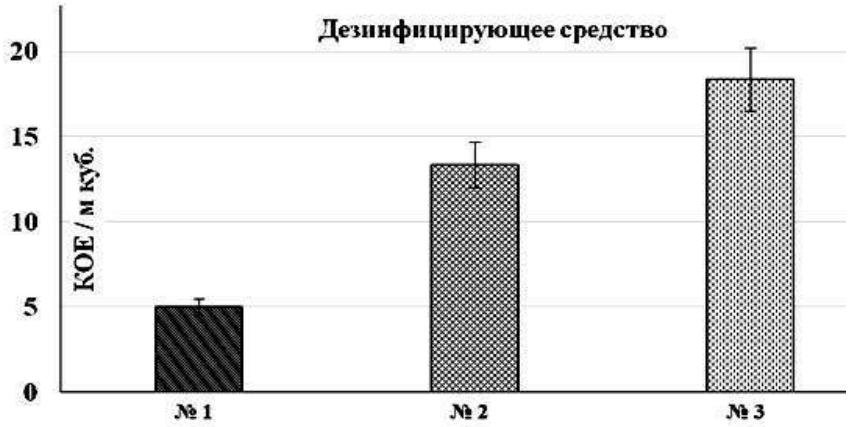


Рис. Содержание микроорганизмов в воздухе чистых помещений, отобранном активным методом

Аналогичные результаты для кислородосодержащего дезинфицирующего средства и средства на основе ЧАС были получены в работе Ангановой Е.В. и соавт. (2016), выполнивших тестирование различных по составу дезинфицирующих средств в отношении бактериального загрязнения [1]. К кислородсодержащему дезинфицирующему средству оказались чувствительны более 85% микроорганизмов, в то время как к дезинфицирующему средству на основе ЧАС полная чувствительность была установлена только в 54% случаев.

Рост спорообразующей микрофлоры в воздухе, отобранном после проведения очисток исследуемыми дезинфицирующими средствами, не обнаружен. На рабочих поверхностях рост спорообразующей микрофлоры полностью отсутствует только после очистки кислородосодержащим дезинфицирующим средством №1. Использование дезинфицирующих средств №2 (ЧАС и глутаровый альдегид) и №3 (ЧАС) не привело к полному уничтожению спор на поверхностях. Так, рост единичных колоний плесени и спорообразующих бактерий был обнаружен в точках с наиболее сильным и трудноудаляемым микробным загрязнением – дренажная решетка, пол, раковина. Таким образом, в данном исследовании подтвердилось, что дезинфицирующие средства №2 (на основе ЧАС и глутарового альдегида) и №3 (на основе ЧАС) малоэффективны в отношении спор.

В таблице приведены результаты (средние значения) по оценке содержания аэрозольных частиц в воздухе. Отбор проб проводился для поиска возможной зависимости между концентрацией аэрозольных частиц в воздухе и его микробным загрязнением.

Таблица. Средняя концентрация аэрозольных частиц в 1 $м^3$ воздуха чистых помещений, отобранном активным методом

Дезинфицирующее средство	Концентрация частиц размером 0,3 мкм	Концентрация частиц размером 0,5 мкм	Концентрация частиц размером 3,0 мкм	Концентрация частиц размером 5,0 мкм	Концентрация частиц размером 10,0 мкм
№1	1056038	125774	17883	11535	13546
№2	1223224	182239	9890	3717	2325
№3	705751	60766	5708	2622	3512

По результатам отбора установлено, что все помещения Модуля соответствуют заявленному классу чистоты D по содержанию аэрозольных частиц в воздухе [2]. Однако в течение эксперимента не выявлено корреляции между концентрацией частиц и количеством микроорганизмов. Высокое содержание частиц после очистки дезинфицирующим средством №1 по сравнению с двумя другими исследуемыми средствами, вероятно, обусловлено его свойствами. Дезинфицирующее средство №1 имеет тенденцию к образованию кристаллов после высыхания дезинфицирующего раствора, что может создать дополнительное выделение частиц в воздух помещения.

Таким образом, в результате данного исследования продемонстрировано, что наиболее эффективным является кислородосодержащее дезинфицирующее средство (№1). Дезинфицирующее средство №2 (ЧАС и глутаровый альдегид) обладает меньшей эффективностью, а самую низкую эффективность в отношении микробного загрязнения имеет дезинфицирующее средство №3 (ЧАС). Дезинфицирующие средства №2 (на основе ЧАС и глутарового альдегида) и №3 (на основе ЧАС) оказались недостаточно эффективными для обработки против спор.

Заключение

Дезинфицирующее средство №1 (на основе активного кислорода) характеризуется самой высокой эффективностью из трех рассматриваемых. Средства с подобным составом могут быть рекомендованы к использованию даже при возникновении значительных загрязнений в чистых помещениях, а также обнаружении спорообразующей микрофлоры при микробиологическом мониторинге. Дезинфицирующие средства №2 (сочетание ЧАС и глутарового альдегида) и №3 (ЧАС) не имеют выраженной спороцидной активности. Они могут быть использованы для проведения ежедневных уборок в чистых помещениях, не загрязненных спорообразующей микрофлорой. Понимание особенностей распространения и методов борьбы с микроорганизмами, характерными для чистых помещений, должно учитываться при выборе дезинфицирующих средств. В исследуемом Модуле регулярно обнаруживается спорообразующая микрофлора, что говорит о необходимости систематического использования спороцидных средств для удержания микробного загрязнения на известном и контролируемом уровне. Возможны следующие схемы чередования рассматриваемых дезинфицирующих средств: №1/№2; №1/№3 или №1/№2/№1/№3.

В случае, когда чистые помещения имеют низкий уровень микробного загрязнения, а спорообразующая микрофлора в них не обнаруживается, допустимо чередовать дезинфицирующие средства №2 и №3 для ежедневных уборок, а спороцидное средство №1 использовать для генеральных уборок (например, раз в месяц). Кроме того, важно не только подобрать надлежащий режим дезинфекции, но и проводить регулярный микробиологический мониторинг чистых помещений, что позволит периодически проверять эффективность используемых дезинфицирующих средств.

Литература (references)

1. Анганова Е.В., Крюкова Н.Ф. Устойчивость к дезинфектантам микроорганизмов, выделенных из внешней среды хирургического стационара // Микробиология и вирусоология. – 2016. – Т.1, №3 (109). – С. 55-59. [Anganova E.V., Kryukova N.F. *Mikrobiologiya i virusoologiya*. Microbiology and Virology. – 2016. – V.1, N3(109). – P. 55-59. (in Russian)]
2. «ГОСТ Р ИСО 14644-1-2017. Национальный стандарт Российской Федерации. Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха по концентрации частиц» (утв. и введен в действие Приказом Росстандарта от 18.10.2017 N1442-ст) / Информационно-справочная система «Консультант-Плюс» [*«GOST R ISO 14644-1-2017. Natsional'nyi standart Rossiiskoi Federatsii. Chistye pomeshcheniya i svyazannye s nimi kontroliruemye sredy. Chast' 1. Klassifikatsiya chistoty vozdukha po kontsentratsii chastits»*. «GOST R ISO 14644-1-2017. National standard of the Russian Federation. Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration» (approved and put into effect by Rosstandart's Order 18.10.2017 N 1442-st) / Information and reference system «Consultant Plus». (in Russian)]
3. Канищев В.В., Морозов А.С., Лакомов В.П. и др. Использование зарегистрированных в России дезинфицирующих средств войсками РХБ защиты в чрезвычайных ситуациях биологического характера // Вестник войск РХБ защиты. – 2018. – Т.2, №3. – С. 57-67. [Kanishchev V.V., Morozov A.S., Lakomov

V.P. i dr. *Vestnik voisk RKhB zashchity*. Bulletin of the RCB defense forces. – 2018. – V.2, N3. – P. 57-67 (in Russian)]

4. «МУК 4.2.734-99.4. Методы контроля. Микробиологический мониторинг производственной среды. Методические указания» (утв. Минздравом России 10.03.1999) / Информационно-справочная система «Консультант-Плюс» [*«MUK 4.2.734-99. 4. Metody kontrolya. Mikrobiologicheskii monitoring proizvodstvennoi sredy. Metodicheskie ukazaniya»*. «МУК 4.2.734-99.4. Methods of control. Microbiological monitoring of production environment. Methodological instructions» (approved by the Ministry of Health of Russia 10.03.1999) / Information and reference system «Consultant Plus» (in Russian)]
5. Попов А.Ю. Дезинфекция чистых помещений. Современные требования // Чистые помещения и технологические среды. – 2003. – №4. – С. 38-40. [Popov A.Yu. *Chistye pomeshcheniya i tekhnologicheskie sredy*. Cleanrooms and technological environments. – 2003. – N4. – P. 38-40 (in Russian)]
6. Стейнхауэр К. Проблемы выбора биоцидов // Чистые помещения и технологические среды. – 2013. – №1 (45). – С. 37-39. [Steinkhauer K. *Chistye pomeshcheniya i tekhnologicheskie sredy*. Cleanrooms and technological environments. – 2013. – N1(45). – P. 37-39. (in Russian)]
7. Стриклэнд Л. Дезинфекция начинается с правильного выбора средств // Чистые помещения и технологические среды. – 2010. – №2(34). – С. 32-36. [Striklend L. *Chistye pomeshcheniya i tekhnologicheskie sredy*. Cleanrooms and technological environments. – 2010. – N2(34). – P. 32-36 (in Russian)]
8. Сэндл Т. Очистка чистых помещений // Чистые помещения и технологические среды. – 2011. – №2. – С. 32-36. [Sandle T. *Chistye pomeshcheniya i tekhnologicheskie sredy*. Cleanrooms and technological environments. – 2011. – N2. – P. 32-36. (in Russian)]
9. Сэндл Т. Передовая практика санитарной обработки в фармацевтическом производстве // Чистые помещения и технологические среды. – 2016. – №3(59). – С. 44-48. [Sandle T. *Chistye pomeshcheniya i tekhnologicheskie sredy*. Cleanrooms and technological environments. – 2016. – N3 (59). – P. 44-48. (in Russian)]
10. Сэндл Т. Риск загрязнения спорами микроорганизмов в чистых помещениях. Часть 2: Выбор спороцидных дезинфицирующих средств // Технология чистоты. – 2018. – №2. – С. 17-20. [Sandle T. *Tekhnologiya chistoty*. Technology of Cleanliness. – 2018. – N2. – P. 17-20. (in Russian)]

Информация об авторах

Берестина Анастасия Владимировна – студент Обнинского института атомной энергетики – филиала федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ». E-mail: aberestina@mail.ru

Бахвалов Андрей Витальевич – кандидат биологических наук, доцент кафедры Фармацевтической и радиофармацевтической химии Обнинского института атомной энергетики – филиала федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ». E-mail: andrewbakhvalov@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.31 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.7

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ 2-АРИЛ-6-(МЕТИЛТИО)-4-ХЛОР-2*H*-ПИРАЗОЛО [3,4-*D*]ПИРИМИДИНОВ

© Офицерова Е.С., Алексеева Л.Н., Шкляренко А.А., Яковлев И.П.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14

Резюме

Цель. Изучить биологической активности синтезированных новых 2-арил-6-(метилтио)-4-хлор-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов.

Методика. Прогноз вероятных видов биологической активности осуществляли с помощью компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Острую токсичность 2-арил-6-(метилтио)-4-хлор-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов определяли экспериментально на нелинейных белых мышах-самцах общей массой 16-20 г. Анальгезирующую активность устанавливали на модели уксуснокислых «корчей» у мышей.

Результаты. 2-арил-6-(метилтио)-4-хлор-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидины по классификации токсичности препаратов Сидорова К.К. отнесены к классу практически нетоксичных веществ (LD_{50} >2000 мг/кг). Анальгезирующая активность у исследуемых соединений была выше препарата сравнения.

Заключение. Синтезированные новые 2-арил-6-(метилтио)-4-хлор-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидины нетоксичны и обладают выраженной анальгезирующей активностью.

Ключевые слова: 2-арил-6-(метилтио)-4-хлор-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидины, биологическая активность, острая токсичность, анальгезирующая активность

BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW 2-ARYL-6-(METHYLTHIO)-4-CHLORO-2*H*-PYRAZOLO [3,4-*D*] PYRIMIDINES

Ofitserova E.S., Alekseyeva L.N., Shklyarenko A.A., Yakovlev I.P.

St. Petersburg State University of Chemical and Pharmaceuticals, 14, Prof. Popova St., 197376, St.-Petersburg, Russia

Abstract

Objective. To study the biological activity of the synthesized new 2-aryl-6-(methylthio)-4-chloro-2*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines.

Methods. Probable types of biological activity were predicted using the PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) computer program. The acute toxicity of 2-aryl-6-(methylthio)-4-chloro-2*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines was determined experimentally on non-linear white male mice with a total weight of 16-20 g. Analgesic activity was established on a model of acetic acid «cramps» in mice.

Results. 2-aryl-6-(methylthio)-4-chloro-2*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines according to the classification of toxicity of drugs Sidorova K.K. assigned to the class of practically non-toxic substances (LD50> 2000 mg / kg). The analgesic activity of the test compounds was higher than the reference drug.

Conclusion. The synthesized new 2-aryl-6-(methylthio)-4-chloro-2*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines are non-toxic and have pronounced analgesic activity.

Keywords: 2-aryl-6-(methylthio)-4-chloro-2*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines, biological activity, acute toxicity, analgesic activity

Введение

Пиразолопиримидины представляют собой конденсированные гетероциклические системы, структурно напоминающие производные пуринов [6]. Простейшими представителями данного

класса соединений являются Аллопуринол и его метаболит Оксопуринол, активно применяемые в терапии гиперурецемии [8]. Среди пиразолопиримидинов были выявлены вещества, проявляющие противовирусную [9], противомикробную [4], противовоспалительную [10] активности. В последние несколько десятилетий интерес к этим соединения продолжает расти благодаря открытию их противоопухолевой активности [7]. В связи с чем, авторы приняли решение о поиске новых пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов и изучение их биологической активности.

Новые 2-арил-6-(метилтио)-4-хлор-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидины получают взаимодействием 4,6-дихлор-2S-замещенного-пиримидин-5-карбальдегида (I) с производными фенилгидразина гидрохлорида (II) в тетрагидрофуране [2] при нагревании и перемешивании в течение 6-10 ч. Реакционную массу разбавляют водой, перемешивают. Полученный осадок фильтруют и промывают небольшим количеством воды. Выход продуктов составил 60-92 % (рис.).

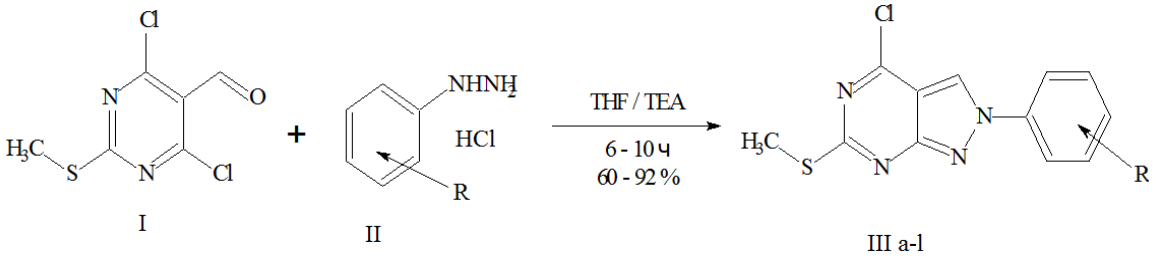


Рис. Синтез 2-арил-6-(метилтио)-4-хлор-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов III a-l

Строение полученных 2-арил-6-(метилтио)-4-хлор-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов доказано физико-химическими методами анализа: ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ИК- спектроскопии и масс-спектроскопии.

На данный момент в литературе нет упоминания о биологической активности новых 2-арил-6-(метилтио)-4-хлор-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов, поэтому целью данной работы стало изучение биологической активности новых синтезируемых соединений.

Методика

На 1-м этапе исследования *in vivo* полученных соединений был осуществлен прогноз вероятных видов биологической активности с помощью компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), используя веб-сервис http://pharmaexpert.ru/passonline.

Острую токсичность синтезированных 2-арил-6-(метилтио)-4-хлор-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов определяли на нелинейных белых мышах-самцах массой тела 16-20 г. Животных распределяли на равные части по численности и массе тела в группы, по 5 животных в каждой. 2-Арил-6-(метилтио)-4-хлор-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидины вводили однократно, внутрибрюшинно в интервале доз от 1 до 2000 мг/кг в виде суспензии в смеси ДМСО: вода (1:5) с использованием стабилизатора – твин-80. Выживаемость животных определяли через 24 и 48 ч от момента введения исследуемого соединения. Наблюдения осуществляли в течение 72 ч. Регистрировали развитие основных симптомов и время гибели животных. Расчет среднесмертельных доз LD_{50} веществ проводили с помощью экспресс-метода Прозоровского В.Б.[3] и пробит анализа по методу Миллера-Тейнтера [1].

Анальгезирующую активность 2-арил-6-(метилтио)-4-хлор-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов устанавливали на модели уксуснокислых «корчей» у мышей-самцов массой 16-20 г. Вещества вводили однократно внутрибрюшинно в дозе 1/10 от LD_{50}, которая составляла 200 мг/кг. Препарат сравнения – метамизол натрия – вводили аналогично в дозе 25 мг/кг. Контрольные животные получали дистиллированную воду. Химическое раздражение вызывали внутрибрюшинным введение 3% раствора уксусной кислоты. Исследуемые соединения вводили за 40 мин до введения уксусной кислоты. Подчитывали количество корчей у каждой мыши в течение 20 мин.

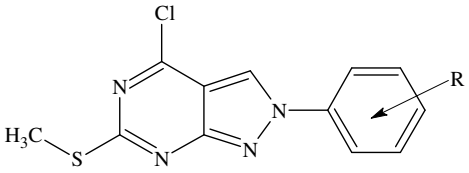
Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладной программы Microsoft Excel и экспресс-методом по Прозовскому [3].

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты предварительного скрининга биологической активности, проведенные с помощью программы PASS, показали анальгезирующую активность с вероятностью Pa от 0,2 до 0,4. Дальнейшим этапом работы стало экспериментальное подтверждение данных видов активности.

В экспериментах была установлена острая токсичность при внутрибрюшинном введении. Для 2-арил-6-(метилтио)-4-хлор-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов LD_{50} составила 2000 мг/кг, поэтому соединения по классификации токсичности препаратов Сидорова К.К. были отнесены к классу практически нетоксичных веществ [5]. При подсчете количества корч у мышей при установлении анальгезирующей активности оказалось, что полученные 2-арил-6-(метилтио)-4-хлор-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидины приводят к уменьшению числа судорог у животных на 81-98 %, по сравнению с препаратом сравнения метамизолом натрия, активность которого составляет 61 % (табл.).

Таблица. Анальгезирующая активность 2-арил-6-(метилтио)-4-хлор-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов (III a-l)



Соединение		Доза 1/10 от LD_{50}, мг/кг	Время начала судорог, мин.	Количество судорог, наблюдаемых в течение 20 мин.		Прирост к контролю, %
				Число	%	
Контроль		-	3,8±0,3	101±2	100	-
Метамизол натрия		250	5,2±0,3	39,99±1	38,94	61,06
R – H	IIIa	2000	8,6±0,2	6,4±1	6,34	93,66
R – о-бром-	IIIb	>2000	5,4±0,1	10,8±1	10,69	89,31
R – о-метил-	IIIc	>2000	9,5±0,6	6±2	5,94	94,06
R – о-метокси-	IIId	>2000	17 ±0,4	1,2 ±1	1,19	98,81
R – о-нитро-	IIIe	>2000	7,9 ±0,5	17,8±3	17,62	82,38
R – м-бром-	IIIf	>2000	6,2±0,2	15,4±3	15,25	84,75
R – м-метил-	IIIg	>2000	10,2±0,3	10,3±2	10,2	89,8
R – м-метокси-	IIIh	>2000	13,4±0,3	4,6±1	4,55	95,45
R – м-нитро-	IIIi	>2000	7,8±0,1	13,6±1	13,47	86.53
R – п-бром-	IIIj	>2000	1,3±0,6	10,7±1	10,59	89,41
R – п-метил-	IIIk	>2000	1±0,1	18,2±2	18,02	81,98
R – п-метокси-	IIIl	>2000	8,7±0,3	5,8±1	5,74	94,26

Заключение

Экспериментально доказано, что синтезированные новые 2-арил-6-(метилтио)-4-хлор-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидины по классификации токсичности препаратов Сидорова К.К. относятся к классу практически нетоксичных веществ и обладают выраженной анальгезирующей активностью. Использование компьютерной программы PASS позволило быстро, без существенных экспериментальных затрат, определить биологическую активность полученных 2-арил-6-(метилтио)-4-хлор-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов.

Литература (references)

1. Измеров И.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов. – М.: Медицина, 1977. [Izmerov I.F., Sanotsky I.V., Sidorov K.K. *Parametry toksikometrii promyshlennyh yadov.* Toxicometry parameters of industrial poisons. Moscow: Medicine; 1977. (in Russian)]

2. Офицерова Е.С., Шкляренко А.А., Чернышев В.В., и др. 2-Арил-6-(метилтио)-4-хлор-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидины и способ их получения // Патент РФ на изобретение №2708892. Опубликовано 12.12.2019. Бюллетень №35. [Ofitserova Ye.S., Shklyarenko A.A., Chernyshev V.V. i dr. *2-Aril-6-(metiltio)-4-khlor-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidiny i sposob ikh polucheniya.* 2–aryl-6–(methylthio)–4–chloro-2*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines and a method por production thereof // Patent of Russian Federation N2708892. Publication 12.12.2019. Bulletin N35. (in Russian)]
3. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Вып. 7. – С. 2090-2120. [Prozorovskiy V.B. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya.* Psychopharmacology and Biological Addiction. – 2007. – V.7. – P. 2090-2120. (in Russian)]
4. Bakavoli M., Bagherzadeh G., Vaseghifar M., et al. Molecular iodine promoted synthesis of new pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives as potential antibacterial agents // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – V.45. – P. 647-650.
5. Bhardwaj S., Gupta D. et al. Study of acute, subacute and chronic toxicity test // IJARPB. – 2012. – V.2, N.2. – P. 103-129.
6. Chauhan M., Kumar R. Medicinal attributes of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines: A review // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2013.
7. Mavrova AT., Wesselinova D., Tsenov YA., et al. Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives on immunocompetent cells // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2009. – V.44. – P. 63-69.
8. Rashad AE., Hegab MI., Abdel-Megeid RE., et al. Synthesis and anti-HSV-1 evaluation of some pyrazoles and fused pyrazolopyrimidines // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2009. – V.44. – P. 3285.
9. Rashad A.E., Hegab M.I., Abdel-Megeid R.E. et al. Synthesis and antiviral evaluation of some new pyrazole and fused pyrazolopyrimidine derivatives // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2008. –V.16. – P. 7102-7106.
10. Rzeski W., Matysiak J., Kandefer-Szerszen M. Anticancer, neuroprotective activities and computational studies of 2-amino-1,3,4-thiadiazole based compound // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2007. – V.15. – P. 3201-3207.

Информация об авторах

Офицерова Екатерина Сергеевна – аспирант кафедры Органическая химия ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: OfizerovaES@mail.ru

Алексеева Лилия Николаевна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры органическая химия ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: lilia.ovsyannikova@pharminnotech.com

Шкляренко Артем Александрович – аспирант кафедры Органическая химия ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: tjema@yandex.ru

Яковлев Игорь Павлович – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органическая химия ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: nauka@spcpa.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.276(470.332) 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.8

АНАЛИЗ ПРАКТИКИ САМОЛЕЧЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СРЕДСТВАМИ СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ ГОРОДА СМОЛЕНСКА

© Хайкина Е.В., Жаркова Л.П., Хайкин А.М., Ким Ю.А.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Цель. Изучить особенности самостоятельного применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) среди взрослого населения г. Смоленска.

Методика. Выполнено одномоментное, проспективное исследование, заключавшееся в проведении добровольного и анонимного анкетирования взрослого населения по вопросам самолечения препаратами группы НПВС, соблюдения режима приема, частоты встречаемости нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и факторов, влияющих на выбор лекарственных препаратов этой группы.

Результаты. Опрошено 200 респондентов, среди которых преобладали женщины (68%) в трех возрастных группах: лица моложе 30 лет – 19%, 30-60 лет – 44 % и старше 60 лет – 37%. Средний возраст анкетируемых составил 52,3 года. Наиболее популярными среди используемых для самолечения НПВС оказались парацетамол, метамизол и метамизол-содержащие препараты, ацетилсалициловая кислота, которые составили 43%, 34% и 30% упоминаний. Метамизол занял лидирующие позиции в самолечении болевого синдрома (93% случаев) среди респондентов старше 60 лет. Большинство 88% респондентов начинают самостоятельный НПВС при субфебрильной температуре тела, а более трети (38%) опрошенных используют в качестве жаропонижающего средства нимесулид. Только 6% респондентов отмечали у себя появление НЛР на фоне самолечения НПВС: у 8 человек, наблюдались симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, 4 респондента указали на повышение артериального давления на фоне приема НПВС. Преобладающее большинство участников опроса отдает предпочтение лекарственным формам НПВС для системного применения (59%). При выборе НПВС для самолечения значительную роль играет его стоимость, собственный опыт применения и реклама в СМИ, к совету фармацевта прислушивается лишь 18% респондентов. Инструкцию по применению препарата перед началом приема препарата изучают только 31% анкетируемых.

Заключение. Выявлен недостаточный уровень осведомленности населения в вопросах самостоятельного применения НПВС, заключающийся в выборе потенциально опасных препаратов, несоблюдении режима приема, длительном бесконтрольном применении лекарственных средств.

Ключевые слова: НПВС, самолечение, анкетирование населения, выбор препаратов, безопасность терапии

ANALYSIS OF SELF-MEDICATION WITH NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AMONG POPULATION IN SMOLENSK

Khaikina E.V., Zharkova L.P., Khaikin A.M., Kim Yu.A.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To study self-medication practice of non-steroidal anti-inflammatory drugs among adult population in Smolensk.

Methods. A one-stage, prospective study was performed, which consisted in conducting a voluntary and anonymous survey of the adult population on self-medication with drugs of the NSAID group, adherence to the regimen, the frequency of occurrence of adverse drug reactions (ADR), factors influencing the choice of drugs in this group.

Results. 200 respondents were interviewed, in three age groups: persons under 30 years old – 19%, 30-60 years old – 44% and over 60 years old – 37%. The average age of the respondents was 52.3 years. Among the respondents women predominated (68%), The most popular NSAIDs used for self-treatment were

paracetamol, metamizole and metamizole-containing drugs, acetylsalicylic acid (ASA), which accounted for 43%, 34% and 30% of references. Metamizole took a leading position in self-treatment of pain syndrome (93% of cases) among the respondents over 60 years old. About 88% of the respondents start independent NSAIDs at subfebrile body temperature, and more than a third (38%) of the respondents use nimesulide as an antipyretic agent. Only 6% of the respondents noted the appearance of ADR on the background of self-medication with NSAIDs: 8 people had symptoms from the gastrointestinal tract, 4 respondents indicated an increase in blood pressure while taking NSAIDs. Most of the survey participants prefer medicinal forms of NSAIDs for systemic use (59%). Drug cost, personal experience of use and advertising in the media play a significant role in the choice of NSAIDs. Only 18% of the respondents listen to the pharmacist advice and 31% of the respondents study the instructions for use of the drug before taking the drug.

Conclusion. An insufficient level of awareness of the population in matters of self-medication of NSAIDs was revealed, which consists in the choice of potentially dangerous drugs, non-compliance with the regimen, long-term uncontrolled use of drugs.

Keywords: NSAIDs, self-medication, population questioning, choice of drugs, safety of therapy

Введение

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) занимают одно из наиболее важных мест в клинической практике и являются лидерами по объему аптечных продаж и потребления населением. Ежедневно свыше 30 млн. людей в мире принимают НПВС, причем 40% из них - в возрасте старше 60 лет [1, 3, 5, 7]. По литературным данным только около 9% пациентов применяют аналгетики, назначенные врачом, в то время как 76% взрослых используют безрецептурные обезболивающие средства [7, 10]. Самоназначение и самолечение НПВС является важнейшим фактором, влияющим на безопасность и эффективность их практического применения.

Несмотря на высокую клиническую эффективность, связанную с сочетанием противовоспалительного, обезболивающего и жаропонижающего действия, даже кратковременный прием этих препаратов может приводить к развитию нежелательных лекарственных реакций (НЛР). В Великобритании доля НПВС составляет 5% от всех назначаемых лекарственных препаратов, однако 25% всех НЛР зарегистрировано при приеме именно этой группы лекарственных средств [7]. В США использование НПВС ежегодно приводит к 70 тыс. госпитализаций и 7 тыс. смертельных случаев [8].

В тоже время, по данным ряда исследований, около 30% пациентов, пронимающих НПВС, считают их прием абсолютно безопасным для здоровья, а более 40% используют их с нарушением режима дозирования [10]. Однако ответственное самолечение в том числе и НПВС требует достаточного уровня образованности и осведомленности пациента в вопросах выбора и самостоятельного использования безрецептурных лекарственных средств (ЛС). Необдуманное и бесконтрольное самоназначение НПВС может быть причиной как неэффективности лечения, так и дополнительным фактором риска развития НЛР [1, 3].

Цель исследования**:** изучить особенности самостоятельного использования НПВС среди взрослого населения г. Смоленска.

Методика

Выполнено одномоментное, проспективное исследование, заключавшееся в проведении добровольного и анонимного анкетирования взрослого населения старше 18 лет по вопросам самостоятельного выбора препаратов группы НПВС. Участие в опросе было строго добровольным и анонимным. Каждый из респондентов самостоятельно заполнил специально разработанную анкету после предварительного детального разъяснения правил заполнения. В анкете содержались вопросы, касающиеся социальных данных респондента (пол, возраст, уровень образования), основных аспектов самостоятельного применения препаратов группы НПВС, представлений о возможных НЛР препаратов данной группы, а также частоты их развития у респондентов, степени влияния рекомендаций различных уровней, выполнения инструкции по применению, отношению к рекламе ЛС в средствах массовой информации (СМИ) и влияния стоимости препарата на выбор НПВС.

Информация, содержащаяся в анкетах, вносилась в специально разработанную базу данных. В связи с тем, что на ряд вопросов о выборе и практике использования НПВС для самолечения респонденты давали более двух ответов, расчет частоты упоминания выполнялся с учетом числа всех выбранных респондентами ответов на каждый вопрос. Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы Excel для Windows системы SAS (программный пакет SAS института, США, версия 8.2). Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показателей.

Результаты исследования и их обсуждение

В анкетировании приняли участие 200 жителей г. Смоленска. Большинство 132 (68%) респондентов были женщины, число опрошенных мужчин – 64 человека (32%). Среди опрошенных к младшей возрастной категории (лица моложе 30 лет) отнесены 38 человек (19%), к средней (30-60 лет) – 88 человека (44%) и к старшей (>60 лет) – 74 человека (37%). Средний возраст анкетируемых составил 52,3 года. Среднее общее образование имели 34 респондента (17%) более половины, 103 человека (53%) – среднее специальное образование, 60 (30%) – высшее образование (табл.).

Таблица. Распределение респондентов по возрасту, полу и уровню образования

возраст / пол / образование	менее 30 лет		30-60 лет		более 60 лет	
	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины
среднее общее	3	6	8	4	11	2
среднее специальное	10	10	28	16	27	15
высшее	7	2	22	10	14	5

Основными причинами для самостоятельного применения НПВС, указанные анкетируемыми, явились повышение температуры – 92%, головная боль – 89%, болевой синдром другой локализации – 76%, лечение ОРВИ – 48%, заболевания опорно-двигательного аппарата – 36%, профилактика тромбозов – 24%. В 15% случаев респонденты указали инфекции мочевыводящих путей (ИМП) как показание к применению НПВС. Необходимо отметить, что в целом, участники опроса ориентированы в показаниях к назначению НПВС, однако настораживает факт возможности применения НПВС при ИМП частью респондентов, тогда как в этом случае возможно искажение и «смазывание» симптомов основного заболевания за счет анальгезирующего эффекта препаратов этой группы.

Наиболее популярными среди используемых для самолечения НПВС оказались парацетамол, метамизол и метамизол-содержащие препараты, ацетилсалициловая кислота (АСК), которые составили 43% (85/200 упоминаний), 34% (67/200) и 30% (59/200), соответственно. Реже указывались ибупрофен – 43/200 (22%), нимесулид 34/200 (17%), ацеклофенак – 26/200 (13%) и кетопрофен 20/200 (10%). Другие НПВС (индометацин, деклофенак, мелоксикам, напроксен, кеторолак) были отмечены менее чем в 10% случаев.

В качестве НПВС, самостоятельно применяемых пациентами для лечения болевого синдрома различной локализации, наиболее часто указывались метамизол, ибупрофен и парацетамол, которые составили 43,7% (185/423), 33,6% (142/423) и 30,3% (128/423) всех упоминаний. Реже респонденты выбирали АСК 59/423 (13,9%), нимесулид 53/423 (12,5%) и диклофенак 47/423 (11,1%) (рис 1). Респонденты старше 60 лет наиболее часто самостоятельно принимают метамизол-содержащие препараты и парацетамол – 93% и 83% упоминаний соответственно, реже назывались АСК – 58% и нимесулид – 53%.

Согласно результатам проведенного нами исследования, в настоящее время наибольшим спросом из препаратов группы НПВС пользуются парацетамол, метамизол, ибупрофен и ацетилсалициловая кислота. Парацетамол, ацетилсалициловая кислота и ибупрофен, включенные в перечень основных лекарственных средств ВОЗ (Essential Drug List. WHO, 1999), могут быть приобретены пациентом без рецепта врача во всем мире. Метамизол способен вызывать развитие тяжелых гематотоксических реакций (агранулоцитоз и апластическая анемия), которые могут привести к летальному исходу [4, 5]. В ряде стран Евросоюза, а также в США, Японии, Великобритании, Австралии его применение запрещено еще в середине 70-х годов [4, 5, 8]. В России метамизол включен в Список лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению приложением к Приказу МИНЗДРАВА СССР № 155 от 28.02.72, и по-прежнему остается одним из самых популярных НПВС в нашей стране в амбулаторной практике [2, 5].

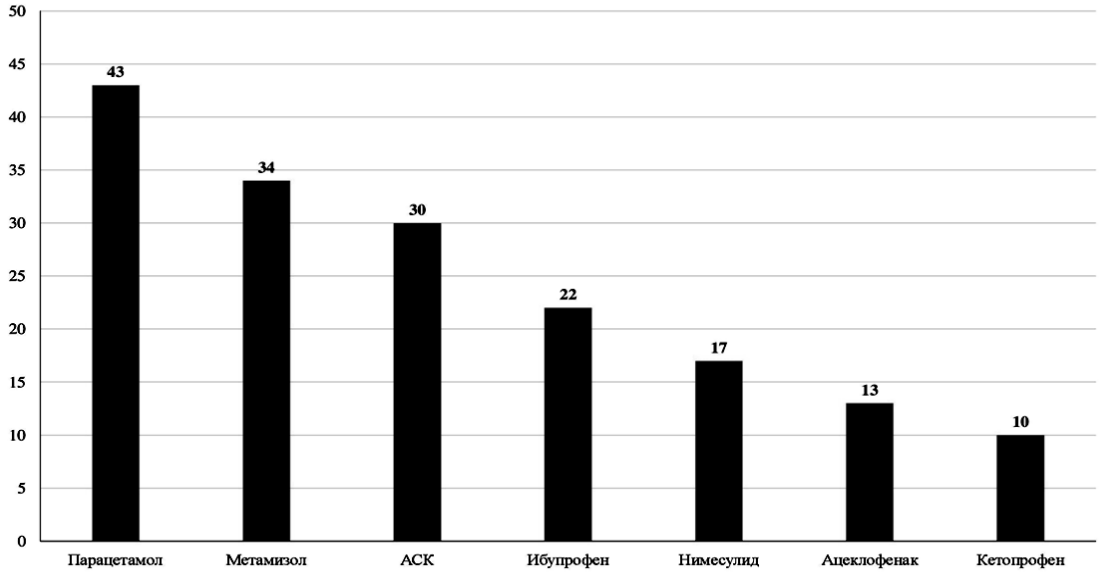


Рис.1 Лекарственные препараты группы НПВС, используемые для самолечения (%)

Метамизол в качестве препарата выбора для лечения болевого синдрома среди респондентов старше 60 лет значительно превосходит рекомендуемый для безрецептурного отпуска в аптеках ибупрофен (22% упоминаний у пациентов этой группы), а широко применяемая этой возрастной группой АСК обладает высоким потенциалом гастротоксичности [2, 5].

Большинство опрошенных – 176 человек (88%) считают, что необходимо начинать прием НПВС в качестве жаропонижающего средства при температуре тела 37,5 – 38^{o}C, в то время как по данным литературы лекарственная терапия необходима только при фебрильных цифрах (>38,0^{o}C) температуры тела [4, 5].

Наиболее часто (94% случаев) в качестве жаропонижающих НПВС респонденты применяют парацетамол, АСК и ибупрофен. Однако, по мнению 75/200 (38%) опрошенных в качестве эффективного жаропонижающего средства возможно также и использование нимесулида.

Наиболее безопасными и эффективными жаропонижающими средствами в настоящее время признаны парацетамол, ибупрофен и средние дозы АСК [5, 8]. Практически все респонденты указали именно эти препараты. В настоящее время из показаний к применению нимесулида исключена лихорадка, несмотря на его мощный жаропонижающий эффект, прежде всего из-за высокой потенциальной гепатотоксичности этого препарата [6].

В качестве НЛР, характерных для НПВС, респонденты отметили гастротоксичность – 84,9%, аллергические реакции – 52,8%, гематотоксичность – 47,6% и нарушение функции печени –35,8%, повышение артериального давления – 15% упоминаний. Причем, только 12 (6%) респондентов отмечали у себя появление НЛР на фоне самолечения НПВС. Чаще всего, у 8 человек, наблюдались симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота и боли в животе), 4 респондента указали на повышение АД на фоне приема НПВС. Участники опроса, указавшие появление НЛР, относились к старшей возрастной группе.

Большинство респондентов осведомлены о возможной гастротоксичности препаратов группы НПВС, а 10% участников старше 60 лет отмечали появление подобных симптомов на фоне приема этих препаратов. Однако однозначно оценить наличие причинно-следственной связи этих жалоб с применением НПВС не представляется возможным. Второй по частоте НЛР на фоне приема НПВС респонденты указали аллергические реакции, характерные в основном для АСК [5]. Более половины опрошенных указали возможное неблагоприятное влияние на кроветворение препаратов этой группы, хотя гематотоксичность характерна в основном для метамизола, занимающего лидирующую позицию среди препаратов, выбираемых респондентами для самолечения. Обращает на себя внимание информированность части участников опроса о возможном повышении АД на фоне приема НПВС [5, 9] и появление этой НЛР у 5% респондентов старшей возрастной группы.

В большинстве случаев (72%) длительность лечения НПВС при самостоятельном их назначении составила менее 5 дней, однако 18% опрошенных при необходимости могут продолжить терапию препаратами этой группы до 10 дней, а 10% респондентов указали возможную длительность самолечения НПВС более 10 дней. Принцип «ответственного самолечения» предполагает самостоятельный прием ЛС непродолжительный период времени для облегчения симптомов нетяжелого течения заболевания в соответствии с инструкцией по применению [1, 2, 3]. При бесконтрольном применении НПВС более 10 дней значительно возрастает, как риск развития НЛР, так и частота неблагоприятных лекарственных взаимодействий с препаратами других групп, в частности антигипертензивными средствами [9].

Наиболее часто самостоятельно назначаемой лекарственной формой НПВС среди анкетируемых являются таблетки и капсулы (59% упоминаний), инъекционные формы используют в 39% случаев, а гели и мази, содержащие НПВС, в 24%. Предпочтение респондентами лекарственных форм для системного применения может способствовать повышению частоты НЛР, а широкое самостоятельное использование растворов ЛС для парентерального введения в амбулаторной практике опасно развитием постинъекционных осложнений.

Среди факторов, в наибольшей степени влияющих на выбор препарата для самолечения, 63% анкетируемых указали стоимость лекарственного средства, на собственный опыт применения опираются 46% респондентов, советы родственников и знакомых учитывают 21%, и лишь 18% участников опроса выбирают препарат по совету фармацевта в аптеке. Реклама в СМИ данной группы препаратов влияет на выбор у 28% опрошенных, 15% респондентов получает информацию о возможном самостоятельном применении НПВС через Интернет (рис. 2). В то же время, инструкцию по применению лекарственного средства перед началом приема НПВС изучают только одна треть (31%) респондентов. Ориентированность на рекламу в СМИ, советы родственников и знакомых, информацию сети Интернет может не только снизить эффективность самолечения НПВС, но и неблагоприятно повлиять на безопасность такой терапии.

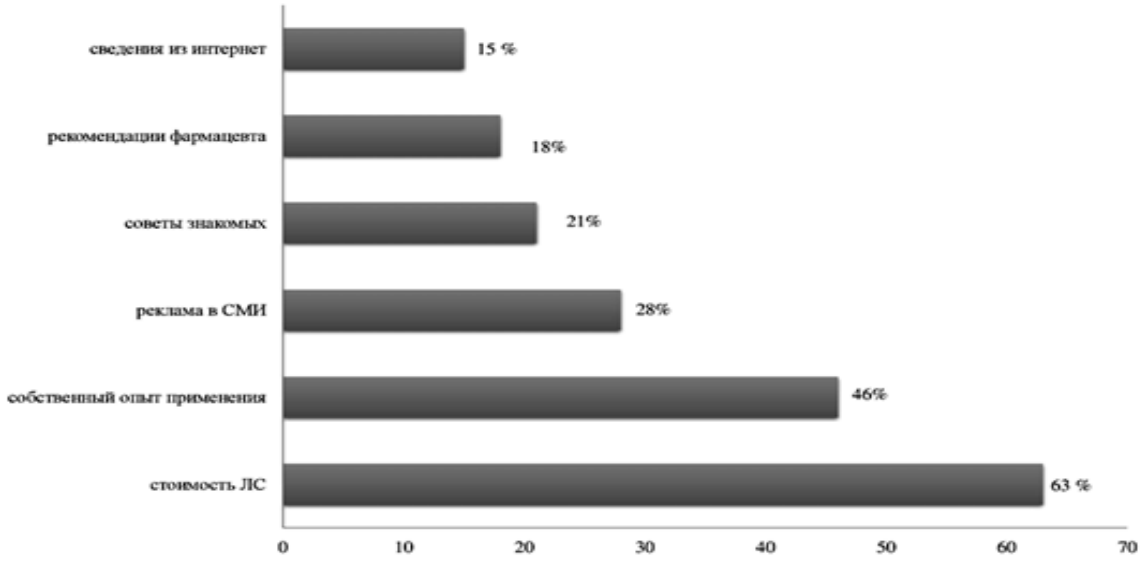


Рис. 2 Источники информации, влияющие на выбор НПВС (%)

Настораживает тот факт, что при покупке НПВС в аптеке только 18% респондентов опираются на рекомендацию провизора или фармацевта – специалиста, призванного помогать пациенту в осуществлении осознанного выбора ЛС для самолечения в конкретной клинической ситуации. Крайне важным является обязательное информирование населения о необходимости внимательного и вдумчивого ознакомления с инструкцией по применению препарата, особенно при его выборе для самолечения.

Заключение

НПВС относятся к широко применяемым населением лекарственным препаратам, чему способствует высокая эффективность их действия, распространенность нозологий, являющихся

показанием к их применению, и возможность безрецептурного отпуска, что, однако, не делает эти препараты более безопасными. Самолечение НПВС может быть связано, как с неправильным применением безрецептурных ЛС, так и необдуманным выбором препаратов без предшествующей консультации со специалистом.

Проведенное нами исследование продемонстрировало недостаточный уровень осведомленности населения в вопросах самостоятельного применения НПВС. Ошибки в выборе ЛС, несоблюдение режима приема чреваты развитием серьезных осложнений такой терапии. Формирование навыков ответственного самолечения у населения, в том числе при выборе НПВС, внимательного анализа большого объема доступной пациентам информации представляется крайне важной задачей современной системы здравоохранения.

Литература (references)

1. Андреева И.В. Самолечение – terra incognita лекарственной терапии // Клиническая фармакология и терапия. – 2007. – №16(1). – С. 39-43. [Andreeva I.V. *Klinicheskaja farmakologija i terapija.* Clinical pharmacology and therapy. – 2007. – N16(1). – C. 39-43. (in Russian)]
2. Вельц Н.Ю., Букатина Т.М., Журавлева Е.О., и др. К вопросу о безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2018. – Т.6, №3. – С.123-129. [Vel'c N.Ju., Bukatina T.M., Zhuravleva E.O., i dr. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii.* Safety and Risk of Pharmacotherapy. – 2018. – V.6, N3. – S.123-129. (in Russian)]
3. Жаркова Л.П., Андреева И.В., Пасечник Е.С., Козлов С.Н. Практика самолечения в городах России: результаты многоцентрового описательного исследования “ФарСаР” // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – №25(2). – С. 13-19. [Zharkova L.P., Andreeva I.V., Pasechnik E.S., Kozlov S.N. *Klinicheskaja farmakologija i terapija*. Clinical pharmacology and therapy – 2016. – N25(2). – C. 13-19. (in Russian)]
4. Каратеев А.Е. Ошибки и проблемы при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов // Русский медицинский журнал. – 2008. – №10 – С. 650. [Karateev AE. *Russkij medicinskij zhurnal.* Russian medical journal. – 2008. – N10 – S. 650. (in Russian)]
5. Козлов С.Н., Жаркова Л.П. Нестероидные противоспалительные средства – Смоленск: ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский униерситет», 2020 – 96 с. [Kozlov S.N., Zharkova L.P. *Nesteroidnye protivospalitel'nye sredstva* Nonsteroidal anti-inflamatory drugs– Smolensk: FGBOU VO «Smolensk state medical university», 2020 – 96 p. (in Russian)]
6. Abenavoli L., Libri E., Bosco D., Gallo D., Luzza F. Drug-induced liver injury // Recenti progressi in medicina. – 2012 Feb. – N103(2). – P. 79-84.
7. Blenkinsopp A., Bradley C. Over the counter drugs. Patients, society and the increase in self-medication. // British Medical Journal. – 1996. – N312. – P. 629-32.
8. Paulose-Ram R.P., Hirsch R., Dillon C. et al. Prescription and non-prescription analgesic use among the US adult population: results from the third National and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // Pharmacoepidemiology and Drug Safety. – 2003. – N12. – P. 315-26.
9. Snowden S, Nelson R. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in hypertensive patients // Cardiology Review. – July-August 2011. – N19(4). – P. 184-91.
10. Wilcox C, Cryer B, Triadafilopoulos G. Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: focus on non-steroidal anti-inflammatory drugs // Journal of Rheumatology. – 2005. – N32(11). – P. 2218-2224.

Информация об авторах

Хайкина Елена Витальевна – кандидат технических наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: lll190965@yandex.ru

Жаркова Людмила Павловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.danandr@yandex.ru

Хайкин Александр Михайлович – врач-терапевт научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.danandr@yandex.ru

Ким Юлия Александровна – ординатор кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.danandr@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ОБЗОРЫ

УДК 577.161.1:612.015.6]:616.37 14.03.03 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.9

РЕТИНОИДЫ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ЗВЕЗДЧАТЫХ КЛЕТОК В УСЛОВИЯХ ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© Можейко Л.А.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230009, ул. Горького, 80

Резюме

Цель. Проанализировать современные научные сведения о содержании ретиноидов в панкреатических звездчатых клетках и их роли в условиях физиологии и патологии поджелудочной железы.

Методика. Собраны и изучены данные литературы отечественных и зарубежных авторов по этой тематике.

Результаты. Ретиноиды в поджелудочной железе сосредоточены преимущественно в жировых включениях звездчатых клеток. Их наличие является основным маркером для определения фенотипа звездчатых клеток. Покоящийся фенотип звездчатых клеток отличается максимальным содержанием ретиноидов. Установлено, что в эмбриональном периоде они необходимы для поддержания нормального развития поджелудочной железы как на ранней стадии органогенеза, та и на более поздней стадии клеточной дифференцировки. Во взрослом организме ретиноиды обеспечивают регуляцию процессов экзокринной секреции органа и синтеза внеклеточного матрикса. Под воздействием активирующих факторов происходит потеря ретиноидсодержащих липидных капель звездчатых клеток и усиление фиброгенетической функции.

Заключение. В физиологических условиях ретиноиды звездчатых клеток участвуют в регуляции процессов эмбрионального развития поджелудочной железы, поддержании нормальной структуры и функции, а также тканевой регенерации экзокринной паренхимы. Потеря ретиноидов и трансформация звездчатых клеток в миофибробластоподобный фенотип сопровождается развитием патологических изменений органа.

Ключевые слова: поджелудочная железа, ретиноиды, звездчатые клетки

RETINOIDS OF PANCREATIC STELLATE CELLS IN THE CONDITIONS OF PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF THE PANCREAS

Mozheiko L.A.

Grodno State Medical University, 80, Gor'kogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus

Abstract

Objective. The aim is to analyze modern scientific information about the content of retinoids in pancreatic stellate cells and their role in the conditions of physiology and pathology of the pancreas.

Methods. The literature data of domestic and foreign authors on this topic has been collected and studied.

Results. The retinoids in the pancreas are concentrated mainly in the fatty inclusions of stellate cells. Their presence is the main marker for determining the phenotype of stellate cells. The quiescent phenotype of stellate cells differs in the maximum content of retinoids. It was found that in the embryonic period, they are necessary to maintain normal development of the pancreas, both at the early stage of organogenesis and at a later stage of cell differentiation. In the adult body, retinoids regulate the processes of exocrine secretion of the organ and synthesis of the exracellular matrix. Under the influence of activating factors, there is a loss of retinoid-containing lipid droplets of stellate cells and an increase of fibrogenetic function.

Conclusions. Under physiological conditions, stellate cell retinoids are involved in the regulation of pancreatic embryonic development, maintaining normal structure and function, as well as tissue

regeneration of exocrine parenchyma. The loss of retinoids and the transformation of stellate cells into a myofibroblast-like phenotype is accompanied by the development of pathological changes in the organ.

Keywords: pancreas, retinoids, stellate cells

Введение

Количество исследований, посвященных изучению звездчатых клеток поджелудочной железы в последнее время стремительно нарастает [15, 21]. Это связано с их уникальными особенностями, в том числе способностью накапливать ретинол (витамин А) в цитоплазматических жировых включениях, благодаря которым звездчатые клетки играют значительную роль в регуляции процессов развития, структурной организации, секреции и регенерации органа [12, 16]. Особенно актуальны работы по изучению патогенетических механизмов влияния соединений ретинола на развитие заболеваний поджелудочной железы [5, 29].

Цель обзора: проанализировать современные научные сведения о содержании ретиноидов в панкреатических звездчатых клетках и их роли в условиях физиологии и патологии поджелудочной железы.

Общая характеристика ретиноидов

Ретиноиды – биологические формы химически родственных ретинолу соединений, а также его синтетические производные, т.е. структурные аналоги витамина А. В организм человека большая часть ретиноидов поступает с продуктами животного происхождения, в которых они в виду нестабильности чистого ретинола находятся в основном в виде его сложных эфиров. С растительной пищей поступают провитамин А – каротиноиды, трансформирующиеся в ретинол [12]. Наибольшей биологической активностью среди них обладает β-каротин, из которого образуется две молекулы ретинола [31]. Усвоение витамина А из продуктов питания в организме человека происходит с помощью специальных гидролаз поджелудочной железы и слизистой оболочки тонкой кишки. Попадая в кровь, он связывается со специальными белками. При поступлении в ткани и использовании витамина А, белки отщепляются. Известно, что ретиноиды жизненно необходимы для поддержания тканевого гомеостаза, контролируя нормальную клеточную пролиферацию, рост, дифференцировку, апоптоз и другие функции [22, 35]. Следует понимать, что метаболизм ретиноидов является высокоспециализированным процессом, вовлекающим ряд различных химических разновидностей (ретиниловые эфиры, ретинол, ретинальдегид, ретиноевая кислота), имеющих различную биологическую активность. Метаболиты ретинола склонны к цис-трансизомеризации. Полностью транс-ретиноевая кислота (ATRA – all trans-rectinoic acid) и 9 цис-ретиноевая кислота (9 cisRA – 9cis-retinoic acid) – ключевые природные регуляторные ретиноиды, действующие на специфические рецепторные белки в клеточных ядрах. Они служат лигандами для ядерных рецепторов ретиноевой кислоты α, β и γ (RAR α, β и γ) и ретиноевых х рецепторов (RXRa, β и γ). Эти рецепторы принадлежат к суперсемейству стероид/тиреоид/ретиноидных ядерных гормональных рецепторов [14, 17]. Лиганд-рецепторные комплексы связываются с участками ДНК и вызывают супрессию генов, регулируя таким образом синтез белков, ферментов или компонентов тканей, проявляя свое действие как в эмбриогенезе, так и в морфогенезе [10]. Недавно появилось сообщение, что ретиноевая кислота может оказывать также прямое регулирующее воздействие на клетки, действуя не через геном [4].

Избыток витамина А депонируется преимущественно в печени. Запасы его в печени составляют, согласно данным различных авторов, от 50 до 80% всех ретиноидов [11]. В меньших количествах он обнаружен в других органах, в том числе поджелудочной железе. И в печени, и в поджелудочной железе витамин А сосредоточен в липидных каплях звездчатых клеток в виде эфира пальмитиновой кислоты. Интересно, что, хотя впервые звездчатые клетки печени были открыты Карлом Вильгельмом ванн Купфером в 1876 г., они не привлекли особого внимания исследователей почти столетие, пока в 1971 г. Kenjiro Wake, используя несколько методик окраски и электронную микроскопию, подробно не описал их как витамин А-депонирующие звездчатые клетки.

Морфофункциональная характеристика панкреатических звездчатых клеток

В поджелудочной железе звездчатые клетки обнаружены в 1980-х гг. [36], а в 1998 г. независимыми исследовательскими группами были разработаны два разных метода для их изучения in vitro. При этом в одной из лабораторий (M. Apte с коллегами) использовали метод

однократного градиента на содержание витамина А в цитоплазматических липидных каплях [7], в то время как в другой лаборатории (M. Bachem с коллегами) использовали метод выращивания звездчатых клеток из блоков фиброзной ткани [9]. Это было прорывом, обеспечивающим возможность изучения биологии панкреатических звездчатых клеток как в норме, так и в патологических условиях. Поскольку при любом методе трудно гарантировать абсолютную чистоту получения популяции панкреатических звездчатых клеток, предложено несколько селективных маркеров для оценки их чистоты. Кроме того, с помощью маркеров можно определять состояние активности звездчатых клеток.

Самым надежным маркером покоящихся звездчатых клеток является наличие витамина А в цитоплазматических жировых каплях. Флюоресцентная и электронная микроскопия позволяет легко идентифицировать звездчатые клетки по по голубо-зеленой аутофлюоресценции ретиноидов при длине волны от 328 до 350 nm [29]. Экспрессия глиального фибрилярного белка (GFAP) также служит избирательным признаком звездчатых клеток. Наряду с присутствием витамин А-содержащих липидных капель, этот маркер является наиболее используемым и надежным для мониторинга панкреатических звездчатых клеток. Вместе с экспрессией десмина, нестина и виментина указанные маркеры позволяют отличить панкреатические звездчатые клетки от фибробластов [13]. Покоящийся фенотип панкреатических звездчатых клеток составляет 4-7% от количества всех паренхиматозных клеток здоровой поджелудочной железы [5]. В экзокринной части органа звездчатые клетки имеют небольшие размеры, центрально расположенное ядро и длинные цитоплазматические отростки, окружающие базальную часть соседних ацинарных клеток. Установлено, что в физиологических условиях покоящиеся звездчатые клетки обладают способностью к пролиферации, миграции, синтезу и секреции белков внеклеточного матрикса соединительной ткани в той мере, которая необходима для поддержания нормальной структурной организации и функционирования органа [2, 15].

В патологиских условиях резидентные звездчатые клетки активируются. При этом они теряют свои внутриклеточные ретиноиды (витамин А) и начинают экспрессировать α-гладкомышечный актин (α-SMA), который считается маркером их транс-дифференцировки в миофибробластоподобный клеточный фенотип. В активированных звездчатых клетках функции пролиферации, миграции и секреции внеклеточного матрикса значительно возрастают. Особое внимание многочисленных групп исследователей по всему миру привлекла выявленная способность звездчатых клеток к чрезмерной стромальной реакции при двух основных заболеваниях поджелудочной железы – хроническом панкреатите и раке [5, 15, 21]. Ряд экспериментальных и клинических данных свидетельствует о патогенетической связи между потерей ретиноидов в звездчатых клетках и прогрессированием этих заболеваний [3, 28].

Влияние ретиноидов на эмбриональное развитие поджелудочной железы

Механизмы влияния ретиноидов интенсивно изучаются. Установлено, что способность клеток аккумулировать и метабилизировать ретиноиды имеет значение уже в эмбриональном развитии поджелудочной железы [12]. Ретиноиды вовлекаются в обе стадии развития органа: раннюю стадию органогенеза и более позднюю стадию дифференцировки клеток. В течение ранних дней эмбриогенеза они могут служить в качестве руководящего или разрешающего сигнала развития [19]. Влияние полностью транс-ретиноевой кислоты опосредуется через активацию ключевых генов преимущественно с помощью ядерных рецепторов RARs и RXRs. [19, 34]. Слабые или чрезмерные сигналы могут вызвать широкий спектр эмбриологических дефектов. Экспериментально на моделях разных животных показано, что ретиноевая кислота требуется для поддержания нормального процесса тканевой дифференцировки и любой блок сигналов ретиноевой кислоты вызывает его нарушение [19, 34]. Установлено, что она синтезируется в мезодерме.

Синтез и деградация ретиноевой кислоты является комплексным процессом, вовлекающим много специфических белков и ферментов [12]. В мезодерме эмбриональной поджелудочной железы мышей экспрессированы два основных фермента. Один из них – ретинол дегидрогеназа 10 (Rdh10), совершенно необходим для раннего эмбриогенеза и играет решающую роль на первом этапе синтеза эмбриональной ретиноевой кислоты, катализируя конверсию ретинола в ретинальдегид [33]. Другой фермент – альдегиддегидрогеназа (Aldh1a2), ответственен за второй этап синтеза ретиноевой кислоты – конверсии ретинальдегида в ретиноевую кислоту [30]. Из мезодермы ретиноевая кислота проникает в энтодерму, где способствует ранней дифференцировке клеток энтодермального слоя в панкреатические прогениторные клетки. С помощью маркеров показано, что в эмбриогенезе фермент Aldh2, требуемый для синтеза ретиноевой кислоты, экспрессируют мезенхимные, мезотелиальные и звездчатые клетки, вследствие чего предполагается, что часть звездчатых клеток, депонирующих ретиноиды, образуется из

целомического эпителия. Эти данные подчеркивают особое значение звездчатых клеток в развитии поджелудочной железы. Эпителиально-мезенхимные взаимодействия через сигнальные механизмы ретиноевой кислоты индуцируют дифференцировку протоковых и эндокринных клеток. На поздней стадии развития поджелудочной железы влияние ретиноевой кислоты выражается в стимулирующем эффекте на дальнейшую дифференцировку экзокринных и эндокринных клеток, а также апоптоз ацинарных клеток [23, 35]. Установлено, что для поддержания функции и пролиферации фетальных панкреатических звездчатых клеток необходимо взаимодействие интегрина β1 и коллагена. Коллаген I типа в культуре фетальных панкреатических звездчатых клеток человека стимулирует их пролиферацию, а блокада интегрина β уменьшает адгезию, миграцию и пролиферацию [18].

Роль ретиноидов в регуляции функций панкреатических звездчатых клеток

В поджелудочной железе взрослого организма ретиноиды преобладают в виде пальмитат ретиниловых жировых капель в цитоплазме покоящихся звездчатых клеток, которые являются их депо. Считается, что в условиях физиологии ретиноиды способствуют поддержанию покоящегося, неактивного состояния звездчатых клеток и участвуют в синтезе внеклеточного матрикса, регуляции экзокринной функции и регенерации поджелудочной железы [24]. Под воздействием активирующих факторов панкреатические звездчатые клетки быстро теряют витамин А-содержащие липидные капли, превращаясь в миофибробластоподобный фенотип, и экспрессируют α-гладкомышечный актин и другие маркеры активации [6, 29]. Активированные звездчатые клетки синтезируют избыток белков экстрацеллюлярного матрикса (преимущественно – коллагена I типа), что приводит к панкреатическому фиброзу и его последствиям [6, 29].

Хотя потеря ретиноидных запасов определенно связана с активацией клеток и последующим развитием патологических процессов в поджелудочной железе, механизмы клеточной трансформации остаются полностью не выясненными и продолжают изучаться в ряде лабораторий мира. R. Jaster с коллегами установил, что in vitro в культуре звездчатых панкреатических клеток ATRA замедляет пролиферацию клеток и уменьшает синтез коллагена по сравнению с контрольными животными [24]. Отмечается зависимость эффекта от концентрации ATRA, которая употреблялась в дозе от 0,1 до 10 μМоль. В фундаментальном исследовании J.A. McCarroll с коллегами изучил влияние как самого ретинола, так и обоих его метаболитов – полностью транс-ретиноевой кислоты и 9-цис ретиноевой кислоты на инкубированные звездчатые клетки крыс. Показано, что инкубация с ретинолом или его метаболитами значительно уменьшала пролиферацию изолированных панкреатических звездчатых клеток. Это подтверждалось как количественным уменьшением клеток, так и снижением включений тимидина в клеточную ДНК [28]. Считается, что этот ретиноид-зависимый эффект опосредуется через митоген-активирующий белкового-киназный (MAPK) путь. Причем значительно уменьшается активация всех трех классов MAPKs в панкреатических звездчатых клетках: внеклеточных сигнально-регулируемых киназ (ERK1/2), киназы P38 и junN-терминальной киназы (JNK). ERK 1/2 путь опосредует пролиферацию звездчатых клеток, увеличивая активность ядерного транскрипционного фактора – активатора белка (AP-1). Путь киназы p38 играет самую большую роль в опосредованиии-SMA экспрессии активированной культуры [27]. Кроме того, киназа p38 и JNK участвуют в регуляциии синтеза белков экстрацеллюлярного матрикса. В работе J.A. McCarroll и коллег представлены доказательства того, что звездчатые клетки обладают способностью конвертировать ретинол в его активные метаболиты [28]. Они экспрессируют фермент ретинол дегидрогеназу 2, который необходим для конверсии внутриклеточного ретинола в ретиноевую кислоту. Данные авторов подтверждают наличие в звездчатых клетках сигнального пути ретиноевой кислоты. Идентифицирована мРНК для RARs и RXRs в этих клетках и найдено, что экспрессия RARs и RXRs белков индуцирована их лигандами – ATRA и 9-RA. Механизмы MARK инактивации витамина А еще не определены. Установлено, что изолированные панкреатические клетки, инкубированные с ретинолом в течение 5 дней, показали значительное уменьшение экспрессии aSMA и фибронектина по сравнению с контролем [28].

Добавление ретинола предупреждало этанол-индуцируемую активацию и aSMA экспрессию изолированных звездчатых клеток крыс. В опытах in vivo на крысах с хроническим алкогольным панкреатитом и последующей дистальной резекцией поджелудочной железы показано, что комплексная терапия витаминами А и Е способствовала снижению фиброзного поражения органа в послеоперационном периоде [3]. Эти результаты убеждают, что витамин А, благодаря способности угнетать активацию панкреатических звездчатых клеток и соответственно уменьшать синтез ими экстрацеллюлярного матрикса, может быть использован как потенциальное антифибротическое средство при хронических панкреатитах.

Роль ретиноидов в процессе регенерации поджелудочной железы

Профиль генов, экспрессируемых звездчатыми клетками поджелудочной железы, очень схож с таковым звездчатых клеток печени, и ответственен не только за синтез компонентов внеклеточного матрикса и процессов фиброгенеза, но также цитокинов и ростовых факторов, участвующих в регенерации органов [1]. Под влиянием различных агентов, действующих как паракринным, так и аутокринным путем, панкреатические звездчатые клетки активируются и теряют витамин А-содержащие жировые включения. Ретиноевая кислота, высвобождаясь из клеток, может иметь прямой митогенный эффект через RXRa-рецептор, способствующий тканевой регенерации, как показано в клетках печени [14].

Роль ретиноевой кислоты для процессов регенерации поджелулодной железы изучалось недавно в экспериментах на взрослых мышах с удалением гена WT1, который кодирует транскрипционный фактор, контролирующий экспрессию фермента Aldh2, необходимого для синтеза ретиноевой кислоты [8]. В результате этого воздействия наблюдалось серьезное повреждение экзокринной паренхимы поджелудочной железы с дезорганизацией ацинарной архитектуры и накоплением асцитического транссудата.

Несмотря на обширное повреждение, панкреатические звездчатые клетки не активировались. Авторы наблюдали, что фармакологическая индукция панкреатита у нормальных мышей вызывала экспрессию WT1 в звездчатых клетках de novo, сопровождаемую их активацией. Если панкреатит вызывали у мышей после удаления WT1, звездчатые клетки экспрессировали WT1 de novo, активировались, приводя к частичному восстановлению ацинарной структуры и популяции покоящихся панкреатических звездчатых клеток после выздоровления мышей. Авторы полагают, что WT1 через ось альдегиддегидрогеназа2/ретиноевая кислота моделируют рестабилизацию части популяции панкреатических звездчатых клеток и восстановление поджелудочной железы. Для стабильности и восстановления поджелудочной железы необходимы покоящиеся звездчатые клетки, где витамин А является, по-видимому, одним из естественных факторов, который защищает геном и препятствует изменению фенотипа.

Результаты экспериментальных наблюдений свидетельствуют, что панкреатические звездчатые клетки, как и печеночные, играют существенную роль в регенерации органа и проявляют широкий регенераторный потенциал. In vitro установлено, что пролиферация ацинарных клеток увеличивается при культивировании с активированными звездчатыми клетками. Интересно, что этот эффект зависит от продукции экстрацеллюлярного матрикса. Угнетение синтеза коллагена звездчатыми клетками блокирует этот митогенный эффект [32].

Участие звездчатых клеток и ретиноевой кислоты в процессах восстановления экзокринной ткани поджелудочной железы показано также в условиях различных экспериментальных моделей. Так, на модели «истощения-пресыщения медью» на фоне прогрессирующего разрушения ацинарной части железы выявлялась динамика увеличения количества десмин-позитивных клеток, локализующихся преимущественно в участках вновь формирующихся ацинусов, что, по мнению авторов, является отражением участия этого типа клеток в процессах восстановления ткани поджелудочной железы в данной экспериментальной модели [1]. Установлено, что под влиянием цитокинов в изолированных панкреатических звездчатых клетках может индуцироваться экспрессия маркеров гепатоцитов.

Трансплантация культивированных активированных панкреатических звездчатых клеток крысам после частичной гепатэктомии на фоне введения 2-ацетаминофлуорена показала их дифференцировку в гепатоциты и (или) холангиоциты [25]. Не исключается возможность наличия в поджелудочной железе региональных стволовых клеток с универсальными свойствами, из которых могут развиваться как клетки поджелудочной железы, так и печени [25, 26]. Для доказательства прогениторной роли отдельных клеточных линий звездчатых клеток необходимы дополнительные исследования по экспрессии ими маркеров, специфичных для стволовых клеток, и возможности трансдифференцировки в ацинарные клетки или другой клеточный тип в физиологических условиях. Убедительных сведений по этому вопросу пока нет.

Активно обсуждается перспектива использования уникальных свойств звездчатых клеток в клеточной терапии. Преклинические исследования на модели экспериментальных животных продемонстрировали, что совместная трансплантация гепатических звездчатых клеток с гепатоцитами человека улучшает приживление гепатоцитов [20].

Заключение

Таким образом, анализ научных литературных сведений показал, что благодаря содержанию ретиноидов панкреатические звездчатые клетки проявляют уникальные свойства, участвуя в развитии, гомеостазе и регенерации экзокринной паренхимы поджелудочной железы. Потеря ретиноидов при активации звездчатых клеток сопровождается трансформацией фенотипа и усилением фиброгенеза, пролиферации, миграции и других функций звездчатых клеток, способствующих развитию заболеваний поджелудочной железы. Механизмы аккумуляции, метаболизма и освобождения ретиноидов, а также активации звездчатых клеток и обратной трансформации в покоящийся фенотип еще требуют уточнения.

Литература (references)

1. Абдулхакова А.Р., Галявиева А.Р., Абдулхаков С.Р. и др. Роль звездчатых клеток поджелудочной железы в регенерации органа на фоне медь-дефицитной диеты у крыс // Гены и клетки. – 2014. – Т.9, №3. – С. 41-44. [Abdulhakova A.R., Galyavieva A.R., Abdulhakov S.R. et al. *Geny i kletki.* Genes et cells. – 2014. – V.9, N3. – P. 41-44. (in Russian)]
2. Можейко Л.А. Панкреатические звездчатые клетки: структура и функция. Часть 1. Морфофункциональная характеристика панкреатических звездчатых клеток в физиологических условиях // Гепатология и гастроэнтерология. – 2018. – Т.2. – №1. – С. 21-25. [Mozheyko, L.A. *Gepatologiya i gastroenterologiya*. Hepatology and Gastroenterology – 2018. – V.2, N1. – P. 21-25. (in Russian)]
3. Ничитайло М.Е., Кравченко Д.А., Медвецкий Е.Б. и др. Ингибирование активированных панкреатических звездчатых клеток (витаминами А и Е) для предупреждения фиброза поджелудочной железы в модели хронического алкогольного панкреатита // Морфологія. – 2012. – Т.6, №2. – С. 34-41. [Nichitailo M.E., Kravchenko D.A., Medvetskii E.B. et al. *Morfologiya.* Morphology. – 2012. – V.6, N2. – P. 34-41. (in Russian)]
4. Al Tanoury Z., Piskunov A., Rochette-Egly C. Vitamin A and retinoid signaling: genomic and nongenomic effects // Journal of Lipid Researsh. – 2013. – V.54. – P. 1761-1775.
5. Apte M., Pirola R.C., Wilson J.S. Pancreatic stellate cell: physiologic role, role in fibrosis and cancer // Current Opinion in Gastroenterology. – 2015. – V.31, N5. – P. 416-423.
6. Apte M.V., Wilson J.S. Dangerous liaisons: pancreatic stellate cells and pancreatic cancer cells // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2012. – V.27, Suppl 2. – P. 69-74.
7. Apte M.V., Haber P.S., Applegate T.L. et al. Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture // Gut. – 1998. – V.43. – P. 128-133.
8. Ariza L., Rojas A., Muñoz-Chápuli R. The Wilms' tumor suppressor gene regulates pancreashomeostasis and repair // PLoS Genetics. – 2019. – V.15, e1007971.
9. Bachem M.G., Schneider E., Groß H., et al. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans // Gastroenterology. – 1998. – V.115, N2. – P. 421-432.
10. Balmer J.E., Blomhoff R. Gene expression regulation by retinoic acid // Journal of Lipid Research. – 2002. – V. 43. – P.1773-808.
11. Blaner W.S., O'Byrne S.M., Wongsiriroj N. et al. Hepatic stellate cell lipid droplets: A specialized lipid droplet for retinoid storage // Journal Biochimica at Biophysica Acta. – 2009. – V.1791. – P. 467-473.
12. Brun P.J., Wongsiriroj N., Blaner W.S. Retinoids in the pancreas // HepatoBiliary Surgery and Nutrition. – 2016. – V.5. – P. 1-14.
13. Buchholz M., Kestler H.A., Holzmann K. et al. Transcriptome analysis of human hepatic and pancreatic stellate cells: Organ-specific variations of a common transcriptional phenoltype // Journal of Molecular Medicine. – 2005. – V.83. – P. 795-805.
14. Bushue N., Wan Y.Y. Retinoic Acid-mediated Nuclear Receptor Activation and Hepatocyte Proliferation // Journal of Experimental and Clinical Medicine. – 2009. – V.1. – P. 23-30.
15. Bynigeri R.R., Jakkampudi A., Jangala R. Pancreatic stellate cell: Pandora's box for pancreatic disease biology // World Journal of Gastroenterology. – 2017. – V.23, N3. – P. 382-405.
16. Carmona R., Barreta S., Munoz-Chapuli R. Retinoids in stellate cells: development, repair and regeneration // Journal of Developmental Biology. – 2019. – V.7, N10. – P.1-14.
17. Chawla A., Repa J.J., Evans R.M. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files // Science. – 2001. – V. 294. – P. 1866-1870.
18. Chen B., Li J., Fellows G.F., Sun Z. et al. Maintaining human fetal pancreatic stellate cell function and proliferation require 1 integrin and collagen I matrix interactions // Oncotarget. – 2015. – V.6. – P. 14045-14059.
19. Duester, G. Retinoic acid synthesis and signaling during early organogenesis // Cell. – 2008. – V.134. – P. 921-931.

20. Dusabineza A.C., Najimi M., Van Hul N. et al. Hepatic stellate cells improve engraftment of human primary hepatocytes: A preclinical transplantation study in an animal model // Cell Transplantation. – 2015. – V.24. – P. 2557-2571.
21. Ferdek P.E., Jakubowska M.A. Biology of pancreatic stellate cells – more than just pancreatic cancer // Pllugers Archiv. – 2017. – V.469, N9. – P.1039-1050.
22. Gudas L.J. Emerging roles for retinoids in regeneration and differentiation in normal and disease states // Journal of Biochemica at Biophysica Acta. – 2012. – V.1821. – P.213-221.
23. Huang W., Wang G., Delaspre F. et al. Retinoic acid plays an evolutionarily conserved and biphasic role in pancreas development // Developmental Biology. – 2014. – V.394. – P.83-93.
24. Jaster R. Molecular regulation of pancreatic stellate cell function // Molecular Cancer. – 2004. – V.3. – P. 26-31.
25. Kordes C., Sawitza I., Götze S. et al. Stellate cells from rat pancreas are stem cells and cancontribute to liver regeneration // PLoS ONE. – 2012. – V.7, e51878.
26. Kordes C., Sawitza I., Götze S. et al. Hepatic stellate cells contribute to progenitor cells and liver regeneration // Journal of Clinical Investigation. – 2014. – V.124. – P. 5503-5515.
27. Masamune A., Shimosegawa T. Signal transduction in pancreatic stellate cells // Journal of Gastroenterology. – 2009. – V.44. – P. 249-260.
28. McCarroll J.A., Phillips P.A., Santucci N. et al. Vitamin A inhibits pancreatic stellate cell activation: implications for treatment of pancreatic fibrosis // Gut. – 2006. – V.55. – P. 79-89.
29. McCarroll J., Naim S., Sharbeen G.A. et al. Role of pancreatic stellate cells in chemoresistance in pancreatic cancer // Frontiers of Physiology. – 2014. – V.5. – P. 141.
30. Molotkov A., Molotkova N., Duester G. Retinoic acid generated by Raldh2 in mesoderm is required for mouse dorsal endodermal pancreas development // Developmental Dynamics. – 2005. – V.232. – P. 950-957.
31. O'Byrne S.M., Blaner W.S. Retinol and retiny l esters: biochemistry and physiology // Journal of Lipid Reseach. – 2013. – V.54. – P.1731-43.
32. Ota S., Nishimura M., Murakami Y. et al. Involvement of pancreatic stellate cells in regeneration of remnant pancreas after partial pancreatectomy // PLoS ONE. – 2016. – V. 11, e0165747.
33. Rhinn M., Schuhbaur B., Niederreither K. Involvement of retinol dehydrogenase 10 in embryonicpatterning and rescue of its loss of function by maternal retinaldehyde treatment // Proceeding of the National Academy Scences USA. –2011. – V.108. – P.16687-16692.
34. Rhinn M., Dolle P. Retinoic acid signalling during development // Development. – 2012. – V.139. – P.843-858.
35. Tulachan S.S., Doi R., Kawaguchi Y. et al. All-trans retinoic acid induces differentiation of ducts and endocrine cells by mesenchymalepithelial interactions in embryonic pancreas // Diabetes. – 2003. – V.52. – P. 76-84.
36. Watari N., Hotta H.Y., Mabuchi Y. Morphological studies on a vitamin A-storing cell and its complex with macrophage observed in mouse pancreatic tissues following excess vitamin A administration // Okajimas Folia Anatomica Japonica. – 1982. – V.58. – P.837-858.

Информация об авторе

Можейко Лариса Андреевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: mozhejko-hist@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.12-009.7 14.03.01 Физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.10

METHODICAL APPROACHES TO SIMULATION OF NEUROSIS ON ANIMALS

© Bon L.I., Gritsuk A.A, Kulevich M.V.

Grodno State Medical University, 80, Gor'kogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus

Abstract

Objective. Analysis and synthesis of literature data on methodological approaches to modeling animal neurosis.

Methods. The basis of this study was a review of the literature on this topic.

Results. Neurosis is a typical form of pathology of the nervous system. Modeling of this pathology in the experiment is achieved by overstrain and disruption of the processes of excitation, inhibition and lability of nervous processes.

Conclusion. Modeling animal neurosis, taking into account the type of higher nervous activity, helps to deepen knowledge about the functioning of the nervous system and adapt it to negative influences, thereby creating the basis for further clinical research on the prevention and treatment of neurosis.

Keywords: neurosis, animal modeling, higher nervous activity

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К МОДЕЛИРОВАНИЮ НЕВРОЗОВ НА ЖИВОТНЫХ

Бонь Е.И., Грицук А.А., Кулевич М.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230009, ул. Горького, 80

Резюме

Цель. Анализ и обобщение данных литературы о методических подходах к моделированию неврозов на животных.

Методика. Основой данного исследования стал обзор литературы по данной теме.

Результаты. Невроз – типовая форма патологии нервной системы. Моделирование данной патологии в эксперименте достигается путем перенапряжения и срыва процессов возбуждения, торможения и лабильности нервных процессов.

Заключение. Моделирование неврозов на животных с учетом типа высшей нервной деятельности способствует углублению знаний о функционировании нервной системы и адаптации ее к негативным воздействиям, создавая тем самым базу для дальнейших клинических исследований по профилактике и лечению неврозов.

Ключевые слова: неврозы, моделирование на животных, высшая нервная деятельность

Introduction

Neurosis is a typical form of pathology of the nervous system, resulting from overstrain and disturbance of strength, balance and mobility of nervous processes. Strength is the ability to withstand prolonged exposure to a stimulus. Balance is a balance between arousal and inhibition processes. Mobility is the speed of switching the processes of excitation and inhibition.

In connection with the prevalence of neuroses in modern society, it becomes necessary to create adequate models of this pathology in animals, followed by extrapolation of the obtained experimental data to humans and implementation into clinical practice. For the emergence of neurosis, an animal must be affected by a stimulus that exceeds the adaptive capacity of the organism. The nature of the stimulus largely depends on the type of higher nervous activity [16, 23].

Higher nervous activity, its types

The concept of "higher nervous activity" was introduced by the physiologist professor I. P. Pavlov. Higher nervous activity is a set of reflexes – conditioned and complex unconditioned (for example, instincts) and includes such cognitive processes as consciousness, thinking, memory and emotions. Its morphological substrate is the cerebral cortex, mainly the neocortex. Consequently, higher nervous activity is inherent in those animals that have a cerebral cortex, primarily mammals.

According to I.P. Pavlov, there are several types of higher nervous activity: (1) Strong balanced agile. The most resistant to adverse influences due to the adaptive combination of characteristics of nervous processes; (2) Strong unbalanced agile. Vulnerable to neuroses due to the weakness of inhibition processes; (3) Strong balanced inert. Vulnerable due to low mobility of nervous processes. (4) Weak. Most susceptible to negative incentives. It is characterized by rapid exhaustion of the excitatory process, weakness of internal cortical inhibition, passive reaction to stimulation. This predetermines the onset of neurosis as a result of the breakdown of the main cortical nervous processes with the development of inhibition and the formation of passive-defensive reactions.

According to the above specifications, it is easier to induce neurosis in the animal with a weak type of higher nervous activity, more difficult – in a strong balanced mobile because of its high resistance to pathogenic agents. However, an increase in the strength of the stimulus, «collision» of instincts, an increase in activity and repetition of influences can still lead to neurosis [23, 25]. All the reasons that can cause pathology of higher nervous activity are divided into three large groups: (1) arising in the process of interaction of the organism with the environment, including the prenatal period of life; (2) genetically determined; (3) due to a combination of the first two.

The first group of causes is currently the most studied, it is extremely diverse, and therefore their systematization and the selection of the main pathogenic factors among them are extremely important. An external pathogenic agent reaches the brain in different ways, which essentially determine both the pathogenesis of the disease and its clinical manifestations. Given these circumstances, scientists distinguish between functional, post-traumatic and combined pathology of higher nervous activity.

Functional pathology of higher nervous activity is understood as such behavior disorders that are caused by the influence of pathogenic stimuli on external and internal receptors. Post-traumatic pathology of higher nervous activity means behavioral disturbances arising from the direct effect of a pathogenic agent on the brain, for example, when it is injured, hemorrhage into the brain tissue, brain tumors.

Combined (functional-traumatic) pathology of higher nervous activity means disorders arising from the impact both on the receptor system of the body and directly on the brain, which occurs, for example, in radiation and heat injuries of the head, with its mechanical damage. In all three cases, exposure to a pathogenic agent causes primary brain damage.

Violations of higher nervous activity caused by other factors or developing as a result of another pathology of the body, for example, an infectious disease, tumor, cardiovascular disease, are secondary. Most often, the secondary pathology of higher nervous activity is the result of asthenization of the nervous system, a decrease in its stability in relation to psychogenic or other influences [10, 11]. Violations of higher nervous activity caused by other factors or developing as a result of another pathology of the body, for example, an infectious disease, tumor, cardiovascular disease, are secondary. Most often, the secondary pathology of higher nervous activity is the result of asthenization of the nervous system, a decrease in its stability in relation to psychogenic or other influences [10, 11].

Functional pathology of higher nervous activity

This pathology arises for two main reasons: (1) the pathogenic agent directly affects the receptors by the unconditioned reflex mechanism; (2) the pathogenic agent has a signaling value and acts through receptors on the brain according to the conditioned reflex mechanism.

According to I.P. Pavlov, the mechanism of such pathology consists in overstrain of excitation, inhibition, or their mobility. Whatever external reasons the experimental neuroses depend on, they were explained by the weakening of the process of internal inhibition, leading to the predominance of the irritating process or to disturbances in the normal mobility of excitation and inhibition and, as a consequence, to their pathological lability or inertness.

The imbalance between inhibition and excitation contributes to the irradiation of inhibition along the cortex, and then along the subcortical structures, the appearance of phase states. In the early stages of the development of these processes, inhibition has a protective function, arises after the nerve cells reach the limit of the possibilities of normal operation and therefore received the name of transcendent inhibition. But after the exhaustion of the protective function of inhibition, the pathology of higher nervous activity

begins to form. The concepts of the mechanisms of pathology of higher nervous activity are based on taking into account the role of emotions and memory, as well as humoral factors in the onset of pathology.

The role of negative emotions

They arise under the influence of pathogenic irritants and can take on a prologue character. This is facilitated by a long delay in the external identification of negative emotions, accompanied by hormonal and other chemical changes in the blood. These circumstances reduce the resistance of the nervous system to the pathogenic agent and, thus, a self-reinforcing pathological system ("vicious circle"), disorganizing activity of other systems, is formed. However, such a pathogenic influence of negative emotions arises during their long-term stable course: at the early stages of their occurrence, negative emotions often play a biologically positive role, acting as a factor of emergency mobilization of the entire organism in order to counteract the pathogenic agent.

The role of memory

The mechanism of prolonged course of pathological higher nervous activity is complex and is determined by several factors. So, it is believed that pathological conditioned reflexes can be formed as a result of fixation in long-term memory of those states that arise in the brain under the influence of a pathogenic agent. These states can be reproduced on a corresponding conditioned stimulus or in an appropriate situation (situational pathological reactions) or be ubiquitous in the form of a stable pathological state. The latter is also formed with the participation of long-term memory. Another mechanism for the emergence and retention of pathological higher nervous activity may consist in the formation of a pathological temporary connection. Such temporary connections are especially easy to form when the general functional state of the brain is low; they can arise according to the conditioned reflex principle or another principle of learning, be situational or generalized. The general functional state of the brain changes under the influence of many factors. For example, it decreases as a result of prolonged limitation of the influx of visual, auditory, tactile, proprioceptive and other stimuli into the brain, with prolonged hypodynamia. As a result, the resistance of higher nervous activity to pathogenic factors decreases, and the arising pathological reactions are distinguished by a special severity of the course [10, 11, 23, 24, 25].

Informational pathology of higher nervous activity

It means disturbances in the course of the higher functions of the nervous system, as well as mediated disturbances in the vital functions of other body systems that arise during a long stay of the brain in conditions of an unfavorable combination of the following factors: (1) a certain amount of information subject to processing to make an important decision; (2) the factor of time allotted for such brain work; (3) the level of motivation, which determines the importance of information and the need for its processing.

The combination of these three factors (information triad) may not be favorable if, firstly, it is necessary to process a large amount of information (including decision-making) with a long deficit of time allotted for such brain work and a high level of behavior motivation and if, secondly, there is a shortage of information for a long time, the motivation of behavior (for example, the need to make a decision) is very high. So, in both cases, the triad of factors influences and unfavorably combines: (1) the amount of information (in the first case, excessive, in the second it is less than necessary); (2) time (in the first case it is not enough, in the second case it is excessively large); (3) motivation, which in both cases is very high.

If the clinical picture of the disease corresponds to neurosis, then they talk about informational neuroses, if it corresponds to other diseases, then it is advisable to talk about the informational pathology of the corresponding nosology. Studies have shown that with this form of pathology, there are violations of short-term and long-term memory, emotions, signal analysis functions, sexual, food behavior and other instincts, there is a violation of the regulation of cardiovascular function, respiration, digestion and a number of others. A characteristic of this form of pathology is (in the early stages) certain dynamics, that is, a sequence of involvement in the pathology of different systems of the body, and at deep stages – a wide coverage of different systems, a stable violation of the functions of many body systems.

There are two types of global factors influencing the development and formation of information pathology: (1) factors that reduce the stability of the nervous system to the information triad (risk factors); (2) protective factors preventing the development of pathology, raising the stability of the nervous system. The most frequent and significant risk factors include prolonged physical inactivity, violation of intraspecific relationships between individuals, for example, deficiency or perversion of mutual influence

between individuals, especially in the early stages of ontogenesis, some genetically predetermined properties of the nervous system that form the type of higher nervous activity, brain injury, disorders of the nervous system caused by factors that do not correspond to the definition of the information triad. All of them reduce the resistance of the nervous system to the pathogenic influence of the information triad.

The biological significance of the second group of factors that significantly affect the development of information pathology is to protect the body from the onset of pathology or (if it occurs) to activate compensatory mechanisms aimed at limiting and suppressing developing pathological processes [7, 8, 13, 14, 19, 20, 25, 27].

Modeling neuroses

Preliminary asthenization of the body sometimes is carried out before the direct modeling of the neurosis itself. This includes temperature, sound or vibration effects, restriction of food intake and sleep and increased physical activity, which reduce the adaptive capacity of the body. In pups, this is achieved through early separation from the mother or exposure to adverse factors during antenatal ontogenesis. The spring-summer period is considered optimal for modeling neuroses in mammals.

Quite common methods of modeling neuroses in animals include: (1) Restriction of the instinct of freedom – this model is quite simple to implement, but animals quickly adapt. (2) Violation of the natural daily diet or light rhythm associated with the changes of day and night. (3) Hierarchical changes in the group. This method allows you to study complex forms of social behavior, but neurosis isn't formed in everyone and is manifested rather weakly.

In addition, a method of «conflict of afferent excitations» is proposed. For its implementation the following items are used: the light of a 300 W electric bulb, the sound of an electric bell with an intensity of 60 dB and an electric current of a threshold value. Moreover, the impact of each of the stimuli or their combination should be different [1, 3, 11, 12].

However, due to the fact that the results obtained are usually intended for extrapolation to humans and for the study of higher nervous activity. The most specific for this purpose should be recognized as those experimental models that take into account the proposed typology by I. P. Pavlov.

Methods for modeling neuroses depending on the type of higher nervous activity

It is necessary to set an unsolvable problem for the animal to simulate neuroses in an experiment. The type of task depends on the type of higher nervous activity. For this, effects are used that cause overstrain and disturbance of the excitatory and / or inhibitory process, disturbance of their mobility and balance, collision of instincts of alternative biological significance.

1. Overstrain and loss of strength occurs under the influence of a super powerful stimulus (light, sound). The weak type of higher nervous activity is the most sensitive to this type of influence.
2. Overvoltage and violation of braking. This type is modeled mainly in animals with a strong unbalanced mobile type of higher nervous activity. This is accomplished in two ways: a) Delayed reinforcement. The animal develops a conditioned reflex - feeding at a certain time, then the moment of feeding moves further and further in time. The animal waits, but no reinforcements come. b) Development of subtle and complex differentiations. A conditioned reflex has been developed: if the animal is shown a circle, it is fed, an ellipse – not fed. When simulating neuroses in this way, the animal is shown a geometric figure resembling a circle and an ellipse.
3. For example, an animal becomes accustomed to the fact that light indicates feeding time and sound is an electric shock. The meaning of the stimuli changes with the development of corresponding conditioned reflexes.

As a result, the following types of experimental neuroses are formed: (1) In case of overstrain and loss of strength – neurosis with a predominance of inhibition. Its outward manifestations are drowsiness and apathy. (2) With overstrain and breakdown of inhibition – neurosis with a predominance of excitement. It is characterized by constant and inadequate excitement in the aggressiveness and malice of the animal. This type often turns into an inhibitory type neurosis in connection with the development of transcendental inhibition. (3) In case of overstrain and impaired mobility – neurosis with a pathological predisposition (fussiness, aimless movements) or with pathological inertia associated with the development of phobias. (4) Cyclic. It is characterized by the alternation of all the above signs. [23, 25, 26].

Somatic manifestations of neuroses

Manifestations of neuroses include: tachycardia, drop or increase in blood pressure, the development of gastric ulcer and duodenal ulcer, endocrinopathy (often hypo- or hyperthyroidism, diabetes mellitus), obesity or cachexia. Neurotropic disorders occur, which lead to degeneration of internal organs. Hypokinesis, hyperkinesis and sensitivity disorders develop on the part of the nervous system.

Violations of higher nervous activity are manifested in the form of a loss of conditioned, sometimes unconditioned reflexes, the extinction of cognitive processes. Cognitive are the most complex functions of the brain. With their help, the process of rational cognition of the surrounding world and purposeful interaction is carried out. This process includes the following components: perception of information (gnosis), information processing and analysis (voluntary attention, generalization, identification of similarities and differences, establishment of associative links), memorization and storage of information (memory), information exchange, construction and implementation of an action program (skills) [7, 8, 13, 14, 19, 20, 27].

Pathogenetic foundations of neurosis

The formation of neuroses is based on the generator of pathologically enhanced excitation as hyperactive neurons, which are a source of intense uncontrolled impulses. The emergence of the generator occurs under the influence of prolonged and intense stimulation that occurs during the formation of neuroses. A group of overactive neurons can arise in any part of the nervous system. They have autonomy, do not obey the influence of other systems and can exist indefinitely.

New physiological systems, which are necessary for adequate vital activity, cannot be formed in connection with the activity of the generator of pathologically enhanced excitation in the nervous system.

Under the influence of the primary generator, secondary ones can be formed, involving more and more groups of neurons in the focus of pathological excitation, which contributes to disorganization of the activity of the nervous system, both somatic and vegetative, with subsequent loss of functions and the development of pathological processes in internal organs [4-6, 15].

Changes in neurons with neuroses

It has been established by electron microscopy that experimental neuroses are accompanied by destructive changes in the neuronal and glial elements of the neocortex, as well as in its conducting apparatus, and reparative processes proceed in parallel with destructive processes, providing one or another degree of compensation for disturbed functions. Biochemical studies of the neocortex of animals in a state of experimental neurosis revealed both reversible and irreversible disorders of the neurotransmitter system, which is of particular interest from the point of view of the possibility of creating new approaches to treatment. The detection of ultrastructural and neurochemical changes in the brain of animals in a state of experimental neurosis suggests that neuroses also have a structural basis, which confirms the only correct conclusion that any pathology is characterized by structural changes that can be detected by additional research methods [5, 6].

Methods for assessing the severity of disorders of the nervous system of experimental animals with neuroses

The open field test has been proposed to record the behavior and motor activity of animals (Fig.).

Fig. Open field test

It is carried out on a flat surface, lined with lines forming 36 squares of the same size and enclosed around the perimeter. Activity in the horizontal and vertical planes of space, grooming (washing), the study of holes and defecation are examined usually in the «open field» (the time of leaving the center of the site, where the rat is placed at the beginning). Also spheres, for example, to register discoordination, trembling, paresis, paralysis, which can be associated with experimental neurosis, are studied. Horizontal motor activity of animals includes running in different directions, walking in a circle. In this case, the participation in the movements of all limbs of the rat is assessed. One crossed sector is taken as a unit of movement for visual registration of activity.

The motor activity of rats in the vertical plane is represented by two types of stands. In climbing racks, the hind legs of the animal remain on the floor of the surface, and the front paws rest against the wall of the «open field». In racks of the «rearing» type (from «rear» – «stand on their hind legs») the front legs remain suspended. Grooming (washing) is used to study the emotional state of animals. It is divided into short and long-term. Short grooming is a quick circular motion of the front paws around the nose and vibrissae, and a long one is washing eyes, the area behind the ears, washing the entire head, paws, sides, back, an anogenital area and the tail. Exploring holes in the floor consists of sniffing at their edges or sticking animal faces inside the holes. The number of acts of defecation is considered a marker of the «emotionality» of the animal [17, 21, 22].

Methods based on the development of conditioned reflexes are used to study impairments of the cognitive sphere in experimental neuroses.

Passive assumption with a negative (painful) assumption for assessing the memory of animals. The method is based on the natural tendency of rats to avoid illuminated space. The animals are placed in a lighted cage. On the first day of training, rats are shocked in a dark chamber. After that, the time spent by the animal in the illuminated place is examined, which is about two minutes. People have studied the number of rats, not avoiding the light chamber, entering time to the dark chamber at the first painful stimulation and the data after the start of the experiment after 24 hours.

Active avoidance with a negative (painful) attachment. It is investigated in a cage divided by a vertical partition into two compartments. There are grids in the floor through which an electric current is supplied. The strength of which is selected individually for each rat. Skill formation begins with a sound or visual signal. If, after the signal, the rat does not leave the dangerous place within ten seconds, it receives an electric shock. The experiment ends after 80% of the intact animals have developed the skill. Training is considered successful if the rat avoided pain stimulation 18 times in 20 cases. In the study of long-term memory, the rats did not receive an increase in pain, but the disappearance of the skill was investigated over 10 days. The average number of correct answers is fixed depending on the number of presentations, the learning curve (the relative number of animals that achieved stable formation of the skill with a given number of tests) and the average value of the pain threshold, the percentage of erroneous answers, and the rate of expiration of the skill. Learning in the positive (food) reinforcement maze – T, V, or cruciform mazes are used for this test.

The weight of rats is measured before limiting their diet, after the first day of the experiment and after the completion of the learning process. The average number of correct answers is recorded depending on the number of manifestations, emotional reaction to the labyrinth, body mass friction during the learning process, the rotation of the given viewer during the visitor's immobility over time, the length of the path traversed in the maze, the average, maximum and minimum speed at which the rat moved through the compartments, the number of turns and circles in place, activity in the vertical and horizontal planes. The experiments continue until the learning criterion is reached by at least 80% of the animals in the control group. In the absence of differences in the learning rate, the memory of trained rats is examined. In this case, it is necessary that the rats receive the same number of reinforcements in the learning process [2, 9, 10, 18, 22, 24].

Conclusion

Thus, an important role in the emergence of neuroses is played by the type of higher nervous activity, as well as its components – memory, thinking, attention, and the emotional sphere.

Neuroses are not only a functional pathology of the nervous system, but they also have manifestations at the morphofunctional level in the form of ultrastructural and biochemical changes in neurons. There are numerous manifestations of somatization of neuroses. It manifests in the form of pathology of the cardiovascular, endocrine, digestive and other body systems.

Taking into account the type of higher nervous activity, modeling of neuroses in animals deepens the functions of the negative system and its adaptation to negative influences thus creating the basis for further clinical research on the prevention and treatment of neuroses.

References (литература)

1. Болотова В.Ц., Крауз В.А. Экспериментальное моделирование невроза // Биомедицина. – 2014. – № 3. – С. 148-149. [Bolotova V.Ts., Krauz V.A. *Eksperimental'noye modelirovaniye nevroza*. Experimental modeling of neurosis // Biomedicine. – 2014. – N3. – P. 148-149. (in Russian)]
2. Зорина З.А., Полетаева И.И. Зоопсихология. Элементарное мышление животных. – М.: «Аспект Пресс», 2001. – 320 с. [Zorina Z.A., Poletaeva I.I. *Zoopsikhologiya. Elementarnoye myshleniye zhivotnykh*. Zoopsychology. Elementary thinking of animals. – M .: "Aspect Press", 2001. – 320 p. (in Russian)]
3. Aĭrapetiants M.G., Mekhedova A.Ia., Kozlovskaia M.M., Neznamov G.G. Modeling neurosis in the dog and a study of the effects of antidepressants // Journal of Higher Nervous Activity. – 1986. – N6. – P.1131-1138.
4. Aĭrapetiants M.G. Neuroses and their pathogenesis // Journal of Higher Nervous Activity. – 2005. – N55(6). – P. 734-746.
5. Aĭrapetiants M.G. Study results and prospects in the pathogenesis of neuroses // Journal of Higher Nervous Activity. – 1992. – N42(5). – P.885-889.
6. Aĭrapetiants M.G. The participation of cerebral hypoxia in the pathogenesis of neuroses (a new concept) // Journal of Higher Nervous Activity. – 1997. – N47(2). – P.412-419.
7. Besanson G. Treatment of somatic manifestations of anxiety // Encephale. – 1983. – N9. – P.311-318.
8. Bobritskaia Z.M. Effect of antidepressants on the higher nervous activity of animals normally and in experimental neurosis // Physiological journal. – 1974. – N20(2). – P.163-168.
9. Ehman K.D., Moser V.C. Evaluation of cognitive function in weanling rats: a review of methods suitable for chemical screening //Neurotoxicology Teratology. – 2006. – N28. – P. 144-161.
10. Karamian A.I., Sollertinskaia T.N., Ryzhakov M.K., Iliukha V.A., Siketin V.A. Comparative pathology of higher nervous activity // Journal of Evolutionary Physiology. – 1988. – N24(3). – P.284-294.
11. Kendler K.S., Myers J., Prescott C.A. The etiology of phobias: an evaluation of the stress-diathesis model // Genetic Psychiatry. – 2002. – N59(3). – P.242-248.
12. Kimura Y., Kawabata H., Maezawa M. Frequency of neurotic symptoms shortly after the death of a pet // Veterinary medical science. – 2014. – N76(4). – P. 499-502.
13. Kolotilova M.L., Ivanov L.N. Neurosis and genetic theory of etiology and pathogenesis of ulcer disease // Bulletin of the Russian Academy of Sciences. – 2014. – N8. – P. 10-16.
14. Lavrov V.V. Effect of pretuning of the visual analyzer and activation of the brain on the development of experimental neuroses // Bulletin of the Russian Academy of Sciences. – 1988. – N38(1). – P. 153-161.
15. Miasishchev V.N. Pathogenesis of neuroses // Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 1955. – N55(7). – P. 486-494.
16. Nikoforov A.S. Neuroses // Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 1998. – N98(11). – P.33-37.
17. Overstreet D.H. The Open Field Test for two // Psychopharmacology. – 2007. – N21(2). – P. 140.
18. Prickaerts J., Fahrig A., Blokland T. Cognitive performance and biochemical markers in septum hippocampus and striatum of rats after an i.c.v. injection of streptozotocin: a correlation analysis // Behavioral Brain Research. – 1999. – N102. – P. 73-88.
19. Skurikhin E.G., Dygai A.M., Suslov N.I., Provalova N.V., Zyuz'kov G.N., Gol'dberg E.D. Role of the central nervous system in hemopoiesis regulation during experimental neuroses // Experimental Biology Medicine. – 2001. – N131(1). – P. 33-37.
20. Smulevich A.B., Syrkin A.L., Rapoport S.I., Ivanov S.V., Kolesnikov D.B. Organic neuroses as psychosomatic problem // Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2000. – N100(12). – P. 4-12.
21. Stanford S.C. The Open Field Test: reinventing the wheel // Psychopharmacology. – 2007. – N21(2). – P. 134-135.
22. Tilson H.A., Mitchell C.L. Neurobehavioral techniques to assess the effects of chemicals on the nervous system // Pharmacology Toxicology. – 1984. – N24. – P. 425-450.
23. Val'dman A.V. Importance of the ideas of I. P. Pavlov for psychopharmacology (on the 80th anniversary of the first papers on the pharmacology of higher nervous activity) // Bulletin of the Russian Academy of Sciences. – 1979. – N29(1). – P. 11-22.
24. Vorhees C.V. Methods for detecting long-term CNS dysfunction after prenatal exposure to neurotoxins // Drug Chemistry Toxicology. – 1997. – N20. – P. 387-399.
25. Windholz G. Schilder and Pavlov's theory of higher nervous activity. A critique and apologia // Integrative Physiology Behavioral Science. – 1991. – N26(3). – P. 248-258.

26. Winter A. Cats on the Couch: The Experimental Production of Animal Neurosis // Science Context. – 2016. – N29(1). – P. 77-105.
27. Zakharzhevskiĭ V.B. Neurosis and hypertensive disease // Sechenov Physiological journal. – 1988. – N74(11). – 1645-1653.

Информация об авторах

Бонь Елизавета Игоревна – кандидат биологических наук, доцент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь. E-mail: asphodela@list.ru

Грищук Анастасия Александровна – студентка 3 курса 8 группы лечебного факультета Гродненского государственного медицинского университета, Республика Беларусь. E-mail: nastya.gritsuk.01@mail.ru

Кулевич Мария Владимировна – студентка 3 курса 8 группы лечебного факультета Гродненского государственного медицинского университета, Республика Беларусь. E-mail: masha.kulevich.00@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.89-008.441.13-057.87 14.01.04 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.11

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ УПОТРЕБЛЕНИЯ И ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ СРЕДИ БЕЛОРУССКИХ И ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ РАЗНОГО ПОЛА И ВЕРОИСПОВЕДАНИЯ

© Блажко А.С.[1], Переверзев В.А.[1], Сикорский А.В.[1], Евсеев А.В.[2], Никитина О.С.[1], Разводовский Ю.Е.[3], Вэлком М.О.[4], Пожарицкий А.М.[1], Переверзева Е.В.[1]

[1] *Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83*

[2] *Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

[3] *Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Республика Беларусь, 230009, Гродно, ул. Бульвар ленинского комсомола,50*

[4] *Нил Университет Нигерии, Нигерия, ФТС, Абужа, 240102, объездная дорога аэропорта Джаби, область исследований и учреждений, Кадастровая зона С-го О, участок 681*

Резюме

Цель. Установить распространенность употребления и злоупотребления алкоголем среди белорусских и иностранных студентов-медиков младших курсов разного пола с учетом их вероисповедания, а также рассчитать межполовой градиент этих показателей среди указанных групп респондентов.

Методика. В исследовании приняли участие 1049 студентов 1-го и 2-го курсов всех факультетов учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (УО «БГМУ») при их добровольном согласии. Среди 1049 человек было 832 белорусских студентов и 217 иностранных учащихся. Все студенты, согласившееся участвовать в исследовании, заполняли три анкеты: «Общая» и анкеты психометрических тестов «AUDIT» и «CAGE» для выявления алкогольных проблем у респондентов. Это позволило оценить у испытуемых наличие проблем, обусловленных алкоголем, а также рассчитать частоту и объём (разовый, месячный и годовой в пересчёте на абсолютный этанол) его потребления. Вопросы анкеты «Общая» позволяли дополнительно рассчитать стаж (общую длительность) и возраст начала потребления алкоголя, а также длительность периодов трезвости, узнать возраст самого испытуемого, его пол, место (страну) рождения (белорус или иностранец), вероисповедание, отношение к здоровому образу жизни. У всех 690 белорусских студентов рассчитывали средний балл успеваемости (СБУ) по изучаемой дисциплине на момент исследования. Межполовой градиент у респондентов рассчитывался как соотношение распространенности трезвого образа жизни и употребления алкогольных напитков (в том числе, в опасном и вредном режиме, т.е. при злоупотреблении этанолом) среди молодых людей (девушек и юношей) разного пола.

Результаты. Анализ сведений, полученных из анкет 823 студентов 1-го и 2-го курсов УО«БГМУ» (253 юношей и 570 девушек), заслуживающих доверия согласно результатам скрытого теста «Искренность» (набрали 60 и более %), показал, что среди молодёжи было 145 трезвенников и 678 молодых людей, употребляющих алкоголь (УА). Таким образом, доля респондентов УА составила 82,4±1,3%, в том числе: среди белорусских младшекурсников – 89,3%; среди иностранных учащихся – 46,6%. Следовательно, распространённость УА среди иностранных учащихся была в 1,92 раза (χ^2=139,8; p<0,000) меньше, чем среди белорусских студентов. Среди студентов удельный вес УА юношей составил 71,9%, а среди девушек – 87,0% при межполовом градиенте девушки/юноши равном 1:0,82 (χ^2=23,358; p<0,000), что указывает на достоверно большую вовлеченность молодых женщин в УА. Доля как молодых мужчин УА, так и молодых женщин УА была достоверно шире среди белорусских студентов юношей в 1,78 раза больше (p<0,001) и девушек в 2,05 раза больше (p<0,001) по сравнению с иностранными учащимися.

Среди белорусских студентов преобладали православные христиане (67,1%) и атеисты, включая неопределившиеся со своими взглядами молодые люди (22,8%). Среди иностранных учащихся преобладали мусульмане (54,2%), буддисты (16,5%), а также атеисты с неопределившимися со своими взглядами молодыми людьми (16,5%). Распространённость трезвого образа жизни и УА среди молодых людей составила соответственно среди православных христиан 10,3% и 89,7%; мусульман – 62,3% и 37,7%; буддистов – 45,5% и 54,5%; атеистов, включая неопределившихся со

своими взглядами молодых людей – 16,2% и 83,8%, причем среди белорусов – 10,2% и 89,8%, как у православных; среди иностранных учащихся – 59,1% и 40,9% как у мусульман.

Заключение. Установлено резкое снижение межполового градиента распространённости опасного и вредного режимов употребления алкоголя белорусскими студентками и студентами младших курсов до 1:1,7, что указывает на существенный рост алкогольных проблем у молодых женщин Беларуси. Растущая вовлеченность в УА молодежи Беларуси требует адресных мер профилактики, включающих предоставление информации о повышенном риске развития связанных с алкоголем проблем и пропаганду здорового образа жизни среди школьников и студентов.

Ключевые слова: этанол, молодежь, употребление алкоголя, студенты, пол, вероисповедание

PREVALENCE OF USE AND ABUSE OF ALCOHOL AMONG BELARUSIAN AND FOREIGN STUDENTS OF DIFFERENT GENDER AND RELIGION

Blazhko A. S.[1], Pereverzev V. A.[1], Sikorsky A.V.[1], Evseev A.V.[2], Nikitina O.S.[1], Razvodovsky Yu.E.[3], Velkom M.O.[4], Pozharickij A.M.[1], Pereverzeva E.V.[1]

[1]*Belarusian state medical University, 83, Dzerzhinskogo Av., 220116, Minsk, Republic of Belarus*
[2]*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*
[3]*Institute of biochemistry of biologically active compounds of NAS of Belarus, 50, Boulevard of Leninskogo Komsomola St., 230009, Grodno, Republic of Belarus*
[4]*Nile University of Nigeria, site 681, Cadastral zone C-OO, Jabi airport bypass, research and institutions area, FCS, 240102, Abuja, Nigeria*

Abstract

Objective. To establish the prevalence of alcohol use and abuse among Belarusian and foreign junior medical students of different genders, taking into account their religion, as well as to calculate the inter-gender gradient of these indicators among these groups of respondents.

Method. In research we involved 1049 1st and 2nd year students from all faculties of the educational institution "Belarusian state medical university "("BSMU") with their voluntary consent. There were 832 Belarusian students and 217 foreign students among 1049 reponswnts. All students who agreed to participate in the study completed three questionnaires: "General" and questionnaires of psychometric tests "AUDIT" and "CAGE" to identify alcohol problems in the respondents. This made it possible to assess the presence of problems caused by alcohol in the subjects, as well as to calculate the frequency and volume (one-time, monthly and annual in terms of absolute ethanol) of its consumption. The questions in the "General" questionnaire made it possible to additionally calculate the length of use (total duration) and age at which alcohol consumption started, as well as the duration of sobriety periods, to find out the age of the subject, their gender, place (country) of birth (Belarusian or foreign), religion, attitude to a healthy lifestyle. At the time of the study, all 690 Belarusian students had an average academic achievement score in the subject under research. The intersex gradient in the respondents was calculated as the ratio of the prevalence of a sober lifestyle and the use of alcoholic beverages (including in dangerous and harmful mode, i.e. when abusing ethanol) among young people (girls and boys) of different sexes.

Results. Analysis of information obtained from the questionnaires of 823 1st and 2nd year students of the BSMU (253 boys and 570 girls) who are trustworthy according to the results of the hidden test "Sincerity" (scored 60% or more), showed that among the youth there were 145 teetotalers and 678 young people who use alcohol. Thus, the share of alcohol users in the respondents was 82.4±1.3%, including: among Belarusian undergraduates - 89.3%; among foreign students - 46.6%. Consequently, the prevalence of alcohol users among foreign students was by 1.92 times ($\chi 2=139.8$; $p<0.000$) less than among Belarusian students. Among the students, the proportion of boys' alcohol users was 71.9%, and among girls – 87.0%, with the inter-gender gradient of girls/boys equal to 1: 0.82 ($\chi^2=23.358$; $p<0.000$), which indicates a significantly greater involvement of young women in of alcohol users. The proportion of both young men alcohol users and young women alcohol users is significantly higher among Belarusian students: by 1.78 times more boys ($p<0.001$) and 2.05 times more girls ($p<0.001$) compared to foreign students. Orthodox Christians (67.1%) and atheists predominated among Belarusian students, including young people who were undecided about their views (22.8%). The majority of foreign students were Muslims (54.2%), Buddhists (16.5%), and atheists (16.5%). The prevalence of a sober lifestyle and alcohol users among young people, was 10.3% and 89.7% among Orthodox Christians; 62.3% and 37.7% among Muslims; 45.5% and 54.5% among Buddhists; 16.2% and 83.8% among atheists, including young

people who are undecided about their views, and 10.2% and 89.8% among Belarusians, as among Orthodox; 59.1% and 40.9% among foreign students, as among Muslims.

Conclusion. A sharp decrease in the inter-gender gradient in the prevalence of dangerous and harmful alcohol consumption by Belarusian students (girls and boys) was found to be 1:1.7, which indicates a significant increase in alcohol problems among young women in Belarus. The growing involvement of young people in alcohol consumption in Belarus requires targeted prevention measures including providing information about the increased risk of alcohol-related problems and promoting a healthy lifestyle among schoolchildren and students.

Keywords: ethanol, young people, alcohol consumption, students, gender, religion

Введение

Алкоголизм – глобальная социальная и медицинская проблема, в том числе и в Союзном государстве России-Белоруссии [1, 5, 6, 13]. Ежегодно от непосредственного употребления алкоголя, последствий его отрицательного воздействия на организм, актов насилия, дорожно-транспортных происшествий (ДТП), спровоцированных лицами, находящимися в состоянии алкогольного опьянения, умирает больше людей, чем от СПИДа и туберкулеза вместе взятых. По данным ВОЗ 5,9% всех смертельных исходов ассоциированы с алкоголем [5, 13].

В Беларуси за один год умирает около 20 000 человек от заболеваний, связанных с вредным употреблением алкоголя [10], из них: более 11 000 – это смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (инфарктов, инсультов, сердечной недостаточности); около 6 000 смертей – от внешних причин (суицидов, травм, пожаров, утопления и ДТП) в состоянии алкогольного опьянения; свыше одной тысячи смертей – от алкогольного цирроза печени, и примерно столько же – от рака, который также связан с пьянством. В 2018 г. 1476 жителей Беларуси умерли от отравления алкоголем [10]. Это 1186 мужчин и 290 женщин. Лишь 10% из этих смертей связаны с некачественным алкоголем или употреблением метилового спирта. Почти все смерти в этой категории – от передозировки спиртного [10]. Достаточно существенный вклад в этот негативный процесс вносит женский алкоголизм с межполовым коэффициентом 1:4,1 (почти 25% смертности при отравлении алкоголем) [11, 12].

С начала нового тысячелетия во многих странах мира отмечается рост уровня потребления этанола среди женщин и снижение межполовой разницы уровня алкогольных проблем [3, 11, 12, 14]. Рост уровня алкогольных проблем среди женщин, особенно, молодых, связывают с увеличением их социальной роли в современном обществе и с их большей вовлеченностью в традиционно мужские сферы деятельности, что ассоциируется с финансовой независимостью и высоким уровнем стресса [15]. Эти процессы происходят на фоне изменения норм социального поведения, в том числе в виде увеличения социальной приемлемости женского пьянства и снижения его негативного восприятия общественным сознанием [16].

В свете вышеизложенного, актуальной задачей остаётся мониторинг распространенности алкогольных проблем в среде молодёжи (студентов), в том числе в контексте межполового градиента уровня связанных с алкоголем проблем.

Целью исследования явилось оценка распространенности употребления и злоупотребления алкоголем среди белорусских и иностранных студентов-медиков младших курсов разного пола с учетом их вероисповедания, а также рассчитать межполовой градиент этих показателей среди указанных групп респондентов.

Методика

В исследовании приняли участие 1049 студентов 1-го и 2-го курсов всех факультетов учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (УО «БГМУ») при их добровольном согласии. Среди 1049 человек было 832 белорусских студентов и 217 иностранных учащихся. Все студенты, согласившееся участвовать в исследовании, заполняли три анкеты: «Общая» со встроенным тестом «Искренность», содержащим 10 вопросов шкалы «Лжи» из методики «Уровень невротизации-психопатизации» [9] и анкеты психометрических тестов «AUDIT» и «CAGE» для выявления алкогольных проблем у респондентов [1, 13].

Вопросы анкеты «Общая» были утверждены Комитетом по биомедицинской этике УО «БГМУ» (10.02.2019) и позволяли оценить искренность (правдивость) ответов студентов, а также получить

общие сведения о них, включая их отношение к алкоголю (трезвенник или лицо, употребляющее алкогольные напитки). Ответы на вопросы шкалы «Лжи» позволяли оценить искренность студентов, что необходимо для суждения о степени доверия ответам испытуемых и по другим тестам. Это соответствует современным требованиям проведения психометрической диагностики [2]. Результаты психометрических тестов учитывались только в том случае, если число правдивых ответов шкалы «Лжи» составляло не менее 6 из 10 вопросов, т.е. 60-100%. Все анкеты респондентов, набравших в тесте «Искренность» 5 и менее баллов (≤50%) согласно рекомендаций [2, 9] не интерпретировались. По тесту «Искренность» набрали 50 и менее процентов 84 иностранных и 142 белорусских студентов: их анкеты были исключены из анализа. Для анализа использовались анкеты 823 молодых людей: 690 (163 юношей и 527 девушек) белорусских студентов и 133 иностранных учащихся – 90 молодых мужчин и 43 молодых женщин.

Для выявления распространенности употребления алкогольных напитков и связанных с этим алкогольных проблем среди студентов были использованы психометрические тесты «AUDIT» и «CAGE». Следует отметить, что эти тесты предложены ВОЗ [1, 13] для выявления начальных признаков алкогольных проблем и рекомендованы для использования в наркологической и общемедицинской практике Республики Беларусь (Инструкция по применению «Алгоритм клинической диагностики алкогольной болезни печени». Утверждена МЗ РБ 05.12.2013). Это позволило оценить у испытуемых наличие проблем, обусловленных алкоголем, а также рассчитать частоту и объём (разовый, месячный и годовой в пересчёте на абсолютный этанол) его потребления. Вопросы анкеты «Общая» позволяли дополнительно рассчитать стаж (общую длительность) и возраст начала потребления алкоголя, а также длительность периодов трезвости, узнать возраст самого испытуемого, его пол, место (страну) рождения (белорус или иностранец), вероисповедание, отношение к здоровому образу жизни. У всех 690 белорусских студентов рассчитывали средний балл успеваемости (СБУ) по изучаемой дисциплине на момент исследования.

Межполовой градиент у респондентов рассчитывался как соотношение распространенности трезвого образа жизни и употребления алкогольных напитков (в том числе, в опасном и вредном режиме) среди молодых людей (девушек и юношей) разного пола, а также в сравнении СБУ у них (белорусских студенток и студентов) в зависимости от балла шкалы теста «AUDIT».

Статистическая обработка данных проводилась с помощью Excel 2010 и стандартного статистического пакета «Статистика 10». Сравнение показателей между группами выполнено с помощью t-статистики (параметрический метод) и/или критерия согласия «χ^2» Пирсона (непараметрический метод). Достоверными считались результаты при уровне значимости $p<0,05$ [4, 7].

Результаты исследования

Анализ сведений, полученных из анкет 823 студентов (253 юношей и 570 девушек) 1-го и 2-го курсов УО «БГМУ», заслуживающих доверия согласно результатов скрытого теста «Искренность» (набрали 60 и более %), показал (табл. 1), что среди молодёжи было 145 трезвенников и 678 молодых людей, употребляющих алкоголь (УА). Таким образом, доля респондентов УА составила 82,4±1,3%, в том числе: среди белорусских младшекурсников – 89,3% (616 человек); среди иностранных учащихся – 46,6% (62 человека). Следовательно, распространённость УА среди иностранных учащихся была в 1,92 раза (χ^2=139,8; $p<0,000$) меньше, чем среди белорусских студентов.

Среди молодых мужчин был 71 трезвенник (28,1%), а среди молодых женщин – 74 трезвенницы с долей 13,0%, которая была в 2,16 раза (χ^2=27,457; $p<0,001$) меньше, чем у юношей. Межполовой градиент девушки/юноши равный 1:2,16 указывает на достоверно более высокую распространённость трезвого образа жизни среди молодых мужчин. Соответственно среди студентов удельный вес УА юношей составил 71,9%, а среди УА девушек – 87,0% при межполовом градиенте девушки/юноши равном 1:0,82 (χ^2=23,358; $p<0,000$), что указывает на достоверно большую вовлеченность молодых женщин в употребление алкогольных напитков.

Доля как молодых мужчин, так и молодых женщин УА была достоверно шире среди белорусских студентов по сравнению с иностранными учащимися. Она составляла соответственно 85,3% и 47,8% для юношей, т.е. в 1,78 раза больше ($p<0,001$) у студентов-белорусов и 90,5% и 44,2% для девушек, т.е. в 2,05 раза больше ($p<0,001$) у белорусских студенток. Межполовой градиент (девушки/ юноши) составил для белорусских студентов 1:0,94, а для иностранных учащихся – 1:1,09, что указывает на большую вовлеченность белорусских девушек в употребление алкогольных напитков.

Таблица 1. Удельный вес среди белорусских и иностранных студентов разного пола трезвенников и молодых людей, употребляющих алкоголь

№ п/п	Группа молодых людей	Удельный (уд.) вес студентов с разным отношением к алкоголю				
		общее число	трезвенников		употребляющих алкоголь	
			$n_{ТР}$	уд. вес, % (M±m)	$n_{УА}$	уд. вес, % (M±m)
1	Все (девушки + юноши)	823	145	17,6±1,3 *▲	678	82,4±1,3 *▲
2	Все белорусские студенты	690	74	10,7±1,2 *▲◙(3)	616	89,3±1,2 *▲◙(3)
3	Все иностранные студенты	133	71	53,4±4,3 *◙(2)	62	46,6±4,3 *◙(2)
4	Девушки	570	74	13,0±1,4 *▲♂(7;9)	496	87,0±1,4 *▲♂(7;9)
5	Белорусские студентки	527	50	9,5±1,3 *▲◙(6)♂(7;9)	477	90,5±1,3 *▲◙(6)♂(7;9)
6	Иностранные студентки	43	24	55,8±7,6 *◙(5)♂(7;8)	19	44,2±7,6 *◙(5)♂(7;8)
7	Юноши	253	71	28,1±2,8 *▲♀(4;5;6)	182	71,9±2,8 *▲♀(4;5;6)
8	Белорусские студенты	163	24	14,7±2,8 *▲◙(9)♀(6)	139	85,3±2,8 *▲◙(9)♀(6)
9	Иностранные студенты	90	47	52,2±5,3 *◙(8)♀(4;5)	43	47,8±5,3 *◙(8)♀(4;5)

Примечания: n – число молодых людей в группе или подгруппе; * – достоверность различий ($p<0,001$) доли трезвенников или молодых людей, употребляющих алкоголь, к нулевой гипотезе в каждой группе (с 1 по 9 включительно); ▲ – достоверность различий ($p<0,05$) между долями трезвенников и молодых людей, употребляющих алкоголь, внутри своей группы (1, 2, 4, 5, 7 и 8); ◙ – достоверность различий ($p<0,001$) между долями трезвенников среди белорусских и иностранных студентов (подгруппы 2-3) в том числе девушек (5-6) и юношей (8-9), а также между долями белорусских и иностранных учащихся, употребляющих алкоголь (подгруппы: 2-3; 5-6; 8-9 соответственно); ♂♀ – достоверность различий ($p<0,001$) между долями трезвенников среди студентов разного пола (девушек по отношению к юношам (подгрупп 7, 8 или 9) и наоборот юношей к девушкам /подгрупп 4, 5 или 6/), а также среди учащихся, употребляющих алкоголь, соответственно

Столь выраженные различия в употреблении алкоголя между белорусскими и иностранными студентами вероятно могут быть обусловлены этнокультурными и религиозными различиями между ними, учитывая, что большинство зарубежных учащихся прибыло с Ближнего Востока (Иран, Ливан), среднеазиатских республик (Туркменистан) и Юго-восточной Азии (Индия). В связи с этим была проанализирована религиозная принадлежность отечественных и иностранных учащихся и распространённость употребления ими алкоголя.

Среди белорусских студентов преобладали христиане (76,5%): православные (67,1%) и католики (9,4%); а также были атеисты и неопределившиеся со своими взглядами молодые люди (22,8%); мусульмане (0,7%). Среди иностранных студентов были мусульмане (54,2%); буддисты (16,5%); атеисты и неопределившиеся со своими взглядами молодые люди (16,5%); христиане (11,3%): православные (3,0%) и католики (8,3%); иудаисты (1,5%). Распространённость трезвого образа жизни и УА (табл. 2) среди молодых людей составила соответственно среди христиан 10,7% и 89,3% (православных – 10,3% и 89,7%; католиков – 13,2% и 86,8%); буддистов – 45,5% и 54,5% и мусульман – 62,3% и 37,7%. Среди атеистов и неопределившиеся со своими взглядами молодых людей доля трезвенников и лиц УА (табл. 2) составила соответственно 16,2% и 83,8%, а именно: среди белорусов – 10,2% и 89,8%; среди иностранных учащихся – 59,1% и 40,9%. Таким образом, религиозные и этнокультурные особенности воспитания молодых людей вносят существенный вклад в их отношение к употреблению алкогольных напитков.

Расчёт межполового градиента трезвого образа жизни составил по мере возрастания для молодежи разного вероисповедования: 1:0,73 – у исповедующих ислам; 1:1,62 – буддистов; 1:1,88 – христиан; 1:2,16 – атеистов и неопределившихся. Следовательно, отсутствие или неопределённость религиозных убеждений снижают распространённость трезвого образа жизни среди молодых женщин по сравнению с молодыми мужчинами более чем в 2 раза.

Расчёт распространённости опасного и вредного режимов употребления алкоголя белорусскими студентами младших курсов показал, что он составил у девушек 10,8±1,4% случаев, а у юношей 18,4±3,0% (χ^2=7,801; $p<0,01$) при межполовом градиенте равном 1:1,7. Столь низкий межполовой градиент указывает на рост алкогольных проблем у молодых женщин Беларуси.

Анализ сведений о начале УА белорусскими респондентами показал, что динамика прироста составляла в 7-10-летнем возрасте +3,2±0,7% (к 6-летним детям); в 11-14 лет – +17,0±1,4% (к младшим школьникам 7-10 лет); в 15-17 лет – +54,0±1,9% (к детям среднего школьного возраста 11-14 лет); у студентов в 18, 19 лет – +13,3±1,3% (к ученикам старшей школы 15-17 лет). Выявленные факты указывают на важность начала пропаганды трезвого образа жизни уже среди учеников средней школы не позже чем с 4-5 классов при активном привлечении к этому родителей, служащих прямым примером своим детям, школьных педагогов, тренеров, священнослужителей.

Таблица 2. Удельный вес респондентов, употребляющих алкоголь (УА), среди студентов разного пола и вероисповедования

№ п/п	Вероисповедание молодых людей (МЛ)	Группы и подгруппы молодых людей (МЛ) различного вероисповедания и удельный (уд.) вес среди них УА респондентов с учётом места их рождения				
		общее число МЛ (N)	Белорусские студенты		Иностранные учащиеся	
		$N = N_{БС} + N_{ИУ}$	$n_{БС-УА}$	уд. вес, % (M±m)	$n_{ИУ-УА}$	уд. вес, % (M±m)
1	Вся выборка МЛ	823 = 690 + 133	616	89,3±1,2 * ▲(5) ■	62	46,6±4,3 * ▲(3,4,7) ■
2	Православие	465 = 463 + 4	416	89,8±1,4 * ▲(5)	3	75,0±21,7 *
3	Католицизм	76 = 65 + 11	57	87,7±4,1 * ▲(5)	9	81,8±11,6 *
4	Христианство	543 = 528 + 15	473	89,6±1,3 * ▲(5)	12	80,0±10,3 *
5	Ислам	77 = 5 + 72	2	40,0±21,9 ▲(1-4,8)	27	37,5±5,7 * ▲(3,4,7)
6	Буддизм	22 = 0 + 22	---	---	12	54,5±10,6 * ▲(7)
7	Иудаизм	2 = 0 + 2	---	---	2	100 ▲(1,5,6,8)
8	Атеизм +	179 = 157 + 22	141	89,8±2,4 * ▲(5) ■	9	40,9±10,5 * ▲(3,4,7) ■
1	Девушки (все из МЛ)	570 = 527 + 43	477	90,5±1,3 * ▲(5) ■	19	44,2±7,6 * ▲(2) ■
2	Православие	367 = 365 + 2	335	91,8±1,4 * ▲(5) ■ ♂	2	100 ▲(1,5) ■
3	Католицизм	52 = 48 + 4	42	87,5±4,8 * ▲(5)	3	75,0±21,7 *
4	Христианство	419 = 413 + 6	377	91,3±1,4 * ▲(5) ♂	5	83,3±15,2 *
5	Ислам	28 = 4 + 24	1	25,0±21,7 ▲(1-4,8)	6	25,0±8,8 * ▲(2)
6	Буддизм	9 = 0 + 9	---	---	6	66,7±15,7 *
7	Иудаизм	0 = 0 + 0	---	---	-	---
8	Атеизм +	114 = 110 + 4	99	90,0±2,9 * ▲(5) ■	2	50,0±25,0 ■
1	Юноши (все из МЛ)	253 = 163 + 90	139	85,3±2,8 * ■	43	47,8±5,3 * ■
2	Православие	100 = 98 + 2	81	82,7±3,8 * ♀	1	50,0±25,0
3	Католицизм	24 = 17 + 7	15	88,2±7,8 *	6	85,7±13,2 * ▲(5,8)
4	Христианство	124=115 + 9	96	83,5±3,5 * ♀	7	77,8±13,9 *
5	Ислам	49 = 1 + 48	1	100	21	43,8±7,2* ▲(3)
6	Буддизм	13 = 0 + 13	---	----	6	46,2±13,8*
7	Иудаизм	2 = 0 +2	---	----	2	100
8	Атеизм +	65 = 47 + 18	42	89,4±4,5 * ■	7	38,9±11,5* ▲(3) ■

Примечания: N – число молодых людей (МЛ) в группе или подгруппе; n – число трезвенников в группе или подгруппе; *– достоверность различий ($p<0,05$) доли респондентов УА к нулевой гипотезе в каждой подгруппе; ▲ – достоверность различий ($\chi^2 \geq 3,841; p<0,05$) между количеством и долями респондентов УА в подгруппах белорусских студентов (БС) различного вероисповедания, а также в подгруппах иностранных учащихся (ИУ) различного вероисповедования; ■ – достоверность различий ($p<0,001$) между долями респондентов УА среди белорусских и иностранных студентов одной группы; ♂♀ – достоверность различий ($p<0,001$) между долями респондентов УА среди белорусских студентов разного пола одного вероисповедования

Известно, что основным показателем трудовой деятельности учащихся является их успеваемость. Успеваемость была оценена в исследованиях как средний балл всех оценок, полученных индивидуально каждым белорусским студентом по дисциплине «Нормальная физиология» или «Анатомия и физиология человека» за период обучения предшествующий проведению исследования. Она анализировалась в соответствии с отношением студентов к потреблению алкогольных напитков (баллом теста «AUDIT») и их полом (табл. 3).

Из данных таблицы видно, что потребление алкогольных напитков приводит к снижению академической успеваемости студентов как среди юношей, так и среди девушек. Причём по мере увеличения алкогольных проблем о чём свидетельствовало повышение балла теста «AUDIT» успеваемость студентов прогрессивно снижалась и, прежде всего, среди девушек. Об этом свидетельствовало постоянное достоверное снижение СБУ у студентов УА по отношению к трезвенникам на 0,46-0,93 балла, в том числе: среди девушек – на 0,48-1,19 балла; среди юношей – на 0,42-0,52 балла. Межполовой градиент академической успеваемости отсутствовал у трезвенников, а у студентов УАН выявлялся при повышении балла теста «AUDIT» более 3. Так, успеваемость девушек УАН и набравших по тесту «AUDIT» 4 (4-17) и выше (5-17, 6-17 и более) баллов по отношению к юношам была достоверно ниже и прогрессивно нарастала от 4,9% (при «AUDIT» 4-17 баллов) до 13,3% (при «AUDIT» 8-17 баллов). Полученные факты указывают на большую токсичность действия этанола на состояние высших интегративных функций мозга у женщин по сравнению с мужчинами.

Таблица 3. Успеваемость белорусских студентов разного пола трезвенников (Тр) и употребляющих алкоголь (УА)

№	Балл по AUDIT	Средний балл успеваемости (СБУ) и его отличия у студентов УА (Δ и %) к трезвенникам						
		у обоих полов		среди девушек (Д)		среди юношей (Ю)		разность между Ю и Д
		N	СБУ(M±m) / Δ ($M_{УАН}$–$M_{Тр}$) и %	N	СБУ(M±m) / Δ ($M_{УАН}$–$M_{Тр}$) и %	N	СБУ(M±m) / Δ ($M_{УАН}$–$M_{Тр}$) и %	Δ СБУ ($M_{Ю}$ – $M_{Д}$) / % (ΔСБУ●100:$M_{Д}$)
1	0 (Тр)	74	6,52±0,12 б / 0 б и 100 %	50	6,52±0,16 б / 0 б и 100 %	24	6,53±0,17 б / 0 б и 100 %	+0,01 б / +0,2 %
2	1	145	6,49±0,07 б◘(3-10) / –0,03 б и 99,5 %	121	6,48±0,08 б ◘(3-10) / –0,04 б и 99,4 %	24	6,52±0,17 б ◘(3-10) / –0,01 б и 99,8 %	+0,04 б / +0,6 %
3	1-17	616	6,06±0,04 б*◘(2,4-10) / –0,46 б* и 92,9 %*	477	6,04±0,05 б*◘(2,5-10) / –0,48 б* и 92,6 %*	139	6,11±0,09 б*◘(2) / –0,42 б* и 93,6 %*	+0,07 б / +1,2 %
4	2-17	471	5,93±0,05б*◘(2,3,9,10)/ –0,56 б* и 91,4 %*	356	5,90±0,06 б*◘(2,7-10)/ –0,52 б* и 92,0 %*	115	6,04±0,10 б*◘(2) / –0,49 б* и 92,5 %*	+0,14 б / +2,4 %
5	3-17	361	5,92±0,06б*◘(2,3,9,10)/ –0,60 б* и 90,8 %*	260	5,86±0,07б*◘(2,3,8-10)/ –0,66 б* и 89,9 %*	101	6,09±0,11 б*◘(2) / –0,44 б* и 93,3 %*	+0,23 б / +3,9%
6	4-17	299	5,84±0,06 б*◘(2,3,10)/ –0,68 б* и 89,6 %*	208	5,75±0,08б*♂◘(2,3,9,10)/ –0,77 б* и 88,2 %*	91	6,03±0,11 б*♀◘(2) / –0,50 б* и 92,3 %*	+0,28 б ♂♀/ +4,9 % ♂♀
7	5-17	232	5,78±0,07 б*◘(2,3)/ –0,74 б* и 88,7 %*	151	5,64±0,09 б*♂◘(2-4)/ –0,88 б* и 86,5 %*	81	6,01±0,12 б*♀◘(2) / –0,52 б* и 92,0 %*	+0,37 б ♂♀/ +6,6 % ♂♀
8	6-17	177	5,76±0,08 б*◘(2,3)/ –0,76 б* и 88,3 %*	111	5,61±0,10 б*♂◘(2-5)/ –0,91 б* и 86,0 %*	66	5,97±0,12 б*♀◘(2) / –0,56 б* и 91,4 %*	+0,36 б ♂♀/ +6,4 % ♂♀
9	7-17	130	5,64±0,09 б*◘(2-5) / –0,88 б* и 86,5 %*	84	5,41±0,11 б*♂◘(2-6) / –1,11 б* и 83,0 %*	46	6,02±0,13 б*♀◘(2) / –0,51* б и 92,2 %*	+0,61 б ♂♀ / +11,3 % ♂♀
10	8-17	87	5,59±0,11 б*◘(2-6)/ –0,93 б* и 85,7 %*	57	5,33±0,13 б*♂◘(2-6) / –1,19 б* и 81,7 %*	30	6,04±0,16 б*♀◘(2) / –0,49* б и 92,5 %*	+0,71 б ♂♀ / +13,3 % ♂♀

Примечания: № п/п – номер группы обследуемых (трезвенников – 1 и УА – 2-10) по порядку; n – число молодых людей в группах от 1-й до 10-й – девушки + юноши (Д+Ю) и подгруппах только Д или только Ю; * – достоверность различий (p<0,05) СБУ трезвенников (Д+Ю, Д или Ю) от студентов УА (соответственно: Д+Ю, Д или Ю), имеющих по шкале теста «AUDIT» 1 и более баллов; ♂♀ – достоверность различий (p<0,05) между СБУ девушек и юношей УА своей группы 2, 3, 4 и далее № п/п (по результатам шкалы теста «AUDIT») . ◘ – достоверность различий (p<0,05) СБУ между студентами разных групп УА с различным баллом шкалы теста «AUDIT» в соответствующих подгруппах между Д+Ю, только Д или только Ю

Обсуждение результатов исследования

Проведенное в 2017 г. социологическое исследование [8] показало, что более 1/3 взрослых белорусских респондентов (34,9%) трезвенники, пиво употребляют 16,1% опрошенных, слабоалкогольные напитки – 23,4%, а крепкий алкоголь – 21,7%. Установленные факты (табл. 1) показывают более широкое распространение употребления алкоголя среди молодежи (89,3%) по сравнению с взрослым населением Республики Беларусь (65,1%) [8] и достоверно меньшую долю лиц, ведущих трезвый образ жизни, среди белорусских студентов по отношению к иностранным учащимся, исповедующих ислам и буддизм (табл. 2). Это указывает на существенную роль этнокультурных и религиозных особенностей воспитания молодёжи на их отношение к употреблению алкогольных напитков.

Полученные результаты подтверждают актуальность утвержденных мероприятий «Государственной программы национальных действий по предупреждению и преодолению пьянства и алкоголизма на 2016-2020 годы» [6] по разработке безалкогольных сценариев-обрядов проведения основных наиболее распространенных торжеств (свадьба, день рожденья, поминки и пр.), праздников (Новый год, Рождество, Пасха, «Дажынки», День города и др.) с последующим введением данного направления в план подготовки и повышения квалификации специалистов учреждений культуры, а также с пожеланием к служителям христианских церквей изменить часть процедур с использованием алкогольных напитков в исторически сложившихся ритуалах. В то же время, полученные данные указывают на необходимость гораздо более раннего начала воспитания трезвого образа жизни уже у школьников 11 лет и старше при активном участии их родителей и учителей.

УА у большинства студентов приводит к нарушению состояния у них высших интегративных функций мозга, что проявляется снижением их академической успеваемости (табл. 3). Особенно, выражено это негативное влияние этанола на высшие интегративные функции мозга у молодых женщин, СБУ которых прогрессивно и достоверно понижался по мере нарастания алкогольных проблем и повышении балла теста «AUDIT» более 1. У студенток, набравших по тесту «AUDIT» 4 и более баллов СБУ становился достоверно ниже аналогичного показателя в группах студентов

УА, что подтверждает существующие представления о меньшей устойчивости женщин по отношению к токсическим эффектам алкоголя по сравнению с мужчинами [14]. Известен так называемый «телескопический эффект», который заключается в более высоком уровне алкогольных проблем у женщин при более низком уровне потребления алкоголя [16], который в нашем случае проявлялся большим снижением СБУ студенток УА по сравнению со студентами.

Гендерный (межполовой) градиент, например, «употребление алкоголя с вредными последствиями» хорошо описан в отечественной и зарубежной медицинской литературе и составляет у взрослых людей в трудоспособном возрасте около 1:4 (женщины/мужчины), а у несовершеннолетних 1:2,2 [11, 12]. В представленном исследовании данный показатель опасного и вредного режимов употребления алкоголя составил 1:1,7. Таким образом, у студентов имеет место наиболее низкий межполовой градиент среди потребителей алкоголя с вредными последствиями, что указывает на растущую вовлеченность молодых женщин в УА и необходимость проведения превентивных мероприятий среди них во время обучения начиная уже со школы и активно продолжая в университетах.

Выводы

1. Удельный вес употребляющих алкоголь студентов 1-го и 2-го курса УО «БГМУ» указывает на большую вовлеченность девушек в употребление алкогольных напитков. Распространённость употребления алкоголя среди молодых респондентов обоих полов была достоверно шире среди белорусских студентов по сравнению с иностранными учащимися. Установлено резкое снижение межполового градиента распространённости опасного и вредного режимов употребления алкоголя белорусскими студентками и студентами младших курсов, что указывает на существенный рост алкогольных проблем у молодых женщин Беларуси.
2. Среди белорусских студентов преобладали православные христиане и атеисты, включая неопределившиеся со своими взглядами молодые люди; среди иностранных учащихся – мусульмане, буддисты, а также атеисты. Удельный вес употребления алкоголя молодыми людьми составил среди православных христиан 89,7%; мусульман – 37,7%; буддистов – 54,5%; атеистов – 83,8%. Причем среди белорусов 89,8%, как у православных; среди иностранных учащихся – 40,9%, т.е. почти как у мусульман.
3. Выявлено более выраженное негативное влияние этанола на состояние высших интегративных функций мозга девушек, СБУ которых прогрессивно и достоверно понижался по мере нарастания алкогольных проблем и повышении балла теста «AUDIT» у них по сравнению с юношами. Растущая вовлеченность в употребление алкоголя молодежи Беларуси требует адресных мер профилактики, включающих предоставление информации о повышенном риске развития связанных с алкоголем проблем и пропаганду здорового образа жизни среди школьников и студентов.

Литература (references)

1. Алкоголизм: Руководство для врачей / Под ред. Н.Н. Иванца, М.А. Винниковой. – М.: ООО «Издательство «МИА», 2011. – 856 с. [*Alkogolizm: Rukovodstvo dlja vrachej*. Alcoholism: A guide for doctors / Ed. by N.N. Ivanets, M.A. Vinnikova. – Moscow: OOO "Publishing house "MIA", 2011. – 856 p. (in Russian)]
2. Власенко В.И. Психофизиология: методологические принципы профессионального психологического отбора / Под ред. В.А. Переверзева. – Минск, 2005. – 244 с. [Vlasenko V.I. *Psihofiziologija: metodologicheskie principy professional'nogo psihologicheskogo otbora.* Psychophysiology: methodological principles of professional psychological selection / Ed. by V.A. Pereverzev. – Minsk, 2005. – 244 p. (in Russian)]
3. Вэлком М.О., Разводовский Ю.Е., Переверзева Е.В. и др. Гендерные различия потребления алкоголя студентами-медиками // Здравоохранение. – 2013. – №7. – С. 26-34. [Velkom M.O., Razvodovskij Ju.E., Pereverzeva E.V. i dr. *Zdravoohranenie*. Health care. – 2013. – N7. – P. 26-34. (in Russian)]
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Медицина, 1999. – 460 с. [Glanc S. *Mediko-biologicheskaja statistika*. Medico-biological statistics. – Moscow: Medicine, 1999. – 460 p. (in Russian)]

5. Глобальная стратегия сокращения вредного употребления алкоголя / ВОЗ. – Женева, Швейцария, 2010. – 40 с. [*Global'naja strategija sokrashhenija vrednogo upotreblenija alkogolja*. Global strategy for reducing the harmful use of alcohol / WHO. – Geneva, Switzerland, 2010. – 40 p. (in Russian)]
6. Государственная программа национальных действий по предупреждению и преодолению пьянства и алкоголизма на 2016-2020 годы // URL:http://minzdrav.gov.by/ru/ministerstvo/gosudarstvennye-programmy/index.php / [*Gosudarstvennaja programma nacional'nyh dejstvij po preduprezhdeniju i preodoleniju p'janstva i alkogolizma na 2016–2020 gody*. State program of national actions to prevent and overcome drunkenness and alcoholism for 2016-2020 // URL:http://minzdrav.gov.by/ru/ministerstvo/gosudarstvennye-programmy/index.php / (in Russian)]
7. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. 2-е изд. – СПб: Фолиант, 2006. – 432 с. [Zajcev V.M., Lifljandskij V.G., Marinkin V.I. *Prikladnaja medicinskaja statistika*. Applied medical statistics. 2nd ed. – Saint-Petersburg: Folio, 2006. – 432 p. (in Russian)]
8. Институт социологии Национальной академии наук Беларуси. – 2017. URL:http://socio.bas-net.by/informatsiya/; https://www.belta.by/society/view/bolee-treti-belorusov-vedut-absoljutno-trezvyj-obraz-zhizni- issledovanie-251521-2017/. *Institut sociologii Nacional'noj akademii nauk Belarusi.* – 2017. Institute of sociology of the National Academy of Sciences of Belarus. 2017. URL:http://socio.bas-net.by/informatsiya/; https://www.belta.by/society/view/bolee-treti-belorusov-vedut-absoljutno-trezvyj-obraz-zhizni-issledovanie-251521-2017/ (in Russian)]
9. Кабанов М.М., Личко А.Е., Смирнов В.М. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике – Л.: Медицина, 1983. – 310 с. [Kabanov M.M., Lichko A.E., Smirnov V.M. *Metody psihologicheskoj diagnostiki i korrekcii v klinike.* Methods of psychological diagnostics and correction in the clinic. – Leningrad: Medicine, 1983. – 310 p. (in Russian)]
10. Национальный статистический комитет Республики Беларусь. – 2018. URL: https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/bazy-dannyh/. http://www.nalog.gov.by/ru/news_ministerstva_minsk_ru/view/informatsija-o-smertnosti-grazhdan-ot-sluchajnogo-otravlenija-alkogolem-po-g-minsku-35038/ [*Nacional'nyj statisticheskij komitet Respubliki Belarus.* National statistical Committee of the Republic of Belarus. – 2018. URL:https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/bazy-dannyh/.http://www.nalog.gov.by/ru/news_ministerstva_minsk_ru/view/informatsija-o-smertnosti-grazhdan-ot-sluchajnogo-otravlenija-alkogolem-po-g-minsku-35038/ (in Russian)]
11. Разводовский Ю.Е. Алкоголизация женщин как атрибут современного общества // Собриология. – 2018. – №2. – С. 67-70. [Razvodovskij Ju.E. *Sobriologija.* Sobriology. – 2018. – N2. – P. 67-70. (in Russian)]
12. Разводовский Ю.Е. Зиматкина, Т.И., Переверзев В.А. и др. Гендерный градиент эпидемиологических параметров алкогольной зависимости // Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и терапии: сборник материалов Республиканской научно-практической конференции с международным участием, 24-25 сентября 2020 г. / Отв. ред. А.С. Александрович. – Гродно: ГрГМУ, 2020. – С. 248-252. [Razvodovskij Ju.E., Zimatkina, T.I., Pereverzev V.A. i dr. *Sovremennye voprosy radiacionnoj i jekologicheskoj mediciny, luchevoj diagnostiki i terapii: sbornik materialov Respublikanskoj nauchno-prakti-cheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, 24-25 sentjabrja 2020.* Modern issues of radiation and environmental medicine, radiation diagnostics and therapy: collection of materials of the Republican scientific and practical conference with international participation, September 24-25, 2020 / Ed. by A. S. Aleksandrovich. – Grodno: GRSMU, 2020. – P. 248-252.(in Russian)]
13. AUDIT: the Alcohol Use Disorders Identification Test : guidelines for use in primary health care(second edition) 18 November 2019 – URL: : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67205/ WHO_MSD_MSB_01.6a.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
14. Nolen-Hoeksema S. Gender differences in risk factors and consequences for alcohol use and problems // Clinical Psychology Review. – 2004. – V. 24. – P. 981-1010.
15. Simons-Morton B.G., Farat T., Ter Bogt N.F.M. et al. Gender specific trends in alcohol use: cross-cultural comparisons from 1998 to 2006 in 24 countries and regions // International Journal of Public Health. – 2009. – V.54(Suppl.2). – P. 199-208.
16. Wilsnack R.W., Vogeltanz N.D., Wilsnack S.C., Harris T.R. Gender differences in alcohol consumption and adverse drinking consequences: Cross-cultural patterns // Addiction. – 2000. – V.95. – P. 251-265.

Информация об авторах

Блажко Андрей Сергеевич – ассистент кафедры нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: 220270@mail.ru

Переверзев Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: Pereverzev2010@mail.ru; PereverzevVA@bsmu.by

Сикорский Анатолий Викторович – кандидат медицинских наук, доцент, доцент 2-й кафедры детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь: E-mail: sikorsky@bsmu.by

Евсеев Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, заведующий научно-исследовательским центром ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Никитина Ольга Сергеевна – старший преподаватель кафедры нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: nikitulya@mail.ru

Разводовский Юрий Евгеньевич – кандидат медицинских наук, заведующий отделом медико-биологических проблем алкоголизма государственного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси», Республика Беларусь, и.о. заместителя директора по научной работе. E-mail: razvodovsky@tut.by

Вэлком Мэнизибэя Осайн – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой физиологии человека НИЛ университета, Абужа, Нигерия. E-mail: menimed1@yahoo.com

Пожарицкий Александр Михайлович – студент лечебного факультета УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: 220270@mail.ru

Переверзева Елена Вячеславовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: ElenaVP2015@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.329:616.33:616.342 14.01.04 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.12

ДОМИНИРУЮЩИЕ НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ПО ДАННЫМ ЭЗОФАГОГАСТРО-ДУОДЕНОСКОПИИ У АМБУЛАТОРНЫХ БОЛЬНЫХ ЗА 2010-2019 гг.

© Руссиянов В.В., Руссиянов А.В.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Цель. Изучить распределение доминирующих нозологических форм поражения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта по данным эзофагогастродуоденоскопии у амбулаторных больных г. Смоленска за период с 2010 по 2019 гг.

Методика. Изучено распределение нозологических форм поражения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта по данным эзофагогастродуоденоскопии у амбулаторных больных за последние десять лет. Эндоскопические исследования проводились на аппаратах KARL STORZ (Германия) и Fujinon (Япония). Биопсийный материал исследовался на базе Смоленского областного института патологии.

Результаты. Установлено, что такие заболевания, как хронический гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и язвенная болезнь, занимали ведущее место в структуре заболеваемости верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Наблюдался рост больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и уменьшение больных язвенной болезнью. Имелась отчетливая тенденция к снижению больных с пищеводом Барретта. Не было роста больных с раком желудка за последние десять лет.

Заключение. Сделан вывод, что эзофагогастродуоденоскопия является незаменимым методом исследования при диагностике заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта. Внедрение в амбулаторную практику методов исследования и лечения инфекции Helicobacter pylori приводит к снижению заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта и развития их осложнений.

Ключевые слова: эзофагогастродуоденоскопия, хронический гастрит, язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта, Helicobacter pylori, рак желудка

DOMINATING NOSOLOGICAL FORMS ACCORDING TO DATA OF ESOPHAGO-STRODUODENOSCOPY IN OUTPATIENTS OVER THE LAST TEN YEARS

Russianov V.V., Russianov A.V.

Smolensk State Medical University, Krupskoy St., 28, 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To study the distribution of the dominant nosological forms of the upper gastrointestinal tract lesions according to the data of esophagogastroduodenoscopy in outpatients in Smolensk for the period from 2010 to 2019.

Methods. The distribution of nosological forms of the upper gastrointestinal tract lesions according to the data of esophagogastroduodenoscopy in outpatients for the last ten years was studied. Endoscopic studies were carried out on CARL STORZ (Germany) and Fujinon (Japan) devices. The biopsy material was studied on the basis of Smolensk regional institute of pathology.

Results. It was found out that such diseases as chronic gastritis, gastroesophageal reflux disease and ulcer disease took the leading place in the structure of the upper gastrointestinal tract morbidity. There was an increase in patients with gastroesophageal reflux disease and a decrease in patients with ulcer disease. There was a distinct tendency for decrease in the number of patients with Barrett's esophagus. There was no increase in patients with stomach cancer in the last ten years.

Conclusion. It has been concluded that esophagogastroduodenoscopy is an indispensable method of research in diagnostics of diseases of the upper part of the digestive tract. Introduction of the methods of investigation and treatment of Helicobacter pylori infection in outpatient practice leads to reduction of diseases of the upper part of the digestive tract and development of their complications.

Keywords: esophagogastroduodenoscopy, chronic gastritis, peptic ulcer, gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, stomach cancer

Введение

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) является незаменимым методом исследования при диагностике заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта и как скрининговый метод выявления злокачественных новообразований. Этот метод дает возможность выявлять признаки заболевания на более ранних стадиях развития, оценивать степень его выраженности (или стадию заболевания), проводить морфологическое исследование слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки с целью раннего выявления клеточной метаплазии или дисплазии [1, 2, 9].

Целью исследование явилось изучение распределения доминирующих нозологических форм поражения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта по данным эзофагогастродуоденоскопии у амбулаторных больных г. Смоленска за период с 2010 по 2019 гг.

Методика

Проведен анализ ежегодных отчетов данных эзофагогастродуоденоскопий в поликлинике №3 г. Смоленска за последние десять лет (с 2010 по 2019 года). Эндоскопические исследования проводились на аппаратах KARL STORZ (Германия) и Fujinon (Япония). Биопсийный материал исследовался на базе Смоленского областного института патологии. Результаты исследования обрабатывались с помощью программного пакета Statistica 10. Статистический анализ количественных признаков проводился по критерию Стьюдента. Различия считались значимыми при уровне вероятности $p<0,05$, допустимой при проведении медицинских научных исследований (при уровне $p<0,1$ расценивались как тенденция).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ ежегодных отчетов ЭГДС в течение 10 лет показал, что основную группу больных с заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта составили пациенты с хроническим гастритом (ХГ) – 84%, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) выявлялась у 10,3%, язвенная болезнь (ЯБ) – у 4,0%, полипы желудка – у 1,2%, пищевод Барретта (ПБ) – у 0,3%, рак желудка – у 0,2% пациентов (рис. 1).

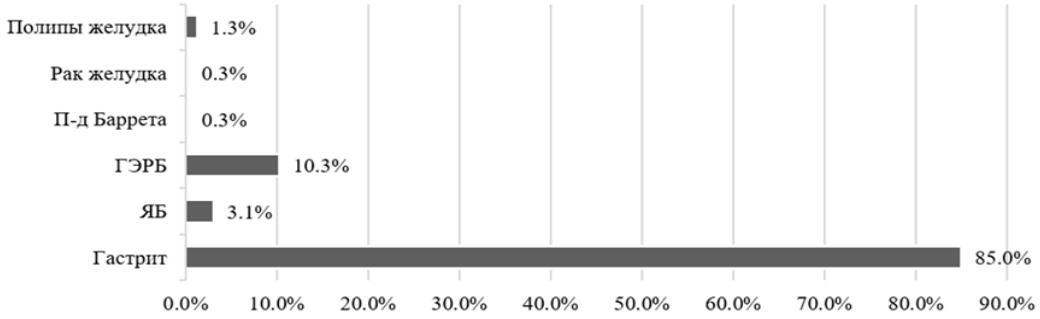


Рис. 1. Соотношение доминирующих нозологических форм за 2010-2019 гг. по данным ЭГДС

Полученные результаты показали, что кислотозависимые заболевания, такие как ХГ, ГЭРБ и ЯБ занимают ведущее место в структуре заболеваемости верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у амбулаторных больных г. Смоленска. Надо отметить, что ГЭРБ и ЯБ у пациентов выявлялись реже, чем в общей популяции по России (ГЭРБ встречается у 20% населения; ЯБ - у 8-10%) [4, 8]. ПБ выявлялся у 3,4% больных ГЭРБ (по литературным данным ПБ возникает в 10-20% случаев) [9]. Количество больных раком желудка было так же меньше, чем в популяции - 0,3% (в мире ежегодно регистрируется 798 тыс. новых случаев, что составляет 9,9%) [2].

Изучая соотношение различных форм ХГ за десять лет, было получено, что большее количество пациентов выявлялось с хроническим неатрофическим гастритом (ХНГ). Количество же выявляемых пациентов с ХНГ по годам достоверно не отличалось (p>0,05) (рис. 2).

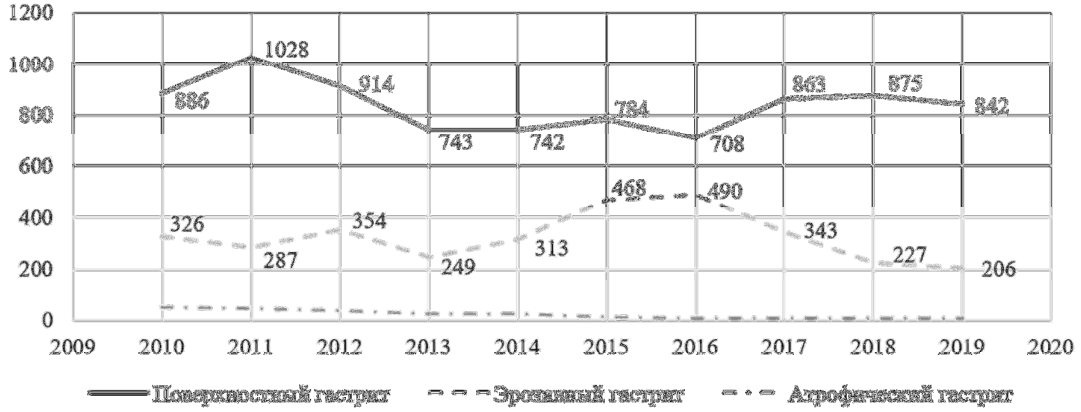


Рис. 2. Соотношение различных форм гастрита за 2010-2019 гг.

Среди пациентов с хроническим эрозивным гастритом (ХЭГ) отмечалась некоторая тенденция к уменьшению в конце десятилетия, хотя достоверных различий в начале и в конце десятилетия не отмечалось (p>0,05). Количество пациентов с хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) достоверно снизилось к концу десятилетия (p<0,001), что связано с широким внедрением в амбулаторную практику методов исследования инфекции Helicobacter pylori (HP) и проведение на ранних этапах эрадикационной терапии, что дает возможность приостановить прогрессирование атрофических изменений в слизистой оболочке желудка (а в ряде случаев даже вызвать обратное развитие) [1]. Сейчас уже становится очевидным, что ХАГ связан главным образом с длительно текущей инфекцией HP [5].

Изучая динамику распространения ГЭРБ среди амбулаторных больных за последние 10 лет было выявлено, что имеется рост рефлюксной болезни, что коррелирует с данными других авторов [7, 8]. Выявлена достоверная разница в соотношении больных за первую и последнюю пятилетки (p<0,001) (рис. 3).

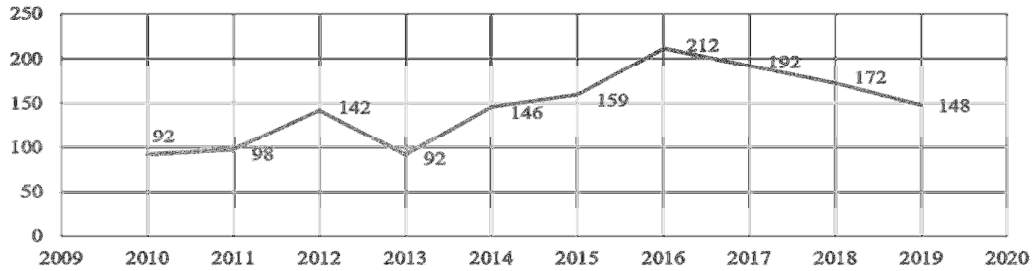


Рис. 3. Динамика выявляемости ГЭРБ у амбулаторных больных за 2010-2019 гг.

Данная тенденция отмечается во многих высоко развитых странах, чему способствуют: малоподвижный образ жизни, переедание, избыточная масса тела, прием лекарственных препаратов, снижающих давление нижнего пищеводного сфинктера и ряд других факторов [6, 8].

Наблюдая динамику развития ПБ за последние 10 лет у больных ГЭРБ было выявлено (рис. 4), что имеется отчетливая тенденция к снижению количества больных с данным осложнением (разница за первые и последние пять лет была достоверной, p<0,001). Таким образом, рост рефлюксной болезни у амбулаторных пациентов за последнее десятилетие и уменьшение такого осложнения как ПБ, может свидетельствовать о том, что в лечении данного заболевания на современном этапе стали широко применять наиболее эффективные антисекреторные препараты, такие как ингибиторы протонной помпы, в том числе капсулы с модифицированным высвобождением, которые улучшают контроль кислотопродукции при однократном применении, и повышают комплаентность лечения [3, 6].

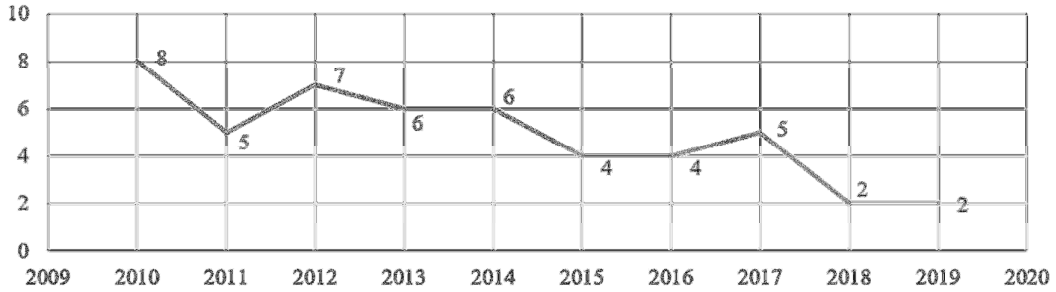


Рис. 4. Динамика выявляемости ПБ у больных ГЭРБ за 2010-2019 гг.

Динамика выявляемости ЯБ у амбулаторных больных представлена на рис. 5. Как видно из представленных данных, количество выявленных больных ЯБ значительно снизилось за последние 10 лет. Достоверное снижение наблюдалось в группе больных ЯБ ДПК (разница за первые и последние пять лет была достоверной, $p<0,05$) и имелась тенденция к снижению в группе больных ЯБЖ ($0,1>p>0,05$). Эти результаты свидетельствуют о том, что широкое внедрение в амбулаторную практику эрадикационной терапии, направленной на уничтожение Hp, приводит к уменьшению количества больных с данной патологией.

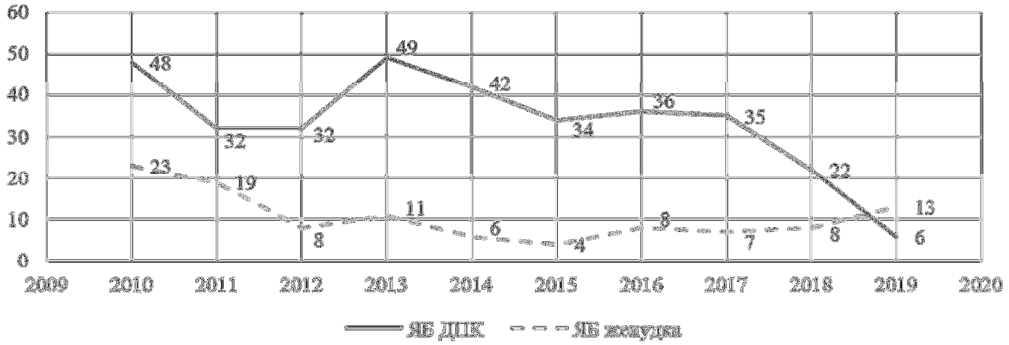


Рис. 5. Динамика выявляемости ЯБ у амбулаторных больных за 2010-2019 гг.

Динамика выявляемости рака желудка у амбулаторных больных представлена на рис. 6. Достоверной разницы за первую и последнюю пятилетку не выявлено ($p<0,05$).

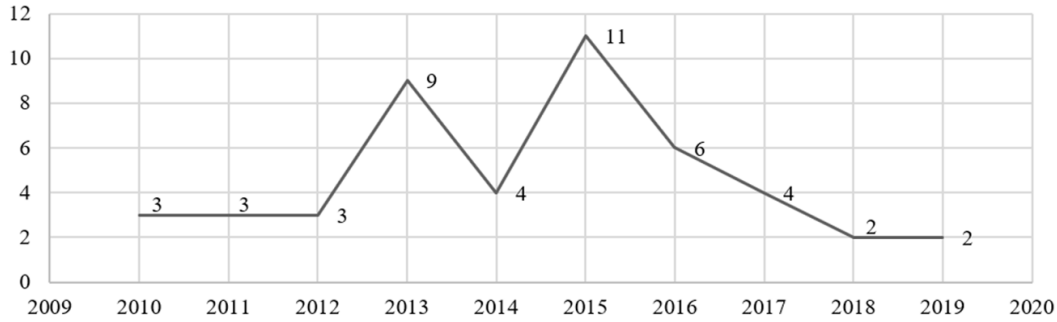


Рис. 6. Динамика выявляемости рака желудка у амбулаторных больных за 2010-2019 гг.

Эти результаты еще раз подтверждают тот факт, что такие осложнения хронического геликобактерного гастрита как ЯБ, и, возможно, рак желудка, имеют эпидемиологические показатели сходные с таковыми при геликобактерном гастрите, а широкое внедрение в амбулаторную практику эрадикационной терапии значительно снижает риск развития этих осложнений [1, 2, 10].

Динамика выявляемости полипов желудка у амбулаторных больных представлена на рис. 7. Полученные результаты показывают, что достоверной разницы в выявлении полипов желудка за первые и последние 5 лет не было ($p>0,05$).

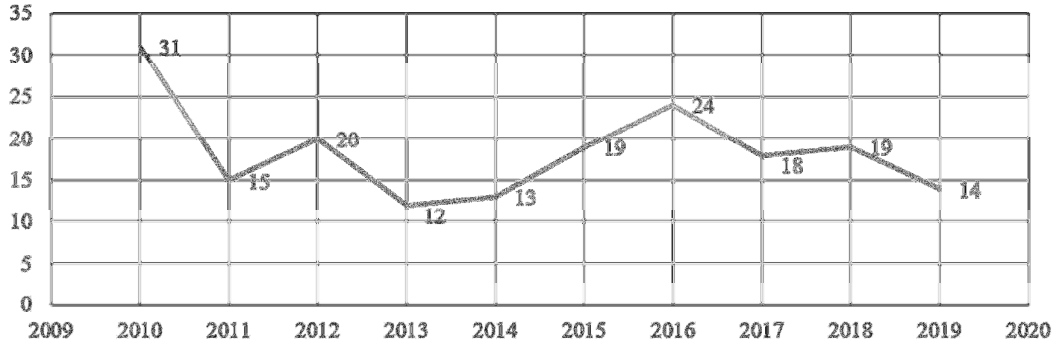


Рис. 7. Динамика выявляемости полипов желудка у амбулаторных больных за 2010-2019 гг.

Выводы

1. Эзофагогастродуоденоскопия является наиболее точным методом в диагностике заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта.
2. Широкое внедрение в амбулаторную практику методов исследования и лечения инфекции HP приводит к снижению заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта и развития их осложнений.

Литература (references)

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исакова В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада Х, 1998. – 236 с. [Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakova V.A. *Morfologicheskaya diagnostika boleznej zheludka i kishechnika.* Morphological diagnostics of stomach and intestinal diseases. – Moscow: Triada X, 1998. – 236 p. (in Russian)]
2. Бордин Д.С., Бяхов М.Ю., Федуленкова Л.В. «Серологическая биопсия» и скрининг рака желудка // Злокачественные опухоли. – 2014. – №2. – С. 30-36. [Bordin D.S., Byahov M.Yu., Fedulenkova L.V. *Zlokachestvennye opuholi.* Malignant tumours. – 2014. – N2. – P. 30-36. (in Russian)]
3. Дехнич Н.Н. Ингибиторы протонной помпы в терапии кислотозависимых заболеваний // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – №1. – С. 21-24. [Dekhnich N.N. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii.* Herald of Smolensk State Medical Academy. – 2011. – N1. – P. 21-24. (in Russian)]
4. Жернакова Н.И., Медведев Д.С. Клинико-эпидемиологические особенности течения язвенной болезни в различных возрастных группах // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – №10. – С. 12-16. [Zhernakova N.I., Medvedev D.S. *Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya: Medicina. Farmaciya.* Scientific journal of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. – 2011. – N10. – P. 12-16. (in Russian)]
5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – №28. – С. 55-70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. i dr. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. – 2018. – N28. – P. 55-70. (in Russian)]
6. Лазебник Л.Б., Ли Е.Д., Михеева О.М. Использование ингибиторов протонной помпы для лечения кислотозависимых заболеваний // Архивъ внутренней медицины. – 2013. – №3. – С. 20-24. [Lazebnik L.B., Li. E.D., Miheeva O.M. *Arhiv vnutrennej mediciny.* Archive of internal medicine. – 2013. – N3. – P. 20-24. (in Russian)]
7. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – №6. – С. 4-12. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. i dr. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* Experimental and clinical gastroenterology. – 2009. – N6. – P. 4-12. (in Russian)]
8. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» («МЭГРЕ») // Терапевтический

архив. – 2011. – №1. – С. 45-50. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. i dr. *Terapevticheskij arhiv*. Therapeutic archive. – 2011. – N1. – P. 45-50. (in Russian)]
9. Янкин А.В. Рак пищевода: от статистики к диагностике // Практическая онкология. – 2003. – Т.4, № 2. – С. 61-65. [Yankin A.V. *Prakticheskaya onkologiya.* Practical oncology. – 2003. – V.4, N2. – P. 61-65. (in Russian)]
10. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., Management of Helicobacter pylori infection-Maastricht V // Florence consensus report. Gut. – 2017. – N.66 – P. 6-30.

Информация об авторах

Руссиянов Виктор Васильевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: viktor-098@yandex.ru

Руссиянов Андрей Викторович – студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: russiyanovandrew@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-092 14.01.04 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.13

ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В СКРИНИНГОВОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАННЕГО РАКА ЖЕЛУДКА ПАТОЛОГИИ

© Смирнова О.В.[1], Цуканов В.В.[1], Каспаров Э.В.[1], Елманова Н.Г.[1], Синяков А.А.[1], Овчаренко Е.С.[1], Москаленко О.Л.[1], Модестов А.А.[2], Шпак В.В.[2], Медведев Д.А.[2], Карапетян А.М.[2]

[1]Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Россия, 660022, Красноярск, ул. П.Железняка, 3Г
[2]Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского, Россия, 660133, Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16

Резюме

Цель. Изучить состояние процессов липопероксидации и активности ферментов системы антиоксидантной защиты у больных хроническим атрофическим гастритом и раком желудка.

Методика. Были обследованы 199 больных с хроническим атрофическим гастритом и раком желудка. Определялись уровни активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и содержание малонового диальдегида. Были рассчитаны коэффициенты отношения активности супероксиддисмутазы к каталазе и отношения активности супероксиддисмутазы к глутатионпероксидазе.

Результаты. У больных хроническим атрофическим гастритом увеличивалось содержание малонового диальдегида, снижалась активность ферментов каталазы, глутатионпероксидазы, увеличивались коэффициенты отношения активности супероксиддисмутазы к каталазе и супероксиддисмутазы к глутатионпероксидазе. У больных раком желудка повышались уровень малонового диальдегида, коэффициент отношения активности супероксиддисмутазы к каталазе и снижались активность супероксиддимутазы, каталазы, коэффициент отношения активности супероксиддисмутазы к глутатионпероксидазе.

Заключение. При раке желудка в плазме крови увеличивается содержание продуктов липопероксидации, в ферментативном звене антиоксидантной защиты наблюдаются разнонаправленные изменения. Коэффициенты отношения активности супероксиддисмутазы к каталазе и активности супероксиддисмутазы к глутатионпероксидазе имеют закономерности со стадией заболевания, чем выраженней злокачественный процесс, тем больше коэффициент SOD/CAT и меньше коэффициент SOD/GPO. Проект «Разработка и внедрение программного комплекса скрининга и ранней диагностики рака желудка по показателям иммунной, прооксидантной и антиоксидантной систем для снижения показателей смертности и инвалидизации населения» проведен при поддержке Красноярского краевого фонда науки.

Ключевые слова: ранний рак желудка, антиоксидантная защита, хронический атрофический гастрит

SCREENING INDICATORS OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT DEFENSE OF EARLY GASTRIC CANCER

Smirnova O.V.[1], Tsukanov V.V.[1], Kasparov E.V.[1], Elmanova N. G.[1], Sinyakov A.A.[1], Ovcharenko E.S.[1], Moskalenko O.L.[1], Modestov A.A.[2], Shpak V.V.[2], Medvedev D.A.[2], Karapetyan A.M.[2]

[1]Scientific Research Institute of madical problems of the North (SRI MPN), Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak Street, 3G
[2]Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky, Russian Federation, 660013, Krasnoyarsk, st. 1st Smolenskaya, 16

Abstract

Objective. To study the state of lipid peroxidation processes and the activity of enzymes of the antioxidant defense system in patients with chronic atrophic gastritis and stomach cancer.

Methods. Were examined 199 patients with chronic atrophic gastritis and stomach cancer. The activity levels of superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and the content of malondialdehyde were determined. The ratios of the ratio of superoxide dismutase activity to catalase and the ratio of superoxide dismutase activity to glutathione peroxidase were calculated.

Results. In patients with chronic atrophic gastritis, the content of malondialdehyde increased, the activity of the enzymes catalase and glutathione peroxidase decreased, the ratios of the activity ratio of superoxide dismutase to catalase and superoxide dismutase to glutathione peroxidase increased. In patients with stomach cancer, the level of malondialdehyde increased, the ratio of the activity of superoxide dismutase to catalase and the activity of superoxide dismutase, catalase, and the ratio of the activity of superoxide dismutase to glutathione peroxidase decreased.

Conclusion. In case of stomach cancer, the content of lipid peroxidation products in the blood plasma increases, and multidirectional changes are observed in the enzymatic link of the antioxidant defense. The ratios of the ratio of the activity of superoxide dismutase to catalase and the activity of superoxide dismutase to glutathione peroxidase have regularities with the stage of the disease; the more pronounced the malignant process, the greater the SOD / CAT coefficient and the lower the SOD / GPO coefficient. The project "Development and implementation of a software package for screening and early diagnosis of gastric cancer in terms of immune, prooxidant and antioxidant systems to reduce mortality and disability rates of the population" was supported by the Krasnoyarsk Regional Science Foundation.

Keywords: early stomach cancer, antioxidant defense, chronic atrophic gastritis

Введение

В России рак желудка занимает 5-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин и 6-е – у женщин [9, 14]. Около 29% пациентов достигают длительной ремиссии. Важной проблемой в науке является ранняя диагностика рака желудка: чем скорее будет установлен диагноз, тем выше будет эффективность оказываемой медицинской помощи. На поздних стадиях канцерогенеза желудка снижается эффективность химиотерапии из-за лимфогенного и гематогенного метастазирования опухоли, снижается результативность хирургического и комбинированного лечения и тем самым уменьшается выживаемость пациентов, при этом резко увеличивается риск летального исхода. Задача ранней диагностики рака желудка актуальна на современном этапе, а выявление на начальной стадии злокачественной опухоли желудка позволяет использовать все виды современной терапии, снижая риск инвалидизации пациентов и уменьшая возможности неблагоприятного течения [6].

Ранним раком желудка считаются все аденогенные опухоли на ранней стадии с инвазией в пределах слизистой оболочки и/или подслизистого слоя (National Comprehensive Cancer Network (2016)) либо опухоль, сопровождающаяся интраэпителиальной неоплазией высокой степени (Парижская эндоскопическая классификация поверхностных неоплазий (2002)) [6].

В настоящее время патогенез рака желудка изучается, выявляются различные новые аспекты, влияющие на возникновение и прогрессирование заболевания. Не исключается роль окислительного стресса в механизмах прогрессирования болезни. Функционирование ферментов антиоксидантной защиты обеспечивает нормальную работу эпителиоцитов слизистой оболочки желудка. Работ по изучению влияния окислительного стресса при раке желудка мало, и они противоречивы. Не исключается влияние окислительного стресса и аномальное функционирование системы антиоксидантной защиты при предраковых заболеваниях желудка, способствующие их трансформации в ранний рак желудка.

Цель исследования – изучить состояние процессов липопероксидации и активности ферментов системы антиоксидантной защиты у больных хронически атрофическим гастритом и раком желудка.

Методика

Были обследованы 199 человек в возрасте от 31 до 65 лет (средний возраст 42,8±9 лет). Из них с диагнозом «хронический атрофический гастрит» 98 пациентов, находившихся на лечении в отделении терапии клиники Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера г. Красноярска, и 101 человек с раком желудка, проходивших лечение в отделении

онкоабдоминальной хирургии им. Рыканова КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского». Больные раком желудка были разделены на три группы. В 1-ю группу (N=31) включили пациентов с I-II стадиями рака желудка; во 2-ю группу (N =42) вошли больные с III стадией рака желудка; в 3-ю группу (N =28) – больные с IV стадией рака желудка. Гистологическая форма рака желудка у пациентов была аденокарцинома. Контрольную группу составили 100 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу, отобранных при профилактических медицинских осмотрах в поликлиническом отделении НИИ МПС города Красноярска. Все лица подписывали форму информированного согласия о добровольном участии в исследовании. При проведении исследования соблюдались все принципы Хельсинкской декларации ВМА.

Для исследования процессов липопероксидации и состояния системы антиоксидантной защиты использовали следующие биохимические маркеры: малоновый диальдегид (определяется взаимодействием с 2-тиобарбитуровой кислотой, в результате чего образуется хромоген с максимумом поглощения в красной области видимого спектра при длине волны 532 нм), активности супероксиддисмутазы (определение основано на принципе ингибирования реакции аутоокисления адреналина в щелочной среде), каталазы (определяется по хромогену, который не разрушился в ходе каталазной реакции перекиси водорода с молибдатом аммония), глутатионпероксидазы (определение основано на катализировании глутатионпероксидазой реакции взаимодействия глутатиона с гидроперекисью трет-бутила) [3]. Содержание малонового диальдегида и активность антиоксидантных ферментов изучали в плазме крови спектрофотометрическим методом [2]. Кровь у обследуемых лиц забирали утром, натощак, до начала патогенетического лечения.

Анализ статистических данных осуществляли с помощью прикладных программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). При использовании критериев Колмогорова-Смирнова и Лилиефорса выявлено отсутствие нормального распределения признаков во всех полученных выборках. В исследовании использовались методы непараметрической статистики. Все данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного разброса медианы (Q_1-Q_2). Статистически значимые различия считали при помощи U- критерия Манна-Уитни ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Для установления факта, находятся ли больные хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) и раком желудка (РЖ) в состояние окислительного стресса, в плазме крови определялось содержание малонового диальдегида (MDA). Малоновый диальдегид как вторичный продукт липопероксидации накапливается в клетках и плазме крови, показывает баланс между процессами окисления и антиоксидантной защиты [4]. У больных ХАГ отмечалось многократное превышение данного показателя (более чем в 25 раз) по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Также уровень MDA был высок и у больных раком желудка (превышал норму в 33-43 раза), и при этом, выявлена закономерность, увеличение содержание MDA зависит от стадии заболевания, чем тяжелее стадия заболевания, тем больше содержание MDA, что свидетельствует о прямой зависимости между тяжестью злокачественного онкологического заболевания и выраженностью процессов липопероксидации.

Супероксиддисмутаза (SOD) и каталаза (CAT) образуют ферментный дуплекс, который первым в ферментативном звене антиоксидантной защиты включается в работу. SOD нейтрализует супероксидный анионрадикал, а катазала – перекись водорода [7]. При этом для SOD супероксиданионрадикал является положительным эффектором, а перекись водорода – отрицательным [8, 12]. Соответственно, для каталазы будет верен обратный вариант. У больных ХАГ не было найдено статистически значимого отличия активности SOD в сравнении с практически здоровыми людьми (табл. 1). Но у данных больных активность каталазы была снижена в 5 раз, что может свидетельствовать о высоком содержании супероксиданионрадикала и неэффективной работе фермента супероксиддисмутазы.

У больных раком желудка наблюдается статистически значимое снижение активности SOD. У пациентов с I-II стадиями рака желудка – в 1,1 раза; у больных с III стадией рака желудка – в 1,14 раза; при IV стадии рака желудка – 1,2 раза. Похожая картина отмечается при исследовании активности каталазы у больных с раком желудка. У больных с I-II стадиями рака желудка активность каталазы снижена в 7,7 раза; у пациентов с III стадией рака желудка – в 10 раз; при IV стадии рака желудка – в 12 раз. Специфичность каталазы как фермента проявляется в виде выполнения ею двойной функции – каталазной и пероксидазной [5]. Каталазная активность будет реализовываться при высоких концентрациях пероксида водорода в клетке, а пероксидазная – при малых концентрациях. Такое резкое угнетение активности каталазы может подтвердить высокий

уровень выработки супероксидного анионрадикал и/или значительное увеличение содержания пероксида водорода [13], а также полную дисфункцию каталазы, как пероксидазную, так и каталазную.

Таблица 1. Показатели малонового диальдегида и ферментов системы антиоксидантной защиты у больных хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) и раком желудка (РЖ)

Группы	MDA (малоновый диальдегид, мкмоль / 1 г белка) Me (Q_1-Q_2)	SOD (супероксиддисмутаза, ед/мин/ 1 г белка) Me (Q_1-Q_2)	CAT (каталаза, мкмоль/с/ 1 г белка) Me (Q_1-Q_2)	GPO (глутатион-пероксидаза, мкмоль/1 г белка) Me (Q_1-Q_2)
Контрольная группа (N=100)	1,6 (0,96-2,24)	205,41 (151,05-250,32)	0,27 (0,16-0,39)	105,2 (81,19-162,38)
Больные ХАГ (N=98)	45,3 (40,8-49,3)*	199,6 (142,3- 201)	0,05 (0,01-0,07)*	75,01 (70,2- 88,5)*
Больные РЖ I-II стадии (N=31)	53,2 (48,1- 57,1)*	185,7 (180,7-192,1)*	0,035 (0,01-0,6)*	96,2 (86,02-96,71)
Больные РЖ III стадии (N=42)	66,4 (59,2- 72,3)*	179,5 (169-189,7)*	0,027 (0,008-0,5)*	97,8 (90,2-99,07)
Больные РЖ IV стадии (N=28)	70,2 (63,3-74,9)*	170,8 (164,4-177,3)*	0,022 (0,009- 0,4)*	117,8 (104,9-125,3)

Примечание. * – достоверность различий ($p<0,05$) между параметрами контрольной группы и групп больных

Активность глутатионпероксидазы у больных с хроническим атрофическим гастритом снижалась в 1,4 раза по сравнению с группой контроля, что может быть обусловлено, как некоторым дефицитом селена, так и недостатком NADPH или высоким содержанием свободных радикалов. При этом нужно отметить, что в группах с более тяжелым заболеванием (рак желудка) не было выявлено статистически значимого отличия активности GPO в сравнении с практически здоровыми людьми, что может быть связано с механизмом защиты злокачественных клеток от ферроптоза [1]. Известно, что в зависимости от уровня окисления липидов в мембране развивается ферроптоз, а при этом антиоксидант (глутатионпероксидаза 4 (GPX4)) препятствует окислительным реакциям [1, 10, 11].

Таблица 2. Рассчитанные коэффициенты антиоксидантной защиты у больных хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) и раком желудка (РЖ)

Группы	SOD / CAT (коэффициент отношения активности супероксиддисмутазы к каталазе) Me (Q_1-Q_2)	SOD / GPO (коэффициент отношения активности супероксиддисмутазы к глутатионпероксидазе) Me (Q_1-Q_2)
Контрольная группа (N=100)	0,98 (0,69-1,5)	2,1 (1,8-2,5)
Больные ХАГ (N=98)	4,25 (4-5,1)*	2,8(2,3-3)*
Больные РЖ I-II стадии (N=31)	5,3 (4,7-5,8)*	1,87 (1,8-2,1)*
Больные РЖ III стадии (N=42)	7,2 (6,6-7,5)*	1,79 (1,5-2,1)*
Больные РЖ IV стадии (N=28)	7,8 (7,6-8,1)*	1,47 (1,2-1,88)*

Примечание. * – достоверность различий ($p<0,05$) между параметрами контрольной группы и групп больных

Изменения в активности антиоксидантных ферментов не были однонаправленными. Был рассчитан коэффициент отношения активности фермента супероксиддисмутазы к каталазе (табл. 2). У больных ХАГ коэффициент SOD / CAT был увеличен в 4 раза в сравнении с контрольной группой. Возрастающее увеличение коэффициента SOD / CAT также было отмечено и у больных раком желудка. У пациентов с I-II стадиями рака желудка – в 5 раз; у больных с III стадией рака желудка – в 7,3 раза; при IV стадии рака желудка – в 7,9 раза. Это подтверждает увеличивающуюся дисфункцию дуплекса SOD – CAT в зависимости от тяжести заболевания. Был рассчитан коэффициент отношения активности супероксиддисмутазы к глутатионпероксидазе (SOD / GPO). Отмечено, что у пациентов с хроническим атрофическим гастритом происходило увеличение коэффициента SOD / GPO в 1,3 раза. У больных же раком желудка наблюдалось снижение данного коэффициента. У больных с I-II стадиями рака желудка коэффициент SOD / GPO снижался в 1,12 раза; у пациентов с III стадией рака желудка – в 1,17 раза; при IV стадии рака

желудка – в 1,4 раза. Данные подтверждают, что чем тяжелее заболевание у больных, тем меньше эффективность работы антиоксидантной защиты.

Таким образом, у людей с предраковым состоянием желудка и активного канцерогенеза желудка наблюдаются ярко выраженный окислительный стресс и разнонаправленные изменения в ферментативном звене антиоксидантной защиты, следовательно, больные нуждаются в коррекции окислительного стресса, Проведенное нами исследование подтверждает важную роль окислительного стресса в патогенезе рака желудка. Проект «Разработка и внедрение программного комплекса скрининга и ранней диагностики рака желудка по показателям иммунной, прооксидантной и антиоксидантной систем для снижения показателей смертности и инвалидизации населения» проведен при поддержке Красноярского краевого фонда науки.

Выводы

1. У всех больных раком желудка наблюдается усиление процессов перекисного окисления липидов (↑MDA) и дисбаланс активности ферментов системы антиоксидантной защиты (↓CAT, ↑GPO).
2. Коэффициент отношения активности супероксиддисмутазы к каталазе (SOD/CAT) увеличивается по мере прогрессирования рака желудка. Коэффициент отношения активности супероксиддисмутазы к глутатионпероксидазе (SOD/GPO) снижается по мере прогрессирования рака желудка.
3. Показатели содержание малонового диальдегиа в плазме крови и коэффициенты SOD/CAT и SOD/GPO могут быть использованы для диагностики раннего рака желудка.

Литература (references)

1. Вартанян А.А. Метаболизм железа, ферроптоз, рак // Российский биотерапевтический журнал. –2017. – Т. 16., №3. – С. 14-20. [Vartanjan A.A. *Metabolizm zheleza, ferroptoz, rak*. Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal. – 2017. – V.16. – N3. – P. 14-20. (in Russian)]
2. Горошинская И.А., Зудерман Н.Е., Ушакова Н.Д. и др. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная активность в крови больных множественной миеломой в процессе химиотерапевтического лечения с предшествующим селективным плазмообеном // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №5. [Goroshinskaja I.A., Zuderman N.E., Ushakova N.D. i dr. Perekisnoe okislenie lipidov i antioksidantnaja aktivnost' v krovi bol'nyh mnozhestvennoj mielomoj v processe himioterapevticheskogo lechenija s predshestvujushhim selektivnym plazmoobenom // *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. Modern problems of science and education. – 2017. – N5. (in Russian)]
3. Даренская М.А., Смирнова О.В., Каспаров Э.В. и др. Оценка активности липопероксидных реакций у мужчин среднего возраста с хроническим гастритом на фоне инфицирования H. pilory // Вестник Российской академиии медицинских наук. – 2019. – Т.74, №9. – С. 149-156. [Darenskaja M.A., Smirnova O.V., Kasparov Je.V. i dr. Ocenka aktivnosti lipoperoksidnyh reakcij u muzhchin srednego vozrasta s hronicheskim gastritom na fone inficirovanija H.pilory // *Vestnik Rossijskoj akademiii medicinskih nauk*. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2019. – V.74, N9. – P. 149-156. (in Russian)]
4. Ишутина Н.А., Дорофиенко Н.Н., Андриевская И.А. Малоновый диальдегид и фактор некроза опухолей альфа при цитомегаловирусной инфекции в период беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – №55. – С. 78-81. [Ishutina N.A., Dorofienko N.N., Andrievskaja I.A. Malonovyj dial'degid i faktor nekroza opuholej al'fa pri citomegalovirusnoj infekcii v period beremennosti // *Bjulleten' fiziologii i patologii dyhanija*. Bulletin of Respiratory Physiology and Pathology. – 2015. – N55. – P. 78-81. (in Russian)]
5. Луцкий М.А., Куксова Т.В., Смелянец М.А., Лушникова Ю.П. Активность энлогенной системы антиоксидантной защиты в процессе жизнедеятельности оргнанизма // Успехи современного естествознания. – 2014. – №12-1. – С. 20-23. [Luckij M.A., Kuksova T.V., Smeljanec M.A., Lushnikova Ju.P. Aktivnost' jenlogennoj sistemy antioksidantnoj zashhity v processe zhiznedejatel'nosti orgnanizma // *Uspehi sovremennogo estestvoznanija*. Achievements of modern natural science. – 2014. – N12-1. – P. 20-23. (in Russian)]
6. Пирогов С.С., Соколов В.В., Беляков М.М., Каприн А.Д. Ранний рак желудка: современный взгляд на проблему // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – №16(5). – С. 71-86. [Pirogov S.S., Sokolov V.V., Belyakov M.M., Kaprin A.D. Early gastric cancer: the modern opinion. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. Siberian Journal of Oncology. – 2017. – N16(5). – P. 71-86. (in Russian)]
7. Пушкина Т.А., Токаев Э.С., Попова Т.С., Бородина Е.Н. Супероксиддисмутаза в составе антиоксидантной терапии: состояние вопроса и перспективы // Неотложная медицинская помощь.

Журнал им. Н.В. Склифосовского. – 2016. – №4. – С. 42-47. [Pushkina T.A., Tokaev Je.S., Popova T.S., Borodina E.N. Superoksiddismutaza v sostave antioksidantnoj terapii: sostojanie voprosa i perspektivy // *Neotlozhnaja medicinskaja pomoshh'. Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo*. Emergency medical care. N.V. Sklifosovsky Journal. – 2016. – N4. – P. 42-47. (in Russian)]

8. Сторожук П.Г. Ферменты прямой и косвенной антирадикальной защиты эритроцитов и их роль в инициации процессов оксигенации гемоглобина, антибактериальной защите и делении клеток // Вестник интенсивной терапии. – 2003. – №3. – С. 8-13. [Storozhuk P.G. Fermenty prjamoj i kosvennoj antiradikal'noj zashhity jeritrocitov i ih rolja v iniciacii processov oksigenacii gemoglobina, antibakterial'noj zashhite i delenii kletok. *Vestnik intensivnoj terapii*. Intensive Care Bulletin. – 2003. – N3. – P. 8-13. (in Russian)]
9. Третьякова Ю.И., Патрикеева М.С., Меньшикова Н.С. Поздняя диагностика рака желудка у пациента 28 лет (случай из практики) // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №6. [Tret'jakova Ju.I., Patrikeeva M.S., Men'shikova N.S. Pozdnjaja diagnostika raka zheludka u pacienta 28 let (sluchaj iz praktiki) // *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. Modern problems of science and education. – 2018. – N6. (in Russian)]
10. Чигринский Е.А., Конвай В.Д., Ефременко Е.С., Соснин М.И. Активность ферментов системы глутатиона в почках крыс при чрезмерных физических нагрузках // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №4. [Chigrinskij E.A., Konvaj V.D., Efremenko E.S., Sosnin M.I. Aktivnost' fermentov sistemy glutationa v pochkah krys pri chrezmernyh fizicheskih nagruzkah // *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. Modern problems of science and education. – 2014. – №4. (in Russian)]
11. Doll S., Freitas, F.P., Shah, R. et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor // Nature. – 2019. – V.575(7784). – P. 693-698.
12. Marklund S.L. Properties of extracellular superoxide dismutase from human lung // Biochemical Journal. – 1984. – V. 220. – P. 269-272.
13. Pigeolet E., Corbisier P., Houbion A., Lambert D. et al. Glutathione peroxidase, superoxide dismutase, and catalase inactivation by peroxides and oxygen derived free radicals // Mechanisms of Ageing and Development. – 1990. – V.51, N 3. – P. 283-297.
14. ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России URL:.https://nmicr.ru/meditsina/onkologicheskie-zabolevaniya-i-programmy-lecheniya-raka/programma-protiv-raka-zheludochno-kishechnogo-trakta/rak-zheludka/

Информация об авторах

Смирнова Ольга Валентиновна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией клинической патофизиологии НИИ МПС. E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Цуканов Владислав Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник клиническое отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей НИИ МПС. E-mail: gastro@impn.ru

Каспаров Эдуард Вильямович – доктор медицинских наук, директор НИИ МПС. E-mail: impn@impn.ru

Елманова Нина Георгиевна – младший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН. E-mail: elm-nina@yandex.ru

Синяков Александр Александрович – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН. E-mail: sinyakov.alekzandr@mail.ru

Овчаренко Елизавета Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН. E-mail: liza-bet@bk.ru

Москаленко Ольга Леонидовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН. E-mail: olga_olgaol@mail.ru

Модестов Андрей Арсеньевия – кандидат медицинских наук, главный врач КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», доцент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: priem@onkolog24.ru

Шпак Владимир Владимирович – заместитель главного врача по хирургической помощи КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского». E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Медведев Денис Александрович – заведующий отделением онкоабдомиальной хирургии им Н.А. Рыкованова. E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Карапетян Арамаис Мясникович – врач-онколог отделения онкоабдомиальной хирургии им Н.А. Рыкованова. E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.36-073.756.8 14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.14

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННОГО ИЗОБРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

© Лозбенев Ф.С., Морозова Т.Г.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Цель. Оценить диагностическое значение диффузионно-взвешенного изображения печени при магнитно-резонансной томографии.

Методика. Обследовано 106 пациента с алкогольной болезнью печени (АБП). Среди них 47 (44%) мужчин и 59 (56%) женщин. Средний возраст пациентов 48±3,7 лет. Всем пациентам (n=106) выполнено диффузионно-взвешенное изображение (ДВИ) печени при магнитно-резонансной томографии (МРТ), УЗИ органов брюшной полости с клинической эластографией (n=83). МСКТ органов брюшной полости с КУ – 63 (34%) больным. Референтным методом была выбрана биопсия печени у 78 (74%) пациентов.

Результаты. Наблюдение за пациентами проводилось в течение 9 месяцев. Были установлены количественные показатели: стеатоз – $2,66\pm0,9\times10^{-3}$мм^2/$_с$; гепатит – $1,75\pm0,6\text{x}10^{-3}$мм^2/$_с$; цирроз – $1,15\pm0,6\times10^{-3}$мм^2/$_с$. При сопоставлении результатов качественной оценки ДВИ с данными биохимического анализа крови было установлено, что у пациентов (n=83) с синдромами холестаза и цитолиза имелось ограничение диффузии (r=0,801), а при неизмененных показателях – ограничения диффузии выявлено не было (r=0,811). При динамическом наблюдении за пациентами у 77 (73%) отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика на фоне проводимого лечения, что подтверждалось увеличением количественных показателей ДВИ печени в 1,5 раза. У 29 (27%) исследуемых была отмечена отрицательная клинико-лабораторная динамика, что отражалось в снижение ИКД на протяжение всего периода наблюдения. (r=0,817).

Заключение. Количественные показатели ДВИ печени при МРТ составляют: при стеатозе – $2,66\pm0,9\times10^{-3}$мм^2/$_с$; при гепатите – $1,75\pm0,6\times10^{-3}$мм^2/$_с$; при циррозе – $1,15\pm0,6\times10^{-3}$мм^2/$_с$ ($p<0,05$). Отмечается высокая корреляционная связь при наличии у пациентов синдромов цитолиза, холестаза в биохимическом анализе крови с ограничением диффузии в паренхиме печени при МРТ (r=0,801). При положительной клинико-лабораторной динамике на фоне лечения количественные показатели ДВИ печени увеличиваются (r=0,884), при отрицательной – уменьшаются (r=0,801).

Ключевые слова: диффузионно-взвешенные изображения, магнитно-резонансная томография, алкогольная болезнь печени

DIAGNOSTIC VALUE OF THE DIFFUSION-WEIGHTED IMAGE OF THE LIVER IN MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Lozbenev F.S., Morozova T.G.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the diagnostic value of the diffusion-weighted image of the liver with magnetic resonance imaging.

Methods. 106 patients with alcoholic liver disease (ALD) were examined. Among them, 47 (44%) are men and 59 (56%) are women. The average age of the patients is 48±3.7 years. All patients (n=106) underwent diffusion-weighted image (DWI) of the liver with magnetic resonance imaging (MRI), ultrasound of the abdominal cavity with clinical elastography (n=83). MCT of abdominal organs with CE – 63 (34%) patients. Liver biopsy was selected as the reference method in 78 (74%) patients.

Results. The patients were monitored for 9 months. Quantitative indicators were established: steatosis – $2.66\pm0.9\times10^{-3}$mm^2/$_s$; hepatitis – $1.75\pm0.6\times10^{-3}$mm^2/$_s$; cirrhosis – $1.15\pm0.6\text{x}10^{-3}$mm^2/$_s$. When comparing the results of the qualitative assessment of DWI with the data of biochemical analysis of blood, it was found that patients (n=83) with cholestasis and cytolysis syndromes had a diffusion restriction (r=0.801),

and with unchanged indicators, there was no diffusion restriction (r=0.811) During dynamic monitoring of patients, 77 (73%) showed positive clinical and laboratory dynamics during treatment, which was confirmed by an increase in the quantitative parameters of liver DWI by 1.5 times. In 29 (27%) cases negative clinical and laboratory dynamics were noted, which was reflected in a decrease in ADC over the entire observation period (r=0.817).

Conclusions. Quantitative indicators of DWI of the liver with MRI are: for steatosis – $2.66\pm0.9\times10^{-3}mm^2/_s$; with hepatitis – $1.75\pm0.6\times10^{-3}mm^2/_s$; with cirrhosis – $1.15\pm0.6x10^{-3}mm^2/_s$ ($p<0.05$). There is a high correlation in patients with cytolysis, cholestasis syndromes in biochemical blood test with limited diffusion in the liver parenchyma with MRI (r=0.801). With positive clinical and laboratory dynamics during treatment, the quantitative parameters of liver DWI increase (r=0.884), while negative parameters decrease (r=0.801).

Keywords: diffusion-weighted images, magnetic resonance imaging, alcoholic liver disease

Введение

Алкогольная болезнь печени (АБП) распространенное заболевание большинства развитых стран мира и выявляется у 10-25% мужского населения и несколько реже у женщин [9]. АБП длительно течет бессимптомно или почти малосимптомно, но чем больше повреждена печень, тем меньше дозы алкоголя становятся критичными для пациента, причем пациенты могут страдать любой стадией АБП до цирроза и цирроз-рака включительно [7, 9].

Метаболические нарушения, прямое цитоплазматическое, иммунотоксическое, провоспалительные и фиброгенетические повреждения относятся к механизмам паталогического воздействия этанола на структуру печени, который расщепляется до ацетальдегида [2]. В основе этих нарушений лежит процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) представляющий собой свободнорадикальный цепной процесс, протекающий в биомембранах и липопротеинах крови, который сопровождается ступенчатой окислительной деградацией полиненасыщенных жирных кислот фосфолипидов с образованием свободнорадикальных и молекулярных продуктов, обладающих разнообразными физиологическими и патологическими эффектами. При перегрузках этанолового окисления возникает оксидативный стресс со вовлечением молекул воды и последующим нарушением диффузии, и запуском первой ступени – метаболической, механизма паталогического воздействия ацетальдегида. Причем зафиксировать клинико-лабораторные изменения на этом этапе не удается [2, 9].

Возможности методов диагностики нарушений печени при АБП направлены на верификацию изменений на провоспалительном и фиброгенетическом этапах, когда в 100% случаев имеются нарушения [7]. Дисбаланс в соотношениях серологических маркеров АСТ/АЛТ, количество тромбоцитов, протромбиновый индекс, свидетельствуют о уже имеющимся фиброзном процессе в паренхиме печени или указывают о другой сопутствующей патологии. [4] Биопсия печени является «золотым стандартом» в оценке фиброза печени, но это инвазивная и болезненная процедура с риском осложнений [13]. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) печени с контрастным усилением (КУ) – информативный метод, но, высокая лучевая нагрузки и риск развития аллергических реакций на введение контрастных веществ делают невозможным проведение исследования для некоторых пациентов, а возможности метода ограничиваются только диагностикой стеатоза и цирроза [3]. Проведении эластографических методов исследования необходимо для уточнения уже имеющегося фиброзного процесса, а при избыточной массе тела, нарушении сердечной деятельности всегда имеется риск получения ложноотрицательных или ложноположительных результатов [6].

Таким образом первоочередной задачей алгоритма ведения пациентов, с АБП состоит в обнаружении метаболических и гиперфункциональных изменений в паренхиме печени при отсутствии изменений в биохимическом анализе крови. Актуальным для этой группы пациентов является алгоритм исследования, включающий в себя неинвазивную оценку диффузии в паренхиме печени.

Диффузионно-взвешенное изображение (ДВИ) – особая методика магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяющая оценивать движение протонов воды в тканях при неизмененной и измененной печеночной паренхиме, на этапе метаболических изменений в ее структуре, при оксидативном стрессе, вследствие повышения активности реакции перекисного окисления липидов [5, 10]. Таким образом, ДВИ печени при МРТ может позволить оценить изменения в структуре печени как при поступлении, так и динамическом наблюдении за пациентами.

Целью работы явилась оценка диагностическое значение диффузионно-взвешенного изображения печени при магнитно-резонансной томографии.

Методика

Было обследовано 106 пациентов, находящихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении ОГБУЗ «Клиническая больница №1». Пациенты проходили обследование и лечение по поводу алкогольной болезнью печени, среди них 47 (44%) мужчин и 59 (56%) женщин в возрасте 48±3,7 лет. Структура клинических форм АБП представлена в табл. 1.

Таблица 1. Распределение пациентов в соответствии с клиническими формами алкогольной болезни печени

Клиническая форма АБП	Общее количество пациентов (n=106)		Возраст (лет)
	Мужчин абс., %	Женщин абс., %	
Стеатоз	12 (11)	20 (19)	48±3,7
Гепатит	16 (15)	19 (18)	
Цирроз:	19 (18)	20 (19)	
класс А по Чайлд-Пью	4 (4)	6 (6)	
класс В по Чайлд-Пью	6 (6)	5 (5)	
класс С по Чайлд-Пью	9 (8)	9 (8)	
Всего	47 (44)	59 (56)	106 (100)

Всем пациентам (n=106) было проведено диффузионно-взвешенное изображение (ДВИ) печени при магнитно-резонансной томографии (МРТ) («Toshiba» Vantage, Titan) 1,5 Тесла. При исследовании пациента положение больного строго на спине с установкой на поверхность брюшной стенки 16-канальной абдоминальной катушки, с акцентом на топографию печени. С целью исключения артефактов при построение взвешенных изображений (ВИ) на эпигастральную область устанавливался датчик дыхательной синхронизации (рис. 1).

а б

Рис. 1. Процедура проведения диффузионно-взвешенного изображения печени при МРТ: а) положение пациента в магнитно-резонансном томографе; б) оснащение процедуры дифузионно-взвешенного изображения печени при МРТ

Было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости с клинической эластографией печени 83 (78%) пациентам, с целью оценки структуры паренхимы печени, возможных признаков портальной гипертензии и наличия фиброзного процесса, что особенно было актуально при имеющихся для данной категории пациентов противопоказаний для биопсии. В качестве референтных методов было использовано: МСКТ органов брюшной полости с КУ – 63 (34%) больным; биопсия печени – 78 (74%) пациентам. Все статистические методы основывались на принципах доказательной медицины. Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета Statistica, 6.0. Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрических методов Kendall и Spearman с подтверждением методом множественной линейной регрессии. Проводилось построение ROC-кривой и расчет площади под кривой AUROC, что определяло диагностическую и прогностическую значимость ДВИ печени при МРТ у пациентов с АБП.

Результаты исследования и их обсуждение

Наблюдение за пациентами проводилось в течение 9 мес. На основании данных анамнеза результатов теста CAGE клинико-лабораторных данных устанавливался предварительный клинический диагноз. На втором этапе проводилось УЗИ печени с клинической эластографией. На третьем этапе диагностического алгоритма проводилась МРТ печени с получением Т2 (время поперечной релаксации), Т1 (время продольной релаксации) взвешенные изображения (ВИ) печени, с целью четкого сопоставления визуальной картины. На четвертом этапе проводился режим ДВИ печени (b-фактор 100/600/1000) с оценкой количественных (измеряемый коэффициент диффузии (ИКД, $\times 10^{-3}$мм^2/с) и качественных (черное картирование – нет ограничения диффузии, белое – есть ограничение диффузии) критериев. Диффузионно-взвешенное последовательности оценивались только в аксиальном позиционировании с целью сопоставления Т2 и Т1 ВИ. На пятом этапе при помощи постпроцессинговой программы топографически картировалась печень после чего проводился анализ количественных и качественных критериев для каждой клинической формы АБП. Сопоставление результатов представлены в табл. 2.

Таблица 2. Сопоставление результатов Т2 взвешенных изображений, диффузионно-взвешенных изображений печени при МРТ у пациентов с АБП (n=106)

Клиническая форма АБП	МРТ печени				Гистологическое исследование печени (n=78)*
	Т2 взвешенное изображение	ДВИ*			
		Количественная характеристика (ИКД)	Качественная характеристика (ограничение диффузии)		
			Да	Нет	
Стеатоз (n=32)	Изоинтенсивный сигнал	$2{,}66\pm0{,}9\times10^{-3}$мм^2/$_с$	n=19	n=13	жировая инфильтрация
Гепатит (n=35)	Гиперинтенсивный сигнал	$1{,}75\pm0{,}6\times10^{-3}$мм^2/$_с$	n=23	n=12	жировая инфильтрация + фиброз
Цирроз (n=39)	Гипоинтенсивный сигнал	$1{,}15\pm0{,}6\times10^{-3}$мм^2/$_с$	n=28	n=11	выраженный фиброз

Примечание: * – p<0,05

Необходимость оценки Т2 ВИ печени при МРТ заключалась в том, что в сравнении с Т1 ВИ первая последовательность чувствительна к оценке воспалительной инфильтрации отёка, тогда как Т1 ВИ только к жировому гепатозу [1].

Следует отметить, что при сопоставлении результатов качественной оценки ДВИ с данными биохимического анализа крови было установлено, что у пациентов (n=83) с синдромами холестаза и цитолиза имелось ограничение диффузии (r=0,801), а при неизмененных показателях – ограничения диффузии выявлено не было (r=0,811).

При динамическом наблюдении за пациентами у 77 (73%) отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика на фоне проводимого лечения, что подтверждалось увеличением количественных показателей ДВИ печени в 1,5 раза (рис. 2).

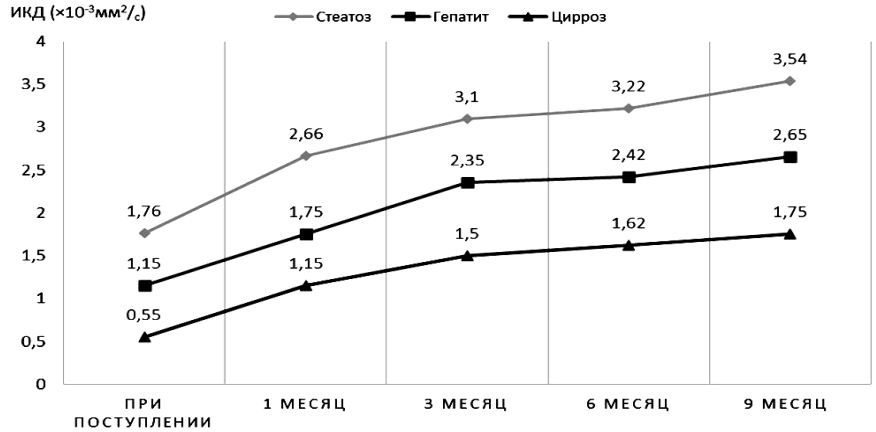


Рис. 2. Результаты динамического наблюдения за пациентами по данным показателей ДВИ печени при положительной динамике (n=77) (r=0,884)

У 29 (27%) исследуемых была отмечена отрицательная клинико-лабораторная динамика, что отражалось в снижение ИКД на протяжение всего периода наблюдения (r=0,817), (рис. 3).

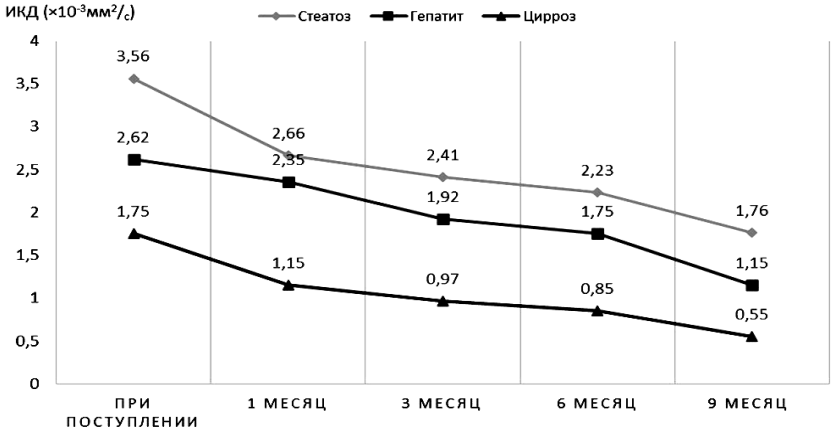


Рис. 3. Результаты динамического наблюдения за пациентами по данным показателей ДВИ печени при отрицательной динамике (n=29), (r=0,817)

В современных источниках литературы нет указаний о возможностях ДВИ печени при МРТ для пациентов с АБП. В новейших диагностических алгоритмах по верификации АБП у пациентов основной акцент делается на изучение результатов психоневрологического статуса пациента, результатов тестирования, лабораторных показателях. Основная диагностика связана с проведением биопсии печени. Биопсия печени являясь инвазивной процедурой имеет противопоказания для пациентов с циррозами, при нарушении режима синдрома абстиненции, изменениях со стороны свертывающей системы крови. Развитие высокотехнологичных методов исследования способствует активному внедрению в максимальное количество нозологических форм минимизируя инвазивные вмешательства.

Согласно работам Э.Н. Шелкопляса (2013), Bruegel M., Holzapfel K., Gaa J. et al. (2008), Kim T., Murakami T., Takahashi S., Hori M. et al. (1999) высокая диагностическая и прогностическая значимость ДВИ печени отмечена только для очаговой патологии, при чем оценка результата возможна только по количественной оценке (ИКД, $x10^{-3}мм^2/с$). Ни в одной из работ авторов нет указаний о возможностях ДВИ печени при МРТ при ее диффузной патологии требующей комплексного подхода, а значит не только количественной но и качественной характеристик, необходимость чего была раскрыта в нашей работе.

Как отмечают в своей работе Min Ki Shin и соавт. (2019) ДВИ печени при МРТ обладает высокой чувствительностью (98%), специфичностью (93%) и точностью (95%) для пациентов с диффузными заболеваниями печени. Но авторы ограничиваются использованием только количественной характеристики ДВИ печени, нет указаний на диагностическую и прогностическую значимость при алкогольной, неалкогольной, вирусной этиологиях. Нет четких корреляционных показателей с результатами лабораторных методов исследования являющихся одной из важных ступеней ведения всех больных с диффузными заболеваниями печени, но только с количественной оценкой без указаний на нозологическую форму. В Нашей работе имеются данные ДВИ печени при сопоставлении с лабораторными показателями, что позволило проводить динамическое наблюдение за пациентами, а в дальнейшем прогнозировать течение АБП.

Заключение

Таким образом при АБП количественные показатели ДВИ печени при МРТ составляют: при стеатозе – $2,66±0,9×10^{-3}мм^2/с$; при гепатите – $1,75±0,6x10^{-3}мм^2/с$; при циррозе – $1,15±0,6×10^{-3}мм^2/с$ ($p<0,05$). Отмечается высокая корреляционная связь при наличии у пациентов синдромов цитолиза, холестаза в биохимическом анализе крови с ограничением диффузии в паренхиме печени при МРТ (r=0,801). При положительной клинико-лабораторной динамике на фоне лечения количественные показатели ДВИ печени увеличиваются (r=0,884), при отрицательной – уменьшаются (r=0,801).

Литература (references)

1. Багненко С.С., Труфанов Г.Е. МРТ-диагностика очаговых заболеваний печени – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 128 с. [Bagnenko S.S., Trufanov G.E. *MRT-diagnostika ochagovyh zabolevanij pecheni*. MRI diagnosis of focal liver diseases – Moscow: GEOTAR-Media, 2017. – 128 p. (in Russian)]
2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., Франк Г.М. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах М.: Наука, 1972. – 252 с. [Vladimirov YU.A., Archakov A.I., Frank G.M. *Perekisnoe okislenie lipidov v biologicheskih membranah.* Lipid peroxidation in biological membranes – Moscow: Science, 1972. – 252 p. (in Russian)]
3. Китаев В.М., Китаев С.В. Компьютерная томография в гастроэнтерологии: руководство для врачей – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2019. – 200 с. [Kitaev V.M., Kitaev S.V. *Komp'yuternaya tomografiya v gastroenterologii: rukovodstvo dlya vrachej – 2-e izd.* Computed tomography in gastroenterology: a guide for physicians. 2nd ed – Moscow: MEDpress-inform, 2019. – 200 p. (in Russian)]
4. Кролевец, Т.С. Клинико-лабораторные маркеры прогнозирования фиброза печени у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 2018. – 22 с. [Krolevec, T.S. *Kliniko-laboratornye markery prognozirovaniya fibroza pecheni u lic s nealkogol'noj zhirovoj bolezn'yu pecheni (kand. dis.)*. Clinical and laboratory markers for predicting liver fibrosis in individuals with non-alcoholic fatty liver disease (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Omsk, 2018. – 22 p. (in Russian)]
5. Ломовцева К.Х. Дифференциальная диагностика образований печени солидной структуры: роль диффузионно-взвешенных изображений и гепатоспецифических контрастных средств: Дис. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2019. – 140 с. [Lomovceva K.H. *Differencial'naya diagnostika obrazovanij pecheni solidnoj struktury: rol' diffuzionno-vzveshennyh izobrazhenij i gepatospecificheskih kontrastnyh sredstv: (kand. dis.).* Differential diagnosis of a solid liver structure: the role of diffusion-weighted images and hepatospecific contrast agents (Candidate Thesis) – Saint-Petersburg, 2019. – 140 p. (in Russian)]
6. Патлусов Е.П. Клиническая и прогностическая оценка инвазивной и неинвазивных методик диагностики фиброза печени у больных хроническим гепатитом С: Дис ... канд. мед. наук. – М., 2018. – 185 с. [Patlusov E.P. *Klinicheskaya i prognosticheskaya ocenka invazivnoj i neinvazivnyh metodik diagnostiki fibroza pecheni u bol'nyh hronicheskim gepatitom C (doctoral dis.).* Clinical and prognostic assessment of invasive and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C (Doctoral Thesis). – Moscow, 2018. – 185 p. (in Russian)]
7. Фишбах Ф., Фишбах К. МРТ печени: диагностика, дифференциальная диагностика, принципы лечения. (пер. с нем.) / Под ред. В.Т. Ивашкина, К.Б. Пузакова. – М.: МЕДпресс-информ, 2018. – 253 с. [Fishbah F., Fishbah K. *MRT pecheni: diagnostika, differencial'naya diagnostika, principy lecheniya. (per. s nem.) / Pod red. V.T. Ivashkina, K.B. Puzakova*. – Moscow: MEDpress-inform, 2018. – 253 p. (in Russian)]
8. Шелкопляс Э.Н. Некоторые аспекты диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии при очаговых поражениях печени // Радиология-Практика. – Москва, 2013. №1. С. 46-53. [Shelkoplyas E.N. *Nekotorye aspekty diffuzionno-vzveshennoj magnitno-rezonansnoj tomografii pri ochagovyh porazheniyah pecheni radiologiya-praktika*. Some aspects of diffusion weighted magnetic resonance imaging of focal liver lesions – Moscow, 2013. P. 46-53. (in Russian)]
9. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей М.Ф. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания (пер. с англ.) / Под ред. Н. А. Мухина [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 476 с. [Shiff Yu.R., Sorrel M.F., Meddrej M.F. *Alkogol'nye, lekarstvennye, geneticheskie i metabolicheskie zabolevaniya (per. s angl.) / Pod red. N. A. Muhina [i dr.]*. Alcoholic, medicinal, genetic and metabolic diseases / Ed. N.A. Muhin – Moscow: GEOTAR-Media, 2011. – 476 p. (in Russian)]
10. Banerjee R., Pavlides M., Tunnicliffe E.M. et al. Multiparametric magnetic resonance for the non-invasive diagnosis of liver disease // J Hepatology. – 2014. – V.60, N1. – P. 69-77.
11. Bruegel, M., Holzapfel, K., Gaa, J. et al. (2008) Characterization of Focal Liver Lesions by ADC Measurements Using a Respiratory Triggered Diffusion-Weighted Single-Shot Echo-Planar MR Imaging Technique // European Radiology, 2008. – N18. – P. 477-485
12. Kim T., Murakami T., Takahashi S., Hori M. et al. Diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging for liver disease // AJR. 1999. – V.173. – P. 393-398
13. Min Ki Shin, Ji Soo Song et al. Liver Fibrosis Assessment with Diffusion-Weighted Imaging: Value of Liver Apparent Diffusion Coefficient Normalization Using the Spleen as a Reference Organ // Imaging-Histopathology Correlation – «Diagnostics». – 2019. – N9. – P. 107.

Информация об авторах

Лозбенев Федор Сергеевич – аспирант ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» Смоленского государственного университета Минздрава России. E-mail: lozfes@gmail.com

Морозова Татьяна Геннадьевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: t.g.morozova@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 61.612.394.2 14.01.08 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.15

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИЧИН И СРОКОВ ПЕРЕВОДА ДЕТЕЙ НА СМЕШАННОЕ И ИСКУССТВЕННОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН

© Исмаилова Ф.Э., Нагиева С.Э.

Дагестанский государственный медицинский университет, Россия. 367012, Махачкала, пл. Ленина, 1

Резюме

Цель. Исследование наиболее часто встречающихся причин и сроков перевода детей до 1-го года жизни на смешанное и искусственное вскармливание среди женщин, проживающих на территории Республики Дагестан.

Методика. Исследования проводились на базе Детского Республиканского пульмонологического центра (ДРПЦ) г. Махачкала, где расположена кафедра детских болезней лечебного факультета Дагестанского государственного медицинского университета (ДГМУ), совместно со студентами-кружковцами 5-го курса лечебного факультета ДГМУ. Для более эффективного и качественного сбора информации, была составлена специальная анкета. В проведенном опросе участвовало 2346 женщин, у каждой из которых было от 1-го до 3-х детей. Составленные для опроса вопросы касались причин и сроков перевода детей на смешанное и искусственное вскармливание. Участие в опросе было добровольным.

Результаты. Как показали результаты проведенных исследований, основными причинами введения докорма у женщин, проживающих в Республике Дагестан, в регионе, отличающимся относительно высокой рождаемостью в Российской Федерации, являются: гипогалактия – 88%; болезни матери – 7%; прочие причины – 5%. В большинстве случаев гипогалактия является вторичной и обусловлена неправильно организованным грудным вскармливанием, поскольку около 75% женщин не знают и не проводили методов по стимуляции лактации.

Заключение. В ходе исследования были определены основные причины и сроки перевода детей на смешанное и искусственное вскармливание. Была выявлена четкая взаимосвязь уменьшения количества грудного молока с введением докорма.

Ключевые слова: грудное молоко, грудное вскармливание, смешанное вскармливание, искусственное вскармливание, гипогалактия

STUDY OF THE REASONS AND TERMS OF CHILDREN'S TRANSFER TO MIXED AND ARTIFICIAL FEEDING IN THE REPUBLIC OF DAGESTAN

Ismailova F.E., Nagieva S.E.

Dagestan State Medical University, pl. Lenin, 1, 367012, Makhachkala, Russia

Abstract

Objective. To study the most common causes and timing of the transfer of children up to 1 year of life to mixed and artificial feeding among women living in the Republic of Dagestan.

Methods. The studies were carried out on the basis of the Children's Republican Pulmonary Center (DRPC) of Makhachkala, where the Department of Children's Diseases of the Faculty of Medicine of Dagestan State Medical University (DGMU) is located, together with fifth-year students from the medical faculty of DGMU. For a more efficient and high-quality collection of information, a special questionnaire was compiled. The survey involved 2346 women, each of whom had from 1 to 3 children. The questions drawn up for the survey dealt with the reasons and timing of the transfer of children to mixed and artificial feeding. Participation in the survey was voluntary.

Results. The results of the studies showed that the main reasons for the introduction of supplementary feeding in women living in the Republic of Dagestan, in a region characterized by a relatively high birth rate in the Russian Federation, are: hypogalactia – 88%; maternal diseases – 7%; other reasons – 5%. In most cases, hypogalactia is secondary and is due to improperly organized breastfeeding, since about 75% of women do not know and did not carry out methods to stimulate lactation.

Conclusion. The study identified the main causes and timing of the transfer of children to mixed and artificial feeding. A clear relationship was found between reducing breast milk and supplementation.

Keywords: breast milk, breastfeeding, mixed feeding, artificial feeding, hypogalactia

Введение

Как известно, питание ребенка имеет решающее значение для его нормального физического и умственного развития. Самым оптимальным продуктом питания для грудного ребенка является женское молоко, оно является источником всех необходимых ребенку легко усвояемых пищевых веществ, а также обеспечивает тесный контакт матери и ребенка, оказывающий положительное психоэмоциональное воздействие на младенца. Рациональное питание - одно из основных условий благоприятного течения и исхода беременности, а также нормального развития плода. Организм беременной женщины требует большего, чем обычно, количества питательных веществ, так как они необходимы не только матери, но и плоду [3, 7].

Ребенок с грудным молоком получает все необходимые компоненты питания, забирая их из материнского организма, поэтому рациональное питание важно в первую очередь для самой матери, чтобы хватало ресурсов для поддержания собственного организма. При скудном питании женщина теряет в весе, у неё портятся зубы, волосы, ногти. Могут появится различные заболевания со стороны ЖКТ. Потребность в витаминах для кормящих женщин в среднем на 25–40% выше, чем для женщин детородного возраста, так как с молоком матери обеспечивается витаминами и организм ребенка. Дефицит витаминов, выделяемых с молоком, может являться причиной развития таких алиментарно-зависимых состояний у детей раннего возраста, как гипотрофия, гиповитаминозы, анемия, нервно-психические расстройства. Гиповитаминозное состояние отрицательно скажется и на самочувствии самой матери: развивается повышенная утомляемость, раздражительность, ухудшается состояние кожи и волос, возможно развитие различных заболеваний [1, 2, 4].

В настоящее время практически доказаны преимущества употребления детьми раннего возраста грудного молока для их здоровья в сравнении с заменителями женского молока [4, 5, 6]. Причем показана польза грудного вскармливания не только для ребенка, но и для матери. Несмотря на эти обстоятельства, заменители женского молока (смеси) все еще пользуются большим спросом у молодых матерей, особенно в последние годы. Огромный выбор заменителей женского молока привели к тому, что женщина, будучи беременной, начинает изучать составы и разновидности смесей и подбирать ее своему еще не рожденному ребенку.

Вместе с тем согласно Декларации ВОЗ/ЮНИСЕФ по пропаганде, поощрению и поддержке грудного вскармливания каждой стране следует поддерживать и пропагандировать грудное вскармливание и способствовать его распространению. ВОЗ, в частности, считает, что все дети должны находиться на исключительно грудном вскармливании с момента рождения и до возраста примерно 6-ти месяцев (первые 4 месяца обязательно). К тому же предпочтительным считается продолжать грудное вскармливание и после первого года жизни, а на территории с высоким риском развития инфекций – до 2-х лет (Методические рекомендации для Европейского региона ВОЗ с особым акцентом на республики бывшего Советского Союза № 87). Благодаря этому существенно возрастает возможность сохранения здоровья детей раннего возраста. У детей, получавших заменители женского молока с первых дней показатели здоровья хуже в сравнении с детьми, находящимися на грудном вскармливании [7, 8].

Следует отметить, что грудное вскармливание играет важную роль и в профилактике депрессии. При отсутствии грудного вскармливания или резком его прерывании в организме матери происходит падение уровня женских половых гормонов и начинаются эндогенные депрессии. В свою очередь у кормящей женщины в большом количестве присутствуют гормоны нейропептиды, в числе которых эндорфины. Поэтому, главной задачей медицинских работников является адекватное донесение информации до женщин, помощь в организации грудного вскармливания, а также психологическая поддержка.

Целью исследования было выявдение наиболее часто встречающихся причин и сроков перевода детей 1-го года жизни на смешанное и искусственное вскармливание, среди женщин, проживающих на территории Республики Дагестан.

Методика

Исследования проводились на базе Детского Республиканского пульмонологического центра (Республика Дагестан, г. Махачкала), где расположена кафедра детских болезней лечебного факультета Дагестанского государственного медицинского университета, совместно со студентами-кружковцами 5-го курса лечебного факультета ДГМУ. Для более эффективного и качественного сбора анамнеза, была разработана и составлена анкета, которая позволяла в кратчайшие сроки опросить наибольшее количество женщин. При опросе каждого респондента заполняли индивидуальную регистрационную карту (ИРК). Среди респондентов не были

зафиксированы женщины с наличием вредных привычек (курения, алкоголя и др.). Участие в опросе было добровольным.

В целом в опросе участвовало 2346 женщин. У каждой из опрошенных женщин было от 1-го до 3-х детей. Соответственно анкета составлялась на 4692 ребенка. Основные пункты анкеты включали следующие вопросы:

1) На какие сутки после рождения ребенок был приложен к груди?
2) Как кормился ребенок («по требованию», «по часам»)?
3) С какого возраста был введен докорм молочной смесью?
4) С какого возраста началось увеличение количества докорма?
5) Знает ли мама о методах стимуляции лактации по борьбе с гипогалактией?

Опрос проводился с сентября 2018 г. по ноябрь 2019 г. Полученные результаты исследований подвергали статистической обработке по рекомендациям математико-статистической обработки данных медицинских исследований [10], с использованием компьютерной программы «Statistika V.5.5A».

Результаты исследования и их обсуждение

Грудное молоко, как известно, является «золотым стандартом» идеального питания детей раннего возраста, необходимого для нормального роста и развития. Естественное вскармливание имеет биологическое преимущество перед искусственным и обеспечивает правильное и полноценное развитие организма ребенка. Мы в настоящей работе проводили анализ данных литературы и собственных исследований по выявлению причин и сроков перевода детей на смешанное и искусственное вскармливание в Республике Дагестан – регионе, отличающимся относительно высокой рождаемостью в Российской Федерации. По мере сбора анамнеза и обработки полученных результатов было установлено, что из 100% опрошенных матерей:

1) 40% опрошенных женщин (939) прикладывали своих детей к груди сразу, находясь в родильном зале. Они были поделены на три группы: Группа А): 610(65%) – не использовали докорм, сохранив грудное вскармливание старше 1-го года. Группа В): 291(31%) – начали введение докорма примерно к 4,5-5 месяцам. Группа С): 38(4%) – начали введение докорма к 2-м месяцам после рождения ребенка. При этом, женщины из группы В не отметили видимой связи между увеличением количества докорма и уменьшением количества грудного молока, что может быть связано с введением в эти сроки прикорма и постепенным замещением одного кормления прикормом. Женщины из группы В отметили, что после подключения докорма, молока в молочных железах вырабатывалось все меньше и меньше, что и послужило причиной постепенного увеличения количества докорма и последующего перевода ребенка со смешанного вскармливания на искусственное вскармливание.

2) 43% опрошенных женщин (868) прикладывали своих детей к груди на 2-3 день после родов. Из них у 67% (581) появилась потребность в докорме в среднем с 2-х месячного возраста. После чего они отметили резкое снижение количества молока в груди. Другие 33% (287) отметили, что снижение молока в груди происходило постепенно, в течение 1,5-2-х месяцев, после чего эти дети полностью переводились на искусственное вскармливание.

3) 23% (539) опрошенных женщин прикладывали своих детей к груди после 3-4 дня после родов. Из них 65% женщин (350) ввели докорм сразу и в течение 2-3 месяцев полностью заменили прикладывания к груди молочными смесями.

Следует отметить, что 15% женщин из данной группы (81 женщина) вовсе не прикладывали детей к груди, аргументируя это отсутствием молока в молочных железах, в связи с чем эти дети находились на искусственном вскармливании с момента их рождения. Что касается остальных 20% опрошенных женщин (108), то они использовали различные способы для стимуляции лактации и предотвращения гипогалактии. Их дети находились на смешанном вскармливании примерно до 5-7 месячного возраста.

Проведенные исследования показали, что среди наиболее распространенных причин введения докорма ведущее место занимают: гипогалактия – 88% (2065 опрошенных женщин), а также различные заболевания матери – 7% опрошенных (164 женщины). В то же время 5% опрошенных женщин (117 человек) указали другие «прочие» причины («молоко не питательное», «не жирное», «не подходит ребенку» и другие). Вполне естественно, что различные заболевания матери отражаются не только на её физическом здоровье, но и оказывают существенное влияние на процессы лактации и естественное вскармливание ребенка [2, 4, 7].

В целом, в ходе настоящего исследования было установлено, что около 88% участвовавшие в опросе женщины связывают переход на смешанное и искусственное вскармливание с нехваткой молока в груди. При этом также выявлено, что около 75% женщин не проводили методов по стимуляции лактации и даже не знают об этих методах. Исходя из этого следует, что в большинстве случаев гипогалактия являлась вторичной, и связана с неправильно организованным грудным вскармливанием у кормящих матерей. Нужно отметить, что ряд других авторов также указывают, что гипогалактия является одной из ведущих причин перевода детей на смешанное и искусственное вскармливание в различных регионах [3, 8]. В частности, установлено, что более 70% из причин перевода детей на смешанное и/или искусственное вскармливание в городе Оренбурге является гипогалактия [9]. Поскольку на развитие гипогалактии и перевод детей на искусственное вскармливание влияет не один фактор, а их совокупность и что причины гипогалактии как фактора риска в разных регионах могут быть как общими, так и различными, предстоит тщательное обследование кормящих матерей с анализом их полного социально-экономического статуса, образованности, наличия вредных привычек, возраста, состояния здоровья, а также экологических факторов, которые могут оказать существенное влияние на здоровье не только кормящих матерей, но и на здоровье и развитие ребенка. Вместе с тем необходимо серьезное внимание уделять эффективному межведомственному сотрудничеству представителей здравоохранения и других служб, заинтересованных в сохранении здоровья детей, для активной просветительной работы с кормящими женщинами в том числе по вопросам стимуляции лактации, особенно среди женщин, проживающих в сельской местности. Подобные мероприятия призваны обеспечить более эффективное и последовательное проведение программы по естественному вскармливанию в лечебно-профилактических учреждениях среди кормящих матерей Республики Дагестан.

Выводы

1. По результатам проведенных исследований определены значимые причины перевода детей на смешанное и искусственное вскармливание в Республике Дагестан. Выявлена четкая взаимосвязь уменьшения количества грудного молока с введением докорма.
2. Со всеми опрошенными женщинами проведена просветительная работа по стимуляции лактации, для исключения повторения ошибок в будущем.

Литература (references)

1. Асланова А.Ю., Алискандиев А.М., Израилов М.И., Исмаилова Ф.Э. Применение внутривенного иммуноглобулина пентаглобин в комплексном лечении тяжелых внебольничных пневмоний у детей // Российский педиатрический журнал. – 2019. – Т. 22, №1. – С. 28-32. [Aslanova A.Y., Aliskandiev A.M., Izrailov M.I., Ismailova F.E. *Rossijskij pediatricheskij zhurnal*. Russian Pediatric Journal. – 2019. – V. 22, N.1. – P. 28-32. (in Russian)]
2. Арсланова А.Ю., Алискандиева З.А., Исмаилова Ф.Э. Эпидемиологические аспекты внебольничной пневмонии у детей и подростков Республики Дагестан // Российский педиатрический журнал. – 2019. – Т. 22, № 6. – С. 349-353. [Arslanova A.Y., Aliskandieva Z.A., Ismailova F.E. *Rossijskij pediatricheskij zhurnal.* Russian Pediatric Journal. – 2019. – V. 22, N.6. – P. 349-353 (in Russian)]
3. Детское питание: Руководство для врачей. Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. – М.: Издательство «Медицинское информационное агентство», 2017. – 784 с. [*Detskoe pitanie: Rukovodstvo dlya vrachej. Pod red. V.A. Tutel'yana, I.Y. Konya.* Baby Food: A Guide for Physicians. – M: Publishing house "Medical News Agency". 2017. – 784 p. (in Russian)]
4. Клиническая диетология детского возраста: Руководство для врачей / Под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. – М.: Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. – 720 с. [*Klinicheskaya dietologiya detskogo vozrasta: Rukovodstvo dlya vrachej. Pod red. T.E. Borovik, K.S. Ladodo.* Clinical Dietetics of Children: A Guide for Physicians. Ed. T.E. Borovik, K.S. Ladodo. – M: Publishing house "Medical News Agency". 2015. – 720 p. (in Russian)]
5. Нагиев Э.Р. Роль критических систем в определении устойчивости организма к воздействию экстремальных факторов внешней среды. – Махачкала: Изд-во: Дагестанский государственный медицинский университет, 2006. – 183 с. [Nagiev E.R. *Rol' kriticheskih sistem v opredelenii ustojchivosti organizma k vozdejstviyu ekstremal'nyh faktorov vneshnej sredy.* The role of critical systems in determining the body's resistance to the effects of extreme environmental factors. – Makhachkala: Publishing House: Dagestan State Medical University, 2006. – 183 p. (in Russian)]

6. Педиатрия. Национальное руководство. Под ред. Баранова А.А. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2015. – 768 с. [*Pediatriya. Nacional'noe rukovodstvo. Pod red. Baranova A.A.* Pediatrics. National Leadership Ed. Baranova A.A. – M.: GEOTAR-Media, 2015. – 768 p. (in Russian)]
7. Питание здорового ребенка: Руководство для врачей. Под ред. Р.Р. Кильдияровой. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2015. – 192 с. [*Pitanie zdorovogo rebenka: Rukovodstvo dlya vrachej. Pod red. R.R. Kil'diyarovoj.* Eating a healthy baby: A guide for doctors. Ed. R.R. Kildiyarova. – M.: GEOTAR-Media, 2015. – 192 p. (in Russian)]
8. Справочник врача-педиатра. Под ред. Кильдияровой Р.Р., Колесниковой М.Б. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2017. – 256 с. [*Spravochnik vracha-pediatra. Pod red. Kil'diyarovoj R.R., Kolesnikovoj M.B.* Handbook of a pediatrician. Ed. Kildiyarova R.R., Kolesnikova M.B. – M.: GEOTAR-Media, 2017. – 256 p. (in Russian)]
9. Трусова О.Ю. Причины и факторы риска перевода детей на искусственное вскармливание: программа поддержки естественного вскармливания: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – Оренбург, 2007. – 25 с. [Trusova O.Y. *Prichiny i faktory riska perevoda detej na iskusstvennoe vskarmlivanie: programma podderzhki estestvennogo vskarmlivaniya (kand.dis.).* Causes and risk factors for transferring children to artificial feeding: support program for natural feeding: (Author's Abstract. of Candidate Thesis). – Orenburg, 2007. – 25 p. (in Russian)]
10. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб: Военно-медицинская академия. 2002. – 266 с. [Ynkerov V.I., Grigor'ev S.G. *Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannyh medicinskih issledovanij.* Mathematical and statistical processing of medical research data. – St. Petersburg: Military Medical Academy, 2002. – 266 p. (in Russian)]

Информация об авторах

Исмаилова Фариза Эйзудиновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней лечебного факультета Дагестанского государственного медицинского университета. E-mail: nagiev53@mail.ru

Нагиева Саида Эйзудиновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии детского возраста Дагестанского государственного медицинского университета. E-mail: nagiev53@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.24-002-036.11:[611.018.74:546.172.6-31]-053.2 14.01.08 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.16

ИНВАЗИВНЫЕ МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

© Парфёнова И.В., Максимович Н.А.

Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230015, Гродно, ул. Горького, 80

Резюме

Цель. Установить роль оксида азота, NO-синтаз (eNOS и iNOS) и циркулирующих эндотелиальных клеток как инвазивных маркеров эндотелиальной дисфункции в формировании воспалительных процессов у детей с острой внегоспитальной пневмонией.

Методика. У 100 детей с острой внегоспитальной пневмонией оценивали содержание в сыворотке крови оксида азота (определяемое по концентрации его конечных стабильных метаболитов), циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), а также эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS) синтаз.

Результаты. У детей с острой внегоспитальной пневмонией по сравнению с контролем установлены более высокие уровни оксида азота (26,5(19,8-30,5) мкмоль/л и 15,33 (14,1-16,9) мкмоль/л соответственно, p<0,001), ЦЭК 15,0 (11,5-17,0) клеток в 100 мкл плазмы и 6,6 (4,0-9,0) клеток в 100 мкл плазмы соответственно, p<0,001), iNOS-синтазы (5671,2 (5276,3-5915,4) пг/мл и 597,7 (180,7-720,7) пг/мл соответственно, p<0,001), а также низкие уровни eNOS (3236,7 (2868,2-3487,8) пг/мл и 4627,8 (4523,0-4646,6) пг/мл соответственно, p<0,001) зависящие от степени вовлечения легочной ткани в воспалительный процесс.

Заключение. Уровни оксида азота, ЦЭК, iNOS и eNOS-синтаз в периферической крови предполагается использовать в качестве ранних критериев оценки выраженности воспалительного процесса у детей с острой внегоспитальной пневмонией.

Ключевые слова: оксид азота, синтазы, острая внегоспитальная пневмония, дети, эндотелиальные клетки

INVASIVE MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHILDREN WITH ACUTE PNEUMONIA

Parfionova I.V., Maksimovich N.A.

Grodno state medical University, 80, Gorkogo Str., Grodno, 230015, Belarus

Abstract

Objective. To establish the role of nitric oxide, NO-synthase (eNOS and iNOS) and circulating endothelial cells as invasive markers of endothelial dysfunction in the formation of inflammatory processes in children with acute pneumonia.

Methods. In 100 children with acute pneumonia, serum levels of nitric oxide (determined by the concentration of its final stable metabolites), circulating endothelial cells (CEC), and levels of endothelial (eNOS) and inducible (iNOS) synthases were assessed.

Results. In children with acute pneumonia, higher levels of nitric oxide (26.5(19.8-30.5) mmol/l and 15.33 (14.1-16.9) mmol/l, respectively, p<0.001), CEC 15.0 (11.5-17.0) cells in 100 ml of plasma and 6.6 (4.0-9.0) cells in 100 ml of plasma, respectively, p<0.001), iNOS-synthase (5671.2 (5276.3-5915.4) PG/ml and 597.7 (180.7-720.7) PG/ml, respectively, p<0.001), as well as low eNOS values (3236.7 (2868.2-3487.8) PG/ml and 4627.8 (4523.0-4646.6) PG/ml, respectively, p<0.001) depending on the degree of involvement of the lung tissue in the inflammatory process.

Conclusion. The levels of nitric oxide, CEC, iNOS and eNOS-synthase in peripheral blood are supposed to be used as early criteria for assessing the severity of the inflammatory process in children with acute pneumonia.

Keywords: nitric oxide, synthases, acute pneumonia, children, endothelial cells

Введение

Острая внегоспитальная пневмония (ВП) является одной из важнейших проблем современной клинической педиатрии, что связано с её тяжестью и не снижающейся частотой. По классическим канонам к пневмониям относят различные по этиологии и патогенезу, морфологической характеристике острые, преимущественно бактериальные заболевания, характеризующиеся очаговыми поражениями респираторного отдела легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации [1].

За последние годы, достигнут значительный прогресс в разработке ранних методов диагностики и лечения пневмоний. Несмотря на это, социальная значимость острых внегоспитальных пневмоний и материальный ущерб, наносимый ею, остаются значимыми для многих стран мира. Поиск современных диагностических подходов основанных на изучении механизмов ее развития является одним из приоритетных направлений современной педиатрии.

Многочисленными исследованиями последних лет установлено, что эндотелий имеет ключевое значение в развитии большинства патологических процессов, в том числе и в системе органов дыхания. Однако лишь в единичных работах рассматриваются частные аспекты изменений взаимосвязи эндотелия с отдельными признаками внегоспитальной пневмонии [2, 3].

В формировании патогенетических нарушений при ВП неоднозначная роль отводится оксиду азота (NOx), продуцируемому различными формами NO-синтаз (NOS). Считают, что в физиологических условиях базовое количество оксида азота, синтезируемого эндотелиальной NO-синтазой (eNOS), оказывает опосредованное (через расширение сосудов) бронходилятирующее и противовоспалительное действие, в то время как при развитии воспалительных процессов избыточный синтез оксида азота индуцибельной NO-синтазой (iNOS) приводит к реализации обратных эффектов [4, 5].

Анализируя роль циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) следует отметить, что это зрелые дифференцированные клетки, которые отделяются от стенки эндотелия в процессе его повреждения [9] и являются прямым клеточным маркером дисфункции эндотелия. Содержание циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови у здоровых людей очень низкое, так как при отсутствии патологических состояний процесс обновления эндотелия медленный, а нежизнеспособные ЦЭК быстро удаляются из кровотока ретикулоэндотелиальной системой [6]. Рядом авторов показано, что увеличение количества циркулирующих эндотелиальных клеток может наблюдаться при различных патологических состояниях, включающих инфекционные заболевания, злокачественные новообразования и широкий спектр сердечно-сосудистых заболеваний [7, 8].

В литературе не встречено работ, в которых дана характеристика изменения представленных выше эндотелиальных маркеров в зависимости от степени вовлечения в патологический процесс легочной ткани при ВП. Исследования в этой области представляются перспективными для решения практических вопросов патогенеза и ранней диагностики острых внегоспитальных пневмоний у детей.

Цель исследования: установить роль продуктов деградации оксида азота, эндотелиальной и индуцибельной NO-синтаз и циркулирующих эндотелиальных клеток как инвазивных маркеров эндотелиальной дисфункции в формировании различной степени выраженности воспалительного процесса в легких у детей с острыми внегоспитальными пневмониями.

Методика

Для решения вопроса о роли инвазивных маркеров эндотелиальной дисфункции в формировании выраженности воспалительного процесса у детей с острой внегоспитальной пневмонией было обследовано 100 детей в возрасте от 10 до 18 лет. Диагноз ВП, устанавливался по клинико-лабораторным, инструментальным и рентгенологическим данным. Средний возраст пациентов составил 12 (10-13) лет. Среди обследованных мальчики составили 43 (43%), девочек – 57 (57%). Контрольную группу составили 30 практически здоровые дети, сопоставимы по возрасту и полу, госпитализированных для проведения плановой операции грыжесечения. Группы обследованных детей не отличались между собой по возрасту, массе тела и росту ($p>0,05$).

Содержание оксида азота в сыворотке крови определяли по уровню продуктов его деградации – нитритов и нитратов (NOx) в плазме крови общепринятым спектрофотометрическим методом («Specord», Германия) с использованием кадмия и реактива Грисса. Уровень эндотелиальной и

индуцибельной NO-синтаз определяли методом иммуноферментного анализа (Sunrise TECAN, Австрия) с использованием наборов Human NOS2/iNOS ELISA Kit cat.№ E-EL-H0753 и Human NOS3/eNOS ELISA Kit cat. № E-EL-H0755. Определение количества ЦЭК в периферической крови осуществляли путем изоляции клеток эндотелия вместе с тромбоцитами и последующим осаждением тромбоцитов с помощью аденозиндифосфата и их микроскопирования.

Статистический анализ результатов проводился с использованием методов непараметрической статистики с помощью программы «Statistica 10.0». Данные представлены в виде Me (25-75), где Me – медиана показателя; (25-75) – интерквартильный размах показателя. Достоверность различий количественных показателей между двумя группами оценивалась по критерию Манна-Уитни. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при (p) менее 0,05. Корреляционный анализ включал определение коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно полученным данным у детей с острой ВП, уровни исследуемых эндотелиальных маркеров: NOx и ЦЭК превышали аналогичные показатели у детей контрольной группы (рис. 1 и 2).

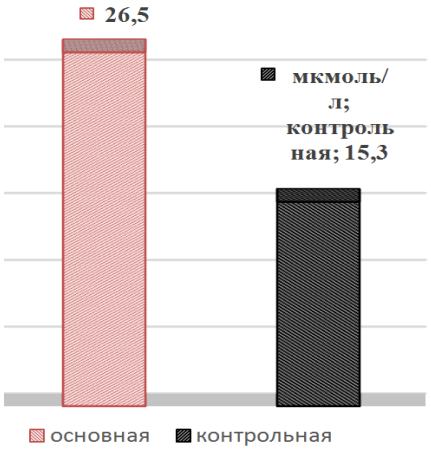


Рис. 1. Медиана содержания продуктов деградации оксида азота у детей обследованных групп. Основная – дети с острой пневмонией, контрольная – здоровые дети

Рис. 2. Медиана содержания циркулирующих эндотелиальных клеток у детей обследованных групп. Основная – дети с острой пневмонией, контрольная – здоровые дети

Так, содержание NOx в сыворотке крови у детей основной и контрольной групп составило 26,5 (19,8-30,5) мкмоль/л и 15,33 (14,1-16,9) мкмоль/л /мл соответственно ($p<0,001$), что позволяет констатировать его повышенный уровень.

Уровень ЦЭК в сыворотке крови у детей основной группы составил 15,0 (11,5-17,0) клеток в 100 мкл плазмы, а в контрольной – 6,6 (4,0-9,0) клеток в 100 мкл плазмы соответственно, (p<0,001), что в 2,3 раза выше уровня контрольной группы.

Уровень iNOS в плазме крови пациентов с острой пневмонией у детей группы контроля составили 5671,2 (5276,3-5915,4) пг/мл и 597,7 (180,7-720,7) пг/мл соответственно (p<0,001), а eNOS – 3236,7 (2868,2-3487,8) пг/мл и 4627,8 (4523,0-4646,6) пг/мл соответственно, (p<0,001) (рис. 3 и 4).

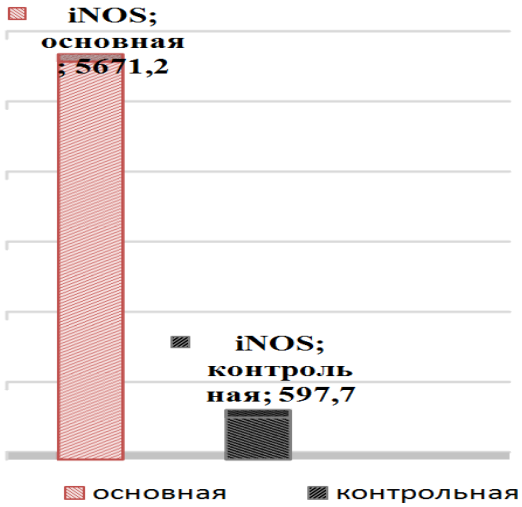


Рис. 3. Медиана содержания макрофагальной синтазы оксида азота у детей обследованных групп. Основная – дети с острой пневмонией, контрольная – здоровые дети

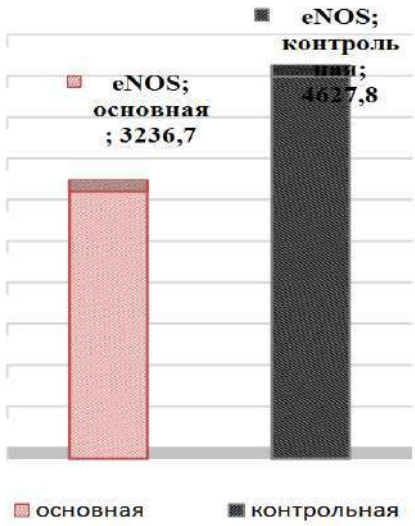


Рис. 4. Медиана содержания эндотелиальной синтазы оксида азота у детей обследованных групп. Основная – дети с острой пневмонией, контрольная – здоровые дети

Изложенное выше подтверждается реализованной положительной корреляционной взаимосвязью между содержанием iNOS и NOx у детей основной группы R=0,70 p=0,0001.

Кроме того, у детей основной группы выявлена прямая корреляционная связь показателя ЦЭК с активностью макрофагальной NO-синтазы R=0,70; p=0,0001 и обратная взаимосвязь между eNOS и уровнем NOx R = -0,70 p=0,0001. Кроме этого, установлена корреляционная зависимость между активностью eNOS с ЦЭК R=-0,70 p=0,0001, что свидетельствует о депрессии эндотелиальной NOS и о повышении процессов десквамации эндотелия у пациентов с ВП со сниженной эндотелий-зависимой вазодилатацией, что свидетельствует о выраженности воспалительного процесса у детей с пневмониями.

В связи с этим, проведена оценка роли изученных эндотелиальных маркеров в формировании степени вовлечения в патологический процесс легочной ткани при ВП. Результаты исследования содержания NOx в сыворотке крови детей, в зависимости от рентгенологической характеристики пневмоний представлены на рис. 5.

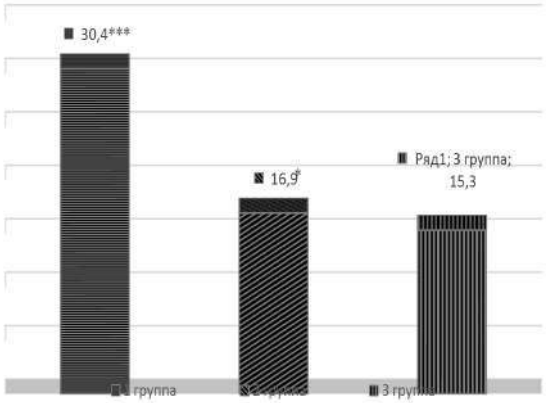


Рис. 5. Уровень продуктов деградации оксида азота в сыворотке крови детей, с пневмонией в зависимости от степени вовлечения в патологический процесс легочной ткани. 1-я группа – сегментарные и долевые пневмонии, 2-я группа – очаговые пневмонии, 3 – здоровые дети.*– p<0,05 по отношению 2-й группы к контрольной группе,***– p<0,001 по отношению 1-й группы к контрольной

У пациентов с сегментарными и долевыми ВП зарегистрированы повышение уровня NOx по сравнению с контрольной группой (p<0,001, а также с группой с очаговой ВП p<0,05). При очаговой пневмонии более высокий уровень продуктов деградации оксида азота также был выше, чем у детей контрольной группы. В итоге у пациентов с сегментарными и долевыми пневмониями содержание в крови NOx почти в два раза превышало его уровень у здоровых детей контрольной группы.

Выявлена положительная ранговая корреляционная взаимосвязь между уровнем NOx со степенью выраженности патологического процесса легочной ткани R=0,5 p=0,0001. По сравнению с контрольной группой (597,7 (180,7-720,7) пг/мл) медиана iNOS у детей с острой сегментарной и долевой пневмониями составила – 5671,2 (5276,3-5915,4) пг/мл, а при очаговой – 1766,8 (1186,1-2764,5) пг/мл (p<0,001 и p<0,01 соответственно) и кратно превышала уровень данного показателя у здоровых детей.

Анализ содержания iNOS у детей с сегментарной, долевой и очаговой пневмониями показал, что более высокие его значения iNOS зарегистрированы при сегментарной и долевой пневмониях, чем при очаговой (p<0,01). Медиана eNOS у детей с ВП была ниже показателя контрольной группы (4627,8 (4523,0-4646,6)) пг/мл), составляя при сегментарной и долевой пневмониях 3236,7 (2868,2-3487,8) пг/мл, а при очаговой – 4283,6 (4172,7-4383,7) пг/мл (p<0,001 и p<0,01 соответственно). Содержание eNOS у детей с сегментарной, долевой и очаговой пневмониями демонстрировало более высокие значения показателя при очаговой, чем при сегментарной и долевой пневмониях (p<0,01). Установлена положительная корреляционная взаимосвязь средней силы между уровнем iNOS R = 0,5 p=0,0001 и слабая отрицательная – между eNOS R = -0,4 p=0,02 показателем, характеризующем степень вовлечения в патологический процесс легочной ткани.

Характеристика уровней ЦЭК у детей в группах с различной степенью вовлечения в патологический процесс легочной ткани отражена на рис. 6. Уровень ЦЭК у пациентов основной группы превышал показатель контрольной группы (6,6 (4,0-9,0) в 100 мкл), составляя при сегментарной и долевой пневмониях 16,2 (15,0-18,0) в 100 мкл (p<0,001), а при очаговой – 10,1 (9,0-11,0) в 100 мкл (p<0,01). Более высокие значения ЦЭК зарегистрированы при сегментарной и долевой пневмониях по сравнению с очаговой (p<0,001).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о различной степени вовлечения сосудистого эндотелия в патологический процесс при очаговых, сегментарных и долевых пневмониях. Это позволяет рассматривать изученные нами инвазивные эндотелиальные маркеры в качестве объективных критериев оценки различной степени вовлечения в патологический процесс легочной ткани при внегоспитальных пневмониях.

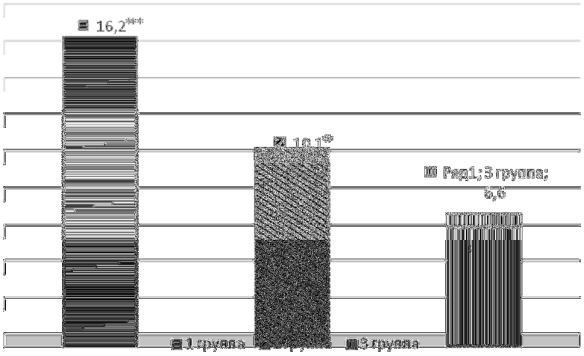


Рис. 6. Уровень циркулирующих эндотелиальных клеток в сыворотке крови у детей с острой пневмонией в зависимости от степени вовлечения в патологический процесс легочной ткани. 1-я группа – сегментарные и долевые пневмонии, 2-я группа – очаговые пневмонии, 3 – здоровые дети. ** – p<0,01 по отношению 2-й группы к контрольной группе, *** – p<0,001 по отношению 1-й группы к контрольной

Выводы

1. У детей, общей группы с острой внегоспитальной пневмонией, установлено повышение содержания в крови продуктов деградации оксида азота, индуцибельной NO-синтазы и циркулирующих эндотелиальных клеток, а также снижение эндотелиальной NO-синтазы. Наиболее значимое повышение продуктов деградации оксида азота, iNOS, ЦЭК и снижение eNOS зарегистрировано у пациентов с сегментарными и долевыми пневмониями.
2. Установлено, что содержание в периферической крови уровня циркулирующих эндотелиальных клеток на фоне сниженной активности эндотелиальной NO-синтазы являются высоко объективными признаками степени вовлечения эндотелия сосудов в патологический процесс у детей с острыми внегоспитальными пневмониями.
3. Повышенное содержание продуктов деградации оксида азота и активности индуцибельной NO-синтазы у детей с острой внегоспитальной пневмонией свидетельствуют о вовлечении макрофагальной системы в формирование выраженного воспалительного процесса в легочной ткани в виде сегментарных и долевых пневмоний.

Литература (references)

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике – Москва. – 2010. – 82 с. [Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I. *Vnebolnichnaya pnevmoniya u vzroslykh: prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike*. Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention – Moscow. – 2010. – 82 p. (in Russian)]
2. Бурдули Н.М., Габуева А.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных внебольничной пневмонией с помощью низкоинтенсивного лазерного облучения крови // Пульмонология. – 2015. – №2. – С.196-198. [Burduli N.M., Gabueva A.A. Correction of endothelial dysfunction in patients with community-acquired pneumonia using low-intensity laser blood irradiation. *Pul'monologiya*. Pulmonology. – 2015. – N2. – P.196-198. (in Russian)]
3. Соодаева С.К., Климанов И.А., Никитина Л.Ю. Нитрозивный и оксидативный стресс при заболеваниях органов дыхания // Пульмонология. – 2017. – №2. – С. 262-273. [Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Nikitina L.Yu. Nicrosini and oxidative stress in diseases of the respiratory system. *Pul'monologiy*a. Pulmonology. – 2017. – N2. – P. 262-273. (in Russian)]
4. Рыбкин А.И., Побединская Н.С., Глазова Т.Г. Патогенетические механизмы респираторных дисфункций при бронхиальной астме у детей // Медицинский альманах. – 2016. – №2. – С.80-83. [Rybkin A.I., Pobedinskaya N.S., Glazova T.G. Pathogenetic mechanisms of respiratory dysfunctions in children with bronchial asthma. *Meditsinskii al'manakh*. Medical Almanac. – 2016. – N2. – P.80-83. (in Russian)]
5. Семушина М.А. Эндотелиальная дисфункция и нарушение гемостаза при острой внебольничной

пневмонии // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2013. – №1. – С. 157-158. [Semushina M.A. Endothelial dysfunction and hemostasis disorders in acute community-acquired pneumonia. *Byulleten' Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. Bulletin of the Northern State Medical University. – 2013. – N1. – P. 157-158. (in Russian)]

6. Афонасьева, Т.М. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики // The Journal of scientific articles «Health and Education Millennium». – 2016. – Т.18, №1. – С. 101–104. [Afonas'eva, T.M. Endothelial dysfunction. The possibility of early detection. *The Journal of scientific articles «Health and Education Millennium»*. The Journal of scientific articles «Health and Education Millennium». – 2016. – T.18, N1. – P. 101-104. (in Russian)]
7. Попович О.М., Страту Е.А., Корецкий Я.В. Эффективность ингибиторов NO-синтаз при воспалении // Вестник современной науки. – 2016. – №10. – С. 104-108. [Popovich O.M., Stratu E.A., Koretskii Ya.V. Efficacy of NO-synthase inhibitors in inflammation. *Vestnik sovremennoi nauki*. Bulletin of Modern Science. – 2016. – N10. – P. 104-108. (in Russian)]
8. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т14, №2. – С. 35-41. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. Nitric oxide synthase and endogenous oxide in cell physiology and pathology. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2015. – T.14, N2. – P. 35-41. (in Russian)]
9. Li C., Wu Q., Liu B., Yao Y., Chen Y. et al. Detection and Validation of Circulating Endothelial Cells, a Blood-based Diagnostic Marker of Acute Myocardial Infarction // PL OS ONE – 2013. – V.8, N3. – P. 58478.

Информация об авторах

Парфёнова Инна Владимировна – ассистент 1-й кафедры детских болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь. E-mail: meblomax@mail.ru

Максимович Николай Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий 1-й кафедрой детских болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь. E-mail: drmaximovich@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 618.164-002 14.01.01 Акушерство и гинекология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.18

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ

© Никифоровский Н.К., Степанькова Е.А., Сухорукова А.О., Никифоровская Е.Н.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Цель. С целью анализа особенностей диагностики инфекций мочевыводящих путей у беременных и методов лечения данной патологии в условиях практического здравоохранения, а также оценки проблемы антибактериальной резистентности проведено анкетирование 94 врачей акушеров-гинекологов г. Смоленска, г. Брянска и г. Калуги.

Методика. Методом выборочного группового заочного анонимного анкетирования по специально разработанной анкете опрошено 94 врача акушера-гинеколога, работающих во всех акушерско-гинекологических подразделениях: женская консультация – 39 (41,4%); гинекологическое отделение – 19 (20,2%); родильный дом – 36 (38,4%). Обработка анкет проведена с использованием опции Сводные таблицы Microsoft Office Excel.

Результаты. Полученные данные демонстрируют осведомленность врачей акушеров-гинекологов в вопросах современной региональной особенности структуры уропатогенов у беременных, а также в вопросах возможных осложнений гестационного процесса и недостаточную осведомленность в аспектах современной и своевременной диагностики, антибактериальной терапии и в области проблемы антибиотикорезистентности, механизмах ее возникновения и клиническом значении.

Заключение. Ввиду того, что опрошенные доктора оказались недостаточно осведомлены в некоторых вопросах инфекций мочевыводящих путей во время беременности в целях повышения информированности практических врачей акушеров-гинекологов по данной проблеме целесообразно проведение дополнительного обучения, а также необходимо постоянное изучение регионарной структуры уропатогенов с учетом их антибактериальной устойчивости.

Ключевые слова: анкетирование, инфекции мочевыводящих путей, беременность, диагностика, антибактериальная терапия, микробная резистентность

PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL STUDY OF URINARY TRACT INFECTIONS DIAGNOSTICS AND TREATMENT IN PREGNANCY

Nikiforovskij N.K., Stepankova E.A., Suhorukova A.O., Nikiforovskay E.N.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. The aim of the study was to analyze the peculiarities of urinary tract infections diagnostics in pregnancy and treatment methods in the context of practical healthcare, as well as assessment of antimicrobial resistance problem. 94 obstetrician-gynecologists were surveyed in Smolensk, Bryansk and Kaluga.

Methods. 94 obstetrician-gynecologists working in obstetrics and gynecology units (women's consultation clinic – 39 (41.4%), gynecology department – 19 (20.2%), maternity hospital – 36 (38.4%)) were interviewed remotely using specially developed selective group anonymous questionnaires. The responses were processed using the Microsoft Office Excel PivotTables option.

Results. Obstetrician-gynecologists demonstrate the awareness of the modern regional peculiarities of uropathogens structure in pregnancy, as well as possible complications of the gestation. There is a lack of awareness regarding modern and timely diagnosis, as well as adequate antibiotic therapy and in the field of antimicrobial resistance, its mechanisms and clinical significance.

Conclusion. In order to increase awareness of practicing obstetrician-gynecologists on the problem of urinary tract infections in pregnancy, it is advisable to conduct additional training on this problem, as well as to constantly study the regional uropathogens structure considering antimicrobial resistance.

Keywords: questioning, urinary tract infections, pregnant, diagnostic, treatment, antibacterial therapy, antimicrobial resistance

Введение

Инфекции мочевыводящих путей во время беременности (ИМП) являются актуальной проблемой акушерства, урологии и неонатологии. Это обусловлено тем, что во время гестации клинические проявления ИМП, а также подходы к диагностике и лечению могут изменяться. Кроме того, существует высокий риск осложнений беременности, родов и послеродового периода, а спектр безопасных лекарственных препаратов для матери и плода весьма ограничен. Распространенность данного урологического заболевания не имеет тенденции к снижению, кроме того, за последние 20 лет количество беременных с заболеваниями мочевыделительной системы выросло в 4 раза [1]. Установлено, что примерно каждая третья женщина во время беременности переносит эпизод ИМП [2]. Следует отметить, что в принципе женщины подвержены большему риску возникновения ИМП, чем мужчины (в 14 раз выше, чем у мужчин), это обусловлено рядом анатомических факторов (короткая и широкая уретра, близость уретры к влагалищу и прямой кишке) [1,3,6].

Доказанными факторами риска общего патогенеза инфекций мочевыводящих путей во время беременностями являются нарушение уродинамики мочевых путей вследствие гормональных и механических изменений; глюкозурия и повышение кислотности мочи; снижение иммунологической реактивности во время беременности, вызванное повышением концентрации глюкокортикоидов [4]. Было выявлено, что бактерии семейства Enterobacteriaceae – основные этиологически значимые возбудители инфекций мочевыводящих путей у беременных [5].

По отечественной классификации существуют следующие варианты течения ИМП во время беременности: бессимптомная бактериурия (у 6% беременных); острый уретрит (у 1-2% беременных); острый или рецидивирующий цистит (у 1-2% беременных); пиелонефрит (у 2% беременных) [2].

Многочисленные исследования показывают, что инфекции мочевыводящих путей во время беременности – самая частая причина инфекционных осложнений беременности, они являются причиной 10% случаев всех антенатальных госпитализаций [6, 7]. Из осложнений беременности и родов, которые наиболее часто ассоциируются с инфекциями мочевыводящих путей, в литературе упоминается анемия, тромбоцитопения, преэклампсия, преждевременные роды, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, аномалии сократительной деятельности матки, послеродовой эндометрит и субинволюция матки. Помимо этого, существует риск внутриутробного инфицирования, рождения детей с задержкой умственного развития [1, 2, 6]. Следует отметить, что существуют данные, которые говорят о том, что перенесенный матерью во время беременности эпизод инфекции мочевыводящих путей повышает риск возникновения у ребенка любых инфекционных заболеваний в последующей жизни [8]. Таким образом, проблема инфекций мочевыводящих путей во время беременности актуальна в аспекте непосредственных акушерских и перинатальных исходов.

«Золотым стандартом» диагностики ИМП во время беременности является культуральное исследование мочи, которое проводится всем беременным после 14 недели беременности до назначения антибактериальной терапии во всех случаях инфекций мочевыводящих путей. Общепринято, что для беременных минимальным диагностическим критерием служит бактериурия в титре 10×3 КОЕ/мл, при симптомах цистита – 10×2 КОЕ/мл. Для диагностики бессимптомной бактериурии значимый титр – 10×5 КОЕ/мл [1].

Единственным эффективным методом лечения инфекций мочевыводящих путей является антибактериальная терапия, однако лишь немногие лекарственные средства считаются безопасными при беременности, а также существует проблема нарастающей антибактериальной резистентности. Лечение инфекций мочевыводящих путей у беременных, как правило, назначается эмпирически до получения результатов микробиологического исследования мочи. Выбор антимикробного препарата должен происходить с учетом критериев безопасности и переносимости препаратов во время беременности FDA (Food and Drug Administration), а также основываться на антибактериальной чувствительности и локальных данных об

антибиотикорезистентности [9, 10]. Цель антибактериальной терапии – достижение абактериурии, при этом следует учитывать срок беременности, тяжесть состояния пациентки и течение заболевания [3].

Ряд препаратов, таких как пенициллины, цефалоспорины, фосфомицин и нитрофурантоин, считается относительно безвредными для матери и плода и может применяться для лечения инфекций мочевыводящих путей во время беременности [5]. Доказано, что использование растительных препаратов, например, на основе клюквы или употребление повышенного объема жидкости недостаточно эффективно, поэтому может быть применено только в сочетании с антимикробными препаратами [3].

Цель исследования – анализ особенностей диагностики инфекций мочевыводящих путей у беременных и методов лечения данной патологии в условиях практического здравоохранения, а также оценки проблемы антибактериальной резистентности проведено анкетирование 94 врачей акушеров-гинекологов г. Смоленска, г. Брянска и г. Калуги.

Методика

В данной статье приведен анализ данных выборочной совокупности из 94 анкет. Выборка осуществлена случайным методом. Обработка анкет проведена с использованием опции Сводные таблицы Microsoft Office Excel [4]. Анкетирование не являлось сплошным. Исследование было акцентировано на выяснении уровня осведомленности врачей акушеров-гинекологов в проблеме инфекций мочевыводящих путей. Анкета состояла из 15 вопросов, характерных следующим темам: геопозициональные данные, уровень акушерско-гинекологического подразделения; этиологически значимые возбудители, частота встречаемости урологических нозологий; вопросы диагностики ИМП; вопросы лечения ИМП и антибиотикорезистентности уропатогенов; возможные осложнения беременности, родов и послеродового периода у пациенток с ИМП.

Результаты исследования и их обсуждение

Анкетирование врачей и последующий анализ данных выборочной совокупности из 94 анкет позволил оценить ряд параметров для анализа осведомленности врачей в проблемах ИМП. Оказалось, что подавляющее большинство опрошенных врачей встречались в своей практике с инфекциями мочевыводящих путей у беременных, так 39 (41,4%) респондентов сталкивались с воспалительной патологией мочевыделительной системы у беременных до 5 раз в месяц, 35 (37,2%) опрошенных докторов диагностировали ИМП у беременных от 5 до 15 раз в месяц, 20 (21,27%) респондентам приходилось ставить данный диагноз еще чаще (более 15 раз в месяц).

Структура нозологических форм ИМП у беременных по данным анкетирования выглядела следующим образом: чаще всего доктора диагностировали бессимптомную бактериурию 63 (67%) и гестационный пиелонефрит 28 (29,7%); значительно реже воспалительные заболевания нижних отделов мочевыделительной системы, например, острый цистит 3 (3,19%).

Что касается этиологической структуры уропатогенов, то 80 (85,1%) опрошенных ставили E. coli на первое место среди главных значимых возбудителей ИМП, на второе место Enterococcus faecalis 8 (8,5%); на третье соответственно Staphylococcus spp и Streptococcus spp 2 (2,1%), Klebsiella pneumonia и Enterobacter cloacae наблюдались в бактериальных посевах мочи беременных однократно (1,1%). Вышеуказанные данные в глобальном смысле не отличаются от полученных в ходе многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018» [5].

Основная роль в постановке диагноза «инфекции мочевыводящих путей во время беременности» отводится бактериологическому исследованию мочи. Все респонденты заявили, что в их лечебных учреждениях проводится такое исследование, но не все опрошенные доктора считали титр 10*5 КОЕ/мл значимым для постановки диагноза ИМП, так только 86 (91,4%) опрошенных принимали его во внимание; 8 (8,6%) респондентов считали значимым титр 10*6 КОЕ/мл для постановки диагноза ИМП во время беременности, что не соответствует международным критериям постановки диагноза, а также не учитывает значимость «малой» бактериурии беременных.

Большинство опрошенных докторов 85 (90,4%) не наблюдало осложнений беременности, протекавшей на фоне инфекций мочевыводящих путей, 9 (9,57%) респондентов встречались с такими последствиями, например, внутриутробное инфицирование плода, задержка

внутриутробного развития плода, хроническая фетоплацентарная недостаточность, сепсис, пневмония новорожденных, послеродовой эндометрит. Вероятно, такой низкий процент наблюдаемых осложнений связан со своевременной диагностикой и лечением данной патологии в регионах.

Что касается лечения самой встречающейся, по данным респондентов, нозологии – бессимптомной бактериурии, то большинство опрошенных, а именно 44 (46,8%), отдавали предпочтение препарату Фосфомицин, что соответствует клиническим рекомендация, 25 (26,6%) назначали при ИМП во время беременности антибактериальный препарат Амоксиклав, 24 (25,3%) – препараты группы цефалоспоринов, а один опрошенный доктор (1,3%) при лечении бессимптомной бактериурии предпочитал использовать растительные препараты.

Для терапии гестационного пиелонефрита 80 (85,1%) респондентов использовали препараты группы цефалоспоринов, что соответствует клиническим рекомендациям, 14 (14,9%) акушеров-гинекологов применяли для лечения пиелонефрита во время беременности антибактериальный препарат Амоксиклав.

Ответы, касающиеся проблемы антибиотикорезистентности патогенов, распределились следующим образом: 60 (63,8%) респондентов считали, что такая проблема существует в их регионах; 29 (30,8%) докторов предполагали, что проблемы антибиотикорезистентности нет в их регионе; 5 респондентов (5,4%) никак не ответили на данный вопрос.

Приведенные данные демонстрируют осведомленность врачей-акушеров-гинекологов в вопросах современной региональной особенности структуры уропатогенов у беременных, а также в вопросах возможных различных осложнений гестационного процесса, недостаточную осведомленность в вопросах современной и своевременной диагностики, а также адекватной антибактериальной терапии с учетом чувствительности инфекций мочевыводящих путей у беременных женщин. Кроме того, необходимо отметить недостаточную осведомленность врачей в области проблемы антибиотикорезистентности, механизмах ее возникновения и клиническом значении.

Заключение

Вышеуказанные данные, полученные в ходе анкетирования, отражают важность повышения информированности практических врачей акушеров-гинекологов по проблеме инфекций мочевыводящих путей у беременных. На наш взгляд, целесообразно проведение дополнительного обучения по данному вопросу. Отсутствие единых взглядов или неосведомленности докторов по проблеме регионарной антибактериальной резистентности предполагает дальнейшее изучение регионарной структуры уропатогенов, а также их резистентности.

Литература (references)

1. Белокриницкая Т.Е., Суворова Т.В. Инфекции мочевыводящих путей у беременных. Клинические рекомендации (протокол лечения). *Чита*, 2018 – 17 с. [Belokrinitskaya T.E., Suvorova T.V. *Infekcii mochevyvodyashchih putej u beremennyh. Klinicheskie rekomendacii (protokol lecheniya)*. Urinary tract infections in pregnant women. Clinical guidelines (treatment protocol). Chita, 2018 – 17 p. (in Russian)]
2. Ветчинникова О.Н., Никольская И.Г., Синякова Л.А. Инфекция мочевыводящих путей при беременности: учебное пособие. *Москва*, 2016 – 56 с. [Vetchinnikova O.N., Nikol'skaya I.G., Sinyakova L.A. *Infekciya mochevyvodyashchih putej pri beremennosti: uchebnoe posobie*. Urinary tract infections in pregnancy: uchebnoe posobie. *Moskva*, 2016 – 56 p. (in Russian)]
3. Каптильный В.А. Инфекция мочевыводящих путей во время беременности // Архив акушерства и гинекологии им В.Ф. Снегирева. – 2015. – Т.2, №4. – С. 10-19. [Kaptil'nyi V.A. Urinary tract infections in pregnancy. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im V.F. Snegireva*. Archives of Obstetrics and Gynecology. – 2015. – V2, N4. – P. 10-19. (in Russian)]
4. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии: Руководство в 2-х томах под редакцией Ю.М. Комарова. Теоретическая статистика. – *М.*: *Медицина*, 2000. – 412 с. [Medik V.A., Tokmachev M.S., Fishman B.B. *Statistika v medicine i biologii: Rukovodstvo v 2-h tomah pod redakciej Yu.M. Komarova. Teoreticheskaya statistika*. Statistics in medicine and biology: a Guide in 2 volumes under the editorship of Yu.M. Komarov. Theoretical statistics. – *M.*: *Medicine*, 2000. – 412 p. (in Russian)]

5. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018» // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – V.21, №2. – С. 134-146. [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V. et al. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinarytract infections in Russia: results of multicenter study "DARMIS-2018". *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2019. – V21, N2. – P. 134-146. (in Russian)]
6. European Association of Urology. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. 2018 – p. 66.
7. Naber K., Steindl H., Abramov-Sommariva D., Eskoetter H. Non-antibiotic herbal therapy of uncomplicated lover urinary tract infection in women – a pilot study // Urologia Internationalis. – 2018. – V.101, N3. – P. 327-336.
8. Nicolle L.E., Gupta K., Bradley S.F. et. al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of Americaa // Clinical Infectious Diseases. – 2019. – V.68, N10. – P. e83-e110.
9. Singh R., Prasad N., Banka A. et al. Pregnancy in patients with chronic kidney disease: Maternal and fetal outcomes // Indian Journal of Nephrology. – 2015. – V.25, N4. – P. 194-199.
10. Szweda H., Jozwik M. Urinary tract infections during pregnancy – an updated overview // Developmental period medicine. – 2016. – V.20, N4. – P. 263-272.

Информация об авторах

Николай Константинович Никифоровский – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nk.nikiforovsky@yandex.ru

Елена Александровна Степанькова – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ea-stepankova@yandex.ru

Анастасия Олеговна Сухорукова – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anastasiasukhoruckova@yandex.ru

Елена Николаевна Никифоровская – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nikiforovskaya@bk.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.36-002.951.21-089:615.28 14.01.09 Инфекционные болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.19

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭХИНОКОККОЗА

© Алиев М.Ж.[1], Ниязбеков К.И.[2]

[1]Городская клиническая больница №1, Кыргызская Республика, 720054, г. Бишкек, ул. Ю. Фучика 15

[2]Кыргызская Государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Кыргызская Республика, 720020, Бишкек, ул. Ахунбаева 92

Резюме

Цель. Оценить эффективность применения андазола в консервативном лечении сочетанного эхинококкоза и профилактике рецидива.

Методика. Под наблюдением было 173 больных. В первой группе у 43 больных проведено лечение без оперативного вмешательства с малыми размерами кист печени (до 5 см). Во второй группе со средними, большими и с различным расположением эхинококковых кист печени у 130 больных, им проведено оперативное лечение. Сочетание эхинококкоза печени и легких было у 5. Первичный эхинококкоз у 139 (80,4%) и рецидивный у 34 (19,6%). Больным первой группы, которые получали лечение без оперативного вмешательства, учитывая малые размеры кист печени и легких, назначали андазол (Турция) по 10 мг/кг веса три курса 28 дней с перерывами между курсами по 14 дней и для профилактики нарушения функции печени – гепатопротекторы. Из них, в первой группе систематически приходили на контрольный осмотр и обследование 33 больных, а 10 приходили не регулярно и контроль не осуществляли. Во второй группе, из 130 регулярно проходили контрольное обследование 124 больных, которым то же назначали андазол и гепатопротекторы в соответствии по клиническому протоколу.

Результаты. Под наблюдением находились 157 больных в течение 3 лет. Увеличения кист в размерах, функционального нарушения печени не отмечалось, эхинококковые кисты легких на 4-5 месяце лечения у 3 превратились в кальцинаты, размером до 1,5-2 см. У 2 вместо кисты появились кисты без жидкости и их размеры не превышали 1 см. Во второй группе из оперированных возникло нагноение остаточной полости у 5, а рецидив у 4.

Заключение. Перед назначением химиопрофилактики необходимо тщательное обследование больного, учитывать размеры и количество кист. Андазол является эффективным препаратом для химиопрофилактики при лечении эхинококкоза.

Ключевые слова: эхинококкоз, консервативное, оперативное лечение, рецидив, химиопрофилактика, андазол

EFFICIENCY OF CONSERVATIVE TREATMENT OF ECHINOCOCCOSIS

Aliev M.Zh.[1], Niyazbekov K.I.[2]

[1]City Clinical Hospital N1, 15, Yu. Fuchika St., 720054, Bishkek, Kyrgyz of Republic

[2]Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaeva, 92, Akhunbaeva St., 720020, Bishkek, Kyrgyz of Republic

Abstract

Objective. To evaluate the effectiveness of the use of andazole in the conservative treatment of concomitant echinococccosis and the prevention of relapse.

Methods. There were 173 patients under observation. In the first group, 43 patients underwent treatment without surgery with small sizes of liver cysts (up to 5 cm). In the second group with medium, large and with a different arrangement of echinococcal liver cysts 130 patients underwent surgical treatment. The combination of echinococcosis of the liver and lungs was revealed in 5 patients. Primary echinococcosis - in 139 (80.4%) and recurrent – in 34 (19.6%) patients. Patients of the first group who received treatment without surgical intervention, given the small size of liver and lung cysts, were prescribed andazole (Turkey) at 10 mg/kg body weight for three courses of 28 days with intervals between the courses of 14 days and for the prevention of liver function impairment – hepatoprotectors. Of these, in the first group 33 patients regularly came for a control examination and 10 patients did not come regularly and were not carried out control.

In the second group, out of 130, 124 patients underwent a follow-up examination with administration of andazole and hepatoprotectors in accordance with the clinical protocol.

Results. 157 patients were monitored for 3 years. There was no increase in cysts in size, no functional impairment of the liver, at 4-5 months of treatment, echinococcal lung cysts turned into calcifications up to 1.5-2 cm in size and in 2 cysts appeared without fluid and their size did not exceed 1 cm. In the second group of the operated patients, there was suppuration of the residual cavity in 5 patients, and relapse – in 4.

Conclusion. Before prescribing chemoprophylaxis, a thorough examination of the patient is necessary, taking into account the size and number of cysts. Andazole is an effective drug for chemoprophylaxis in the treatment of echinococcosis.

Keywords: echinococcosis, conservative, surgical treatment, relapse, chemoprophylaxis, andazole

Введение

Эхинококкоз – паразитарное заболевание, широко распространено по всему миру, протекает тяжело с поражением многих органов и систем [1, 2, 3]. Лечение его только хирургическое, но после операции рецидив болезни достаточно высок [2, 3]. В последнее время есть тенденция к улучшению результатов лечения за счет профилактики и медикаментозной терапии в зависимости от размера кист, состояния стенки и места их расположения. В зарубежных публикациях ряд авторов сообщают [3, 4] о возможности лечения эхинококкоза печени химиопрепаратами, но при определенных условиях и при этом рецидив минимальный.

Для повышения эффективности консервативного лечения ряд исследователей применяли различные противогельминтные препараты, такие как мебендазол, празиквантел, альбендазол и др., а после проведенного лечения для оценки терапии по плану проходили ультразвуковое исследование [2, 3, 4, 5, 6], но после приема препарата бывали побочные действия, связанные с плохой абсорбцией и биодоступностью, в связи с чем в будущем планируется наносоединении препарата [5].

В настоящее время наиболее часто применяют альбендазол и мебендазол, которые оказались более активны до и послеоперационном периоде в отношении тканевых паразитов, включая эхинококкоз и альвеококкоз печени [5, 7, 8], назначают празиквантел и альбендазол в различных сочетаниях [9]. Новым составом для лучшего усвоения организмом и гибели сколексов разрабатываются наночастицы [5], при случайном повреждении кисты или обширной контаминации соседних органов во время операции, этот препарат считается наиболее эффективным и доступным [2, 9].

Эффективность альбендазола связана с предотвращением рецидива и уменьшением размера эхинококковых кист [7]. После лечения альбендазолом количество нежизнеспособных кист увеличивается до 75% по сравнению с пациентами, не получавших лечение [9]. При кистах с малыми размерами альбендазол нашел применение в качестве медикаментозного метода лечения [3, 4, 9]. По данным многих исследователей, противогельминтная химиотерапия приводит к минимальному развитию рецидива заболевания при условии соблюдения техники оперативного вмешательства и удаления всех выявленных кист [2, 3, 4, 10]. Большинство авторов рекомендуют использовать химиотерапию в комбинации с хирургическими методами или в тех случаях, когда хирургическое вмешательство не может гарантировать полного излечения от эхинококкоза [5, 7, 9, 11]. Учитывая тяжесть паразитарного заболевания, идет поиск и разработка вакцины против эхинококкоза [12].

Таким образом, эхинококкоз печени является распространенным паразитарным и тяжело протекающим заболеванием [3, 8, 9]. С развитием современной инновационной технологии в медицине, широко внедряются методы диагностики, как УЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография [3, 6, 8], при обследовании больных позволяет своевременно выявить болезнь, определить характер заболевания, решить вопрос о выборе метода лечения, его объема и ведения послеоперационного периода [3, 6].

При консервативном лечении эхинококкоза печени особую роль играет: стадия развития паразита, количество, размеры кист. Несмотря на удовлетворительные результаты медикаментозной терапии эхинококкоза, основным эффективным способом его лечения остается хирургический [3, 7, 9, 10, 13], несмотря на методы обеззараживания и ликвидации остаточных полостей фиброзной капсулы, отмечается высокий рецидив до 25% [11].

В последнее время появился интерес хирургов к внедрению малоинвазивных технологий с подключением химиопрофилактики до и после операции при лечении эхинококкоза печени [13]. Вопрос о показании к малоинвазивным вмешательствам остается спорным и актуальным до настоящего времени. Высокая частота рецидива и осложнений после операций, в том числе, после малоинвазивных, заставляет хирургов с осторожностью относиться к широкому внедрению новых технологий в хирургии эхинококкоза печени. Кроме того, недостаточное техническое оснащение и отсутствие специальных инструментов для операций не позволяют широко применять малоинвазивные методы лечения, безопасные для жизни и здоровья пациента.

Учитывая вышеизложенные, совершенствование миниинвазивных вмешательств, разработка выбора способа хирургического лечения эхинококкоза печени являются актуальной проблемой хирургов-гепатологов, что и явилось основанием для выполнения данного исследования. Альбендазол назначался в дозе 10-20 мг/кг веса в сутки, количество курсов от 3 до 10 на протяжении 28 дней с перерывом в 14 дней. Эта схема согласуется с предложенным Horton (1989) и одобренной всемирной организацией здравоохранения [10].

Цель исследования – оценить эффективности химиопрофилактики андазола при малых размерах эхинококковых кист.

Методика

Под наблюдением было 173 больных в период с 2016 по 2018 гг., находившихся в хирургических отделениях городской клинической больницы №1, г. Бишкек, из них оперировано 130 с применением органосохраняющих (62 чел.) и радикальных (68 чел.) операций с различным расположением и размерами эхинококковых кист печени. В первой группе у 43 были кисты малых размеров (не более 5 см в диаметре) и они получали консервативное лечение андазолом (Турция). Во второй группе, из 130 оперированных, регулярно проходили контрольное обследование 124 больных. В послеоперационном периоде назначался андазол для профилактики рецидива болезни, а гепатопротекторы для профилактики нарушения функции печени. Все 124 больные наблюдались в течение 3 лет.

Сочетанный эхинококкоз печени и легкого был у 5 больных, все они состояли на диспансерном наблюдении в течение 3 лет. Из 173 поступивших женщин было 96 (55,5%) и мужчин 77 (44,5%), возраст колебался от 18 до 74 лет, наибольшее число больных приходилось на долю в возрасте от 27 до 46 лет. Давность заболевания отмечена от 4 мес. до 4,5 лет, но чаще поступали на оперативное лечение в сроке до 2,5-3 лет, а на консервативное лечение от 3 мес. до 2 лет.

При поступлении уделяли внимание анамнезу болезни, месту жительства, когда обследовался впервые и по поводу чего, знаком ли с информацией о болезни передающихся при несоблюдении правил личной гигиены и есть ли контакт с домашними животными. Чаще при детальном ознакомлении выявляли, что члены семьи оперированы по поводу эхинококкоза, особенно проживающие в регионах с высокой заболеваемостью эхинококкозом.

Все больные отмечали контакт с животными (крупный и мелкий рогатый скот) и чаще с собаками. В основном были жалобы на тупые боли в правом подреберье, слабость, быструю утомляемость, ухудшение аппетита, периодические аллергические дерматиты, что явилось основанием для обращения к врачу и детальному обследованию.

В обследовании больных, помимо общеклинических исследований (общий анализ крови и мочи, электрокардиография, свертываемость крови, рентгенография грудной клетки) исследовали функциональное состояние печени и почек, кожно-аллергическую пробу Казони. УЗИ для установления характера поражения печени, в большинстве случаев (у 91) назначали КТ и МРТ, для точного определения размера кист, их расположения и выявления больных, подлежащих консервативному лечению. УЗИ использовали также в послеоперационном периоде для выявления осложнений брюшной и грудной полости. В оценке эффективности андазола использованы лабораторные, инструментальные и клинические показатели (исследовали печеночно-почечные тесты). По ходу обследования выявлено, что поражение правой доли печени отмечено у 135, левой у 29 и обе доли у 9 больных.

Размеры кист были малого размера до 5 см у 43 больных, средние (от 5 до 10 см) у 75, большие (от 10 до 20 см) у 47, гигантские (более 20 см) у 8 больных. Исходя из этого, в основном были кисты средних и больших размеров. Количество кист было 179, из них малые до 5 см – 43, средние – 75, большие – 47 и гигантские – 8, а также были пациенты с множественными кистами – 6.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли при помощи компьютерных программ SPSS Microsoft Exell 2015, Statistica 7.0. Полученные результаты клинических исследований обработаны путем вычисления относительных величин (%).

Результаты исследования

В процессе работы были выделены две группы больных в зависимости от метода лечения эхинококкоза печени. В первую группу включены 43 больных, у которых размеры кист печени не превышали 5 см в диаметре, для лечения применяли андазол 400 мг (Турция), согласованному протоколу по химиопрофилактике в лечении эхинококкоза печени на протяжении от 3 до 6 курсов по 28 дней с 14 дневными перерывами. Следовательно, по лабораторным и клиническим показаниям продолжали курс лечения до 7-8 мес. Из исследования исключили 10 больных, которые не получали регулярно препараты и не прошли обследование во все запланированные сроки.

Во вторую группу включили 130 больных оперированных, исключили 6 больных из контрольного осмотра, так как регулярно не принимали лекарства и не приходили на обследования. У которых были произведены эхинококкэктомии печени (перицистэктомия, краевая резекция печени и гемигепатэктомия), им тоже в послеоперационном периоде был назначен андазол по схеме.

По основным показателям (пол, возраст, размеры кист) – группы были неравнозначными, так как в нашем исследовании в основном превалировали больные со средними и большими размерами кист. Результаты применения андазола в различных группах даны в табл.1-2.

Таблица 1. Результаты применения андазола как без оперативного лечения (через 3 года)

Всего больных	Кисты не определяются	Кисты уменьшились в размере	Размеры кист остались прежними
33	15	16	2
%	45,4	48,5	6,1

Таблица 2. Результаты применения андазола после эхинококкэктомии

Тип операции	Всего оперированных больных		Всего наблюдаемых больных после операции		из них выявлен рецидив	Сроки рецидива	
	абс. число	%	абс. число	%		до 1года	до 3 лет
Органосохраняющие	62	47,7	54	43,5	3 (5,6%)	1	2
Радикальные	68	52,3	70	56,5	1 (1,4%)	-	1

Обсуждение результатов исследования

Анализ группы больных, получавших консервативное лечение по поводу эхинококкоза печени позволил оценить результаты. Все 33 больные после обследования и установления размера, характера, толщины (1-2 мм) стенки кист получали андазол по следующей схеме: 10 мг/кг веса в сутки на протяжении 28 дней три курса, с 14 дневными перерывами. Больные принимали препарат после еды с оливковым маслом по 10 мл, так как прием препарата с жиром увеличивает всасывание андазола в желудочно-кишечном тракте, это подтверждено литературными данными [2, 9].

После назначения андазола больные проходили контрольное обследование. При наблюдении за больными у 2 имели место диспепсические явления, а у остальных переносимость препарата удовлетворительная, ни у одного непереносимость не отмечено. До лечения андазолом, исследование функциональных состояний печени и почек не выявило каких-либо отклонений. После андазола не наблюдали нарушения функции печени, лишь у 3 отмечено снижение аппетита, увеличение трансаминаз (АЛТ, АСТ), тимоловой пробы и как рекомендуют ряд авторов [1, 2, 9], им мы дополнительно назначали гепатопротекторы (эссенциале форте 300 мг по 2 капсуле 2 раза в день до 2-3 мес.) и комплекс витаминов. Эхинококковые кисты в легких на 4-5 мес. лечения превратились в кальцинаты размером до 1,5-2 см у 3 и у 2 на месте кисты появилась уменьшенная в размере до 1 см полость без жидкости.

Во второй группе выявлено 4 рецидива болезни и у 5 нагноение остаточной полости фиброзной капсулы, которые в последующем излечено оперативным путем. Таким образом, андазол не оказывает токсическое действие на печень, состояние больных было удовлетворительным.

В настоящее время известно, что в организме человека андазол превращается в альбендазолсульфоксид, обладающий противогельминтным действием, далее метаболизируется в альбендазол-сульфон не имеющий биологической активности. Затем альбендазол-сульфон гидроксилируется и большая часть выводится с желчью и мочой [14]. Как показывают опубликованные обзоры, химиотерапия андазолом эффективна в 40-70 % случаев [4, 7, 9]. После каждого контроля через 1-1,5 мес. проведено определение функционального состояния печени и почек, УЗИ печени.

При УЗИ отмечено, что из 33 больных у 15 кисты малых размеров к 5-6 мес. срокам исследования, кисты не определялись, а у 16 размеры кист уменьшились (выполненная МРТ подтвердила) и такие данные отмечаются в литературных обзорах [7], а у 2 оставались прежних размеров, за ними продолжается наблюдение. Далее продолжено назначение по схеме с определением состояний печени и почек. Все больные наблюдались в течение 3 лет, вначале каждые 1-1,5 мес., затем каждые 3-5 мес. и в последующем в каждые 7-9 мес. Рентгенография грудной клетки была сделана с 5-месячными промежутками, чтобы выявить эхинококковую кисту в легких и для сравнения с предыдущими размерами.

Таким образом, исследование показало, что с применением андазола можно добиться лечение эхинококкоза (малых размеров кист) без оперативного вмешательства, в сочетании гепатопротекторов для профилактики нарушения функции печени.

Выводы

1. Наблюдение за больными в течение 3 лет показало целесообразность назначения андазола при кистах малых размеров, это обосновано тем, что из 33 больных у 15 кисты не определялись, у 16 уменьшились в размере.
2. Андазол является эффективным препаратом для консервативного лечения эхинококкоза печени и легких, только малых размеров кист. Рецидив после органосохраняющих операций составил – 5,6%, а после радикальных – 1,4%.

Литература (references)

1. Стреляева А.В., Мамышева Н.О., Абдиев Ф.Т. и др. Функциональное состояние печени и патогенетическая терапия при эхинококкозе печени // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2013. – №2. – С. 27-29. [Streljaeva A.V., Mamysheva N.O., Abdiev F.T. i dr. *Medicinskaja parazitologija i parazitarnye bolezni.* Medical parasitology and parasitic diseases. – 2013. – N2. – P. 27-29. (in Russian)] http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=278073
2. Черникова Е.А., Ермакова Л.А., Козлов С.С. Эхинококкозы: подходы к лечению // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучения. – 2014. – Т.6, №1. – С. 52-56. [Chernikova E.A., Ermakova L.A., Kozlov S.S. *Infekcionnye bolezni: Novosti. Mnenija. Obuchenija.* Infectious Diseases: News. Opinions. Training. – 2014. – V6, N1. – P. 52-56. (in Russian)] https://cyberleninka.ru/article/n/ehinokokkozy-podhody-k-lecheniyu
3. Шевченко Ю.Л., Назыров Ф.Г. Хирургия эхинококкоза. *М.*: *Династия,* 2016. – 288 с. [Shevchenko Ju.L., Nazyrov F.G. *Khirurgiya ekhinokokkoza.* Surgery of echinococcosis. Moscow: Dynasty, 2016. – 288 p. (in Russian)] http://www.pirogov-center.ru/etc/shevchenko-2016.pdf
4. Bari S.U., Arif S.H., Malik A.A. et al. Role of albendazole in the management of hydatid cyst liver // The Saudi Journal of Gastroenterology. – 2011. – V.17, N5. – P. 343-347. doi: 10.4103 / 1319-3767.84493
5. Bakhtiar N.M., Akbarzadeh A., Casulli A. et al. Therapeutic efficacy of nanocompounds in the treatment of cystic and alveolar echinococcoses: challenges and future prospects // Parasitology Research. – 2019. – V.118, N9. – P. 2455-2466. doi: 10.1007 / s00436-019-06416-5
6. Brunetti E., Tamarozzi F., Macpherson C. Ultrasound and Cystic Echinococcosis // Ultrasound International Open. – 2018. – V.4, N3. – P. 70-78. https: // doi.org / 10.1055 / a-0650-3807

7. Dehkordi A.B., Sanei B., Yousefi M. et al. Albendazole and Treatment of Hydatid Cyst: Review of the Literature // Infectious Disorders Drug Targets. – 2019. – V.19, N2. – P. 101-104. doi: 10.2174 / 1871526518666180629134511.
8. Ettorre G.M., Vennarecci G., Santoro R. et al. Giant hydatid cyst of the liver with a retroperitoneal growth: a case report // Journal of Medical Case Reports. – 2012. – V.298, N6. https://doi.org/10.1186/1752-1947-6-298
9. Nazligul Y., Kucukazman M., Akbulut S. Role of chemotherapeutic agents in the management of cystic echinococcosis // International Surgery. – 2015. – V.100, N1. – P. 112-114.
10. Horton R.J. Chemotherapy of Echinococcus infection in man with albendazole // Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. – 1989. – V.83, N1. – P. 97-102.
11. Polat C., Dervisoglu A., Hokelek M. et al. Dual treatment of albendazole in hepatic hydatidosis: New therapeutic modality in 52 cases // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2005. – V20, N3. – P. 421-425. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2004.03535.x
12. Wen H., Vuitton L., Tuxun T. et. al. Echinococcosis: Advances in the 21st Century // Clinical Microbiology Reviews. – 2019. – V32, N2. – P. 00075-18. doi: 10.1128/CMR.00075-18. Print 2019 Mar 20
13. Sormaz I.C., Avtan L. Minimally-invasive treatment of hepatic hydatid disease with Perforator-Grinder-Aspirator Apparatus and follow-up of 42 patients // Acta Gastro-enterologica Belgica. – 2017. – V.80, N4. – P. 477-480. PMID: 29560642
14. Lötsch F., Naderer J., Skuhala T. et al. Intra-cystic concentrations of albendazole-sulphoxide in human cystic echinococcosis: a systematic review and analysis of individual patient data // Parasitology Research. – 2016. – V.115, N8. – P. 2995-3001. doi:10.1007/s00436-016-5054-x

Информация об авторах

Алиев Мусабай Жумашович – кандидат медицинских наук, врач хирургического отделения №1 городской клинической больницы №1, г. Бишкек. E-mail: musa-aliev-69@mail.ru

Ниязбеков Кубат Ибраимович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии общей практики с курсом комбустиологии КГМА имени И.К. Ахунбаева Кыргызкая Республика. E-mail: musa-aliev-69@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.995.1-08 14.01.09 Инфекционные болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.20

ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ ТОКСОКАРОЗА ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

© Каюмова М.У.[1], Одинаев Ф.И.[2], Турсунов Р.А.[1, 2]

[1]*Таджикский научно-исследовательский институт профилактической медицины, Таджикистан 734025, Душанбе, ул. Шевченко, 61*

[2]*Таджикский национальный университет, медицинский факультет, Таджикистан, 734025, Душанбе, пр. Рудаки, 17*

Резюме

Цель. Изучить распространенность и клинические особенности проявления токсокароза при аллергических заболеваниях.

Методика. На протяжении 2012-2019 гг. нами были обследованы 237 больные токсокарозом с различными аллергическими состояниями.

Результаты. Данные исследования показывают, что у данной категории больных наиболее часто встречаются хроническая бронхопневмония (55,2±8,1), аллергический ринофарингит (48,4±8,6), аллергия на шерсть животных (48,4±8,6) и бронхиальная астма (34,3±8,3). Удельный вес положительных результатов при серологическом обследовании на токсокароз у лиц с аллергическими заболеваниями преобладаетсреди сельского населения (20,2±2,6%). При этом, наибольший процент больных среди городского населения приходилось в возрастную группу 50-68 лет (23,3±7,7%). Тогда как у лиц, проживающих в сельской местности, высокие показатели отмечались и в других возрастных группах (16-27 лет, 40-49 лет, 69-78 лет). Кроме того, высокие показатели титра антител (1/800 и выше) выявлены у лиц 50-68 лет, проживающих в городской местности (23,3±7,7), тогда как у лиц из сельской местности отмечаются в возрастной группе 69-78 лет (28,5±9,8).

Заключение. У больных токсокарозом с аллергическими проявлениями отмечаются явления иммуносупрессии. В целом аллергические и воспалительные реакции относительно коррелируют с тяжестью клинических проявлений. У данной категории больных наиболее часто встречаются различные аллергические заболевания как аллергический ринофарингит, хронический бронхит, хроническая бронхопневмония, бронхиальная астма, пищевая аллергия и др. Частота токсокарозной инвазии при аллергических состояниях преобладает у лиц, проживающих в сельских условиях.

Ключевые слова: токсокароз, токсокарозная инвазия, аллергические заболевания, иммуносупрессия

FEATURES OF MANIFESTATION OF TOXOCAROSIS AT ALLERGIC CONDITIONS

Kayumova M.U.[1], Odinaev F.I.[2], Tursunov R.A.[1, 2]

[1]*Tajik Research Institute of Preventive Medicine, Tajikistan 734025, 61 Shevchenko Street, Dushanbe*

[2]*Tajik National University, Faculty of Medicine, 17 Rudaki Ave., Dushanbe, 734025, Tajikistan*

Abstract

Objective. To study the prevalence and clinical features of the manifestation of toxocariasis in allergic diseases.

Methods. Throughout 2012-2019 we examined 237 patients with toxocariasis with various allergic conditions.

Results. The research data show that in this category of patients the most common are chronic bronchopneumonia (55.2±8.1), allergic rhinopharyngitis (48.4±8.6), allergy to animal hair (48.4±8.6) and bronchial asthma (34.3±8.3). The proportion of positive results in a serological examination for toxocariasis in people with allergic diseases prevails among the rural population (20.2±2.6%). Moreover, the largest percentage of patients among the urban population accounted for the age group of 50-68 years (23.3±7.7%). With people living in rural areas, high rates were also noted in other age groups (16-27 years old, 40-49 years old, 69-78 years old). In addition, high antibody titer values (1/800 and higher)

were found in people aged 50-68 living in urban areas (23.3±7.7), while in people from rural areas, they were recorded in the age group 69-78 years (28.5±9.8).

Conclusion. In patients with toxocariasis with allergic manifestations, immunosuppression phenomena are noted. In general, allergic and inflammatory reactions correlate relatively with the severity of clinical manifestations. In this category of patients, the most common are various allergic diseases, such as allergic rhinopharyngitis, chronic bronchitis, chronic bronchopneumonia, bronchial asthma, food allergies, etc. The frequency of toxocariasis infestation in allergic conditions prevails in people living in rural conditions.

Keywords: toxocariasis, toxocariasis invasion, allergic diseases, immunosuppression

Введение

Токсокароз для человека – зооантропонозная инвазия, передается при проглатывании инвазионных яиц токсокар из почвы, через плохо промытые овощи, зелень и другие, однако последние сообщения указывают, что инфицирование также может происходит через прием сырого мяса зараженной курицы, кролика и через шерсть собак или кошек [5, 10, 11]. Высокая зараженность токсокарозом среди населения наблюдается как в населенных пунктах с благополучной социальной обстановкой, так и с низким социальным уровнем [11].

Поэтому токсокароз представляет интерес для специалистов практического здравоохранения Республики Таджикистан для укрепления санитарно-эпидемиологического надзора за токсокарозом [3, 4]. Данная проблема также заинтересовала клиницистов разных специалистов, так как при токсокарозе наблюдается разнообразие поражений органов и тканей. Некоторые авторы отмечают поражение со стороны разных органов брюшной полости (в частности, почек) и нервной системы [6, 9, 10]. Значительное патогенетическое место занимают иммунологические реакции организма в ответ на инвазию [5, 10, 11], что стало объектом для настоящего исследования.

Цель исследования – изучить клинические особенности проявления токсокароза у лиц с аллергическими заболеваниями.

Методика

Ретроспективное исследование проведено за период с 2012 по 2019 год сотрудниками ТНИИ профилактической медицины, где были обследованы 237 больных токсокарозом с различными аллергическими состояниями.

Для выявления антител к антигену токсокар использовались традиционные методы, наиболее чувствительные и специфичные к реакции ИФА. В исследование использован пакет статистический Epi-info TM7.

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении серологической реакции в сыворотки крови (табл. 1) выявлены антитела к токсокар, что, из 33 больных с аллергическим ринофарингитом антитела к токсокарозу обнаруживались у 16 человек (48,4±8,6); из 39 больных хроническим бронхитом – у 10 человек (25,6±6,9); из 38 больных с хронической бронхопневмонией – у 21 (55,2±8,1); из 32 больных бронхиальной астмой – у 11 (34,3±8,3); из 17 лиц с пищевой аллергией – у 6 (35,2±11,5); из 26 человек аллергией на растения – у 7 человек (26,9±8,6); из 14 аллергия на стиральный порошок – у 5 человек (35,7±12,8); из 7 человек с аллергией на перья – у 2 человек (28,5±17,1); у лиц с аллергией на шерсть животных (n=21) – у 13 (41,9±7,6).

Данные исследования показывают, что у данной категории больных наиболее часто встречаются хроническая бронхопневмония (55,2±8,1), аллергический ринофарингит (48,4±8,6), аллергия на шерсть животных (48,4±8,6) и бронхиальная астма (34,3±8,3). Серьезные трудности возникают и при диагностике глазного токсокароза, что связано как с отсутствием антитела к антигену токсокар в ИФА, так и наличием низкого титра.

Удельный вес положительных результатов при серологическом обследовании на токсокароз у лиц с аллергическими заболеваниями преобладало среди сельского населения (20,2±2,6%). При этом наибольший процент больных среди городского населения приходилось в возрастную группу 50-

68 лет (23,3±7,7%). Тогда как у лиц, проживающих в сельской местности, высокие показатели отмечались и в других возрастных группах (16-27 лет, 40-49 лет, 69-78 лет).

Кроме того, обследование лиц с аллергическими заболеваниями на наличие токсокароза показало, что высокие показатели титра антител (1/800 и выше) выявлены у лиц 50-68 лет, проживающих в городской местности (23,3±7,7), тогда как у лиц из сельской местности отмечается в возрастной группе 69-78 лет (28,5±9,8). Тенденция изменений показателей в зависимости от возрастных групп приведены в табл. 2 и 3.

Таблица 1. Тенденция встречаемости токсокароза у лиц с различными аллергическими заболеваниями

Диагноз	Общее число больных	Число больных с положительными антителами (%±m)
Аллергический ринофарингит	33	16 (48,4±8,6)
Хронический бронхит	39	10 (25,6±6,9)
Хроническая бронхопневмония	38	21 (55,2±8,1)
Бронхиальная астма	32	11 (34,3±8,3)
Пищевая аллергия	17	6 (35,2±11,5)
Аллергия на растения	26	7 (26,9±8,6)
Аллергия на стиральный порошок	14	5 (35,7±12,8)
Аллергия на пери птиц	7	2 (28,5±17,1)
Аллергия на шерсть животных	31	13 (41,9±7,6)
Всего	237	91 (38,3±3,1)

Таблица 2. Серологическое обследование на токсокароз лиц с аллергическими заболеваниями среди городского населения республики Таджикистан за 2012-2019 гг.

Возрастные группы	Городское население				
	Всего обследовано человек	Из них с положительным результатом в ИФА		В том числе с титрами антител 1/800 и выше	
		Абс.	%±m	Абс.	%±m
0-6 лет	29	4	13,7±6,3	0	0
7-14 лет	41	5	12,1±5,1	5	12,1±5,1
16-27 лет	31	4	12,9±6,1	4	12,9±6,1
28-39 лет	46	5	10,8±4,5	6	13,1±4,9
40-49 лет	39	6	15,3±5,7	5	12,8±5,3
50-68 лет	30	7	23,3±7,7	7	23,3±7,7
69-78 лет	21	3	14,2±7,6	3	14,2±7,6
Всего:	237	34	14,3±2,2	30	12,6±2,1

В большинстве случаев серопозитивных исследований при лабораторных исследованиях сывороток крови населения Республики Таджикистан обнаруживались низкие титры (от 1:100 до 1:400) антител к антигену T. canis. Высокие титры (1:800 и выше) свидетельствующие о заболевании токсокарозом были выявлены у обследованных лиц с аллергическими заболеваниями у городского населения –12,6±2,1%, у сельского населения – 13,9±2,2%.

Таким образом, в некоторых научных источниках, полученные авторами данные, подтверждаются результатами нашего исследования [1, 2, 6]. По данным российских ученых, показатели зараженности токсокарами детей до 15 лет, проживающих в сельских поселениях в 2 раза превышали аналогичные показатели среди городских детей (49,9% и 24,1% соответственно), в том числе и в группах детей до 5 лет (41,7 и 18,6%). Обнаружен рост доли серопозитивных реакций к антигенам токсокар среди городских детей возрастной категории до 5 лет. Установлено, что у

24,3% серопозитивных к антигенам токсокар детей до 15 лет регистрируется высокий уровень антител, свидетельствующий о высокой вероятности клинических проявлений инвазии [7].

Таблица 3. Серологическое обследование на токсокароз лиц с аллергическими заболеваниями среди сельского населения республики Таджикистан за 2012-2019 гг.

Возрастные группы	Сельское население				
	Всего обследовано человек	Из них с положительным результатом в ИФА		В том числе с титрами антител 1/800 и выше	
		Абс.	%±m	Абс.	%±m
0-6 лет	29	4	13,7±6,3	3	10,3±5,6
7-14 лет	41	5	12,1±5,1	4	9,7±4,6
16-27 лет	31	7	22,5±7,5	5	16,1±6,6
28-39 лет	46	8	17,3±5,5	4	8,6±4,1
40-49 лет	39	11	28,2±7,2	7	17,9±6,1
50-68 лет	30	7	23,3±7,7	4	13,3±6,1
69-78 лет	21	6	28,5±9,8	6	28,5±9,8
Всего:	237	48	20,2±2,6	33	13,9±2,2

Ряд авторов отмечают, что наблюдаемые пациенты с токсокарозом имели признаки нарушения со стороны различных органов и систем, в том числе со стороны бронхолегочной системы [1, 6, 10]. Данная точка зрения также нашла подтверждение в ходе нашего исследования.

Результаты исследования 68 детей с аллергическими заболеваниями выявили сенсибилизации гранулоцитов и лимфоцитов к антигенам токсокар. При этом исследователи констатируют, что повышенный уровень IgE-антитела и сенсибилизация лимфоцитов к антигенам токсокар чаще встречаются у детей с аллергическими заболеваниями, чем в группе сравнения. Выявленная сенсибилизация гранулоцитов к антигенам токсокар указывает на специфическое участие их в гранулематозном процессе и имеет диагностическое значение [8].

Заключение

У больных токсокарозом с аллергическими проявлениями отмечаются явления иммуносупрессии. В целом аллергические и воспалительные реакции относительно коррелируют с тяжестью клинических проявлений. У данной категории больных наиболее часто встречаются различные аллергические заболевания как аллергический ринофарингит, хронический бронхит, хроническая бронхопневмония, бронхиальная астма, пищевая аллергия и др. Полученные данные свидетельствуют, что частота токсокарозной инвазии при аллергических состояниях преобладает у лиц, проживающих в городских условиях.

Литература (references)

1. Баум Т.Г., Первишко О.В., Шашель В.А., Лупаш Н.Г. Клинико-эпидемиологические особенности токсокароза у детей // Кубанский научный медицинский вестник. –2017. – Т. 24, №4. – С. 18-21.[Baum T.G., Pervishko O.V., Shashel' V.A., Lupash N.G. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik.* Kuban Scientific Medical Bulletin. – 2017.– V.24, N4. – P. 18-21. (in Russian)]
2. Захарчук А.И. Токсокароз у младенцев. (Клинико-лабораторное и серологическое обследование) // Молодой ученый. – 2014. – №2. – С. 329-337. [Zakharchuk A.I. *Molodoyuchenyy.* Young scientist. – 2014. – N2. – P. 329-337. (in Russian)]

3. Каюмова М.У.,Одинаев Ф.И., Алиев С.П., Турсунов Р.А. Обсемененность почвы яйцами гельминтов *Toxocara canis* в условиях Республики Таджикистан // Вестник Смоленской государственной академии.– 2019. – Т.18, №3. – С.48-52. [Kayumova M.U., Odinayev F.I., Aliyev S.P., Tursunov R.A. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy akademii* Bulletin of the Smolensk State Academy. –2019. – V.18, N3. – P. 48-52. (in Russian)]
4. Каюмова М.У., Одинаев Ф.И., Турсунов Р.А. Эпидемиологические аспекты токсокароза человека// Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2019. – №2. – С. 34-39. [Kayumova M.U. Epidemiologicheskiye aspekty toksokaroza cheloveka / Kayumova M.U., Odinayev F.I., Tursunov R.A. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni.* Medical parasitology and parasitic diseases. – 2019. – N2. – P. 34-39. (in Russian)]
5. Курносова О.П., Одоевская И.М., Петкова С., Дильчева В. Распространение токсокарозной инвазии у домашних собак и кошек в городских условиях // Вестник РГМУ. – 2018. – №4. – С. 100-104. [Kurnosova O.P., Odoyevskaya I.M., Petkova S., Dil'cheva V. *Vestnik RGMU*. Bulletin of Russian State Medical University. – 2018. – N4. – P.100-104. (in Russian)]
6. Пчельников Ю.В., Никулин Ю.Т., Пчельникова Е.Ф. Патология почек при токсокарозе // Педиатр. – 2016. – Т.7, №2. – С.217-218. [Pchel'nikov Yu.V., Nikulin Yu.T., Pchel'nikova Ye.F. *Pediatr.*Pediatrician. – 2016. – V.7, N2. – P. 217-218. (in Russian)]
7. Старостина О.Ю., Романова С.Н. Заболеваемость токсокарозом и серопозитивность к антигенам токсокар у детей в Омской области // Журнал: Здоровье населения и среда обитания. – 2016. – № 11 (284). – С.53-56. [Starostina O.Yu., Romanova S.N. *Zhurnal: Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya*. Journal: Public health and environment. – 2016. – N11(284). – P.53-56. (in Russian)]
8. Титова Н.Д. Сенсибилизации к антигенам токсокар у детей с аллергическими заболеваниями // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, №2. – С.46-51. [Titova N.D. *Pediatriya.* Pediatrics. – 2011. – V. 90, N2. – P.46-51. (in Russian)]
9. Умеров И.Ф. Токсокароз и его влияние на организм человека // Молодой ученый. – 2018. – №49. – С. 67-70. [Umerov I.F. *Molodoyuchenyy.*Young scientist. – 2018. – N49. – P. 67-70. (in Russian)]
10. Шипкова Л.Н., Мальгина Е.А., Никулина Е.Г. Токсокароз в Краснодарском крае // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2016. – №17. – С.532-534. [Shipkova L.N., Mal'gina Ye.A., Nikulina Ye.G. *Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami.*Theory and practice of controlling parasitic diseases. – 2016. – N17. – P.532-534. (in Russian)]
11. Шевелева Т.Н., Софьин В.С., Миронова Н.И., Каракотин А.А. Токсокароз, особенности эпидемиологии (обзор литературы и собственные исследования) // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – №6. – С. 124-128. [Shchevelova T.N., Sof'in V.S., Mironova N.I., Karakotin A.A. *Nauchnoye obozreniye. Meditsinskiye nauki.*Scientific Review. Medical sciences. – 2016. – N6. – P. 124-128. (in Russian)]

Информация об авторах

Каюмова Мархабо Узаковна – соискатель, младший научный сотрудник лаборатории паразитологии Таджикского научно-исследовательского института профилактической медицины. E-mail: markhabo_kayumova@mail.ru

Одинаев Фарход Исматуллаевич – иностранный член РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии Медицинского факультета Таджикского национального университета. E-mail: nnnn70@mail.ru

Турсунов Рустам Абдусамадович **–** кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела эпидемиологии Таджикского научно-исследовательского института профилактической медицины, заместитель декана по науке и международным связям Медицинского факультета Таджикского национального университета. E-mail: trustam.art@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.61:615.036 14.03.02 Патологическая анатомия

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.21

СУПРЕССИВНОЕ ВЛИЯНИЕ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ ГЕТЕРОТОПИИ НА ЛЕЙКОПОЭЗ КАК ОДИН ИЗ МЕХАНИЗМОВ ЕЕ ВЫЖИВАНИЯ

© Украинец Р.В.[1, 2], Корнева Ю.С.[1, 2]

[1]*Смоленский областной институт патологии, Россия, 214018, Смоленск, пр-т Гагарина, 27*

[2]*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

Резюме

Цель. Сравнить показатели белой крови у пациенток с различными формами эндометриоза с контрольной группой; оценить влияние оперативного вмешательства по удалению эндометриоидной гетеротопии на показатели белой крови в этих группах.

Методика. У 115 пациенток с эндометриозом различных локализаций (яичник, брюшина, аденомиоз, эндометриоз рубца) в истории болезни ретроспективно фиксировали из общего анализа крови абсолютные и относительные (процентные) показатели, характеризующие белую кровь. В качестве контроля служили 28 пациенток с кистами желтого тела и фолликулярными кистами. Параметры фиксировали до и после проведения радикального оперативного лечения.

Результаты. Сравнение показателей белой крови до проведения оперативного вмешательства при разных локализациях эндометриоза с группой контроля выявило статистически значимые различия только для процентного содержания лимфоцитов, максимальные значения которого наблюдались у пациенток с эндометриозом яичников; после проведения оперативного вмешательства данные различия нивелируются. Сравнение абсолютных и процентных показателей белой крови до и после оперативного вмешательства выявило изменения ряда показателей как в группе пациенток с эндометриоидными гетеротопиями, так и в группе контроля. Удаление очага влекло значимое увеличения количества лейкоцитов, абсолютного и процентного значения нейтрофилов, а также процентного содержания эозинофилов при снижении процентного содержания базофилов и лимфоцитов. В контрольной группе выполнение оперативного вмешательства приводило к значимому увеличению процентного содержания лимфоцитов при снижении лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов. Только при эндометриозе яичников количество лимфоцитов, процентное отношение базофилов, лимфоцитов и нейтрофилов в общем анализе крови было значимо больше по сравнению с контрольной группой; аналогичная ситуация наблюдалась для нейтрофилов до и после операции.

Заключение. Эндометриоидная гетеротопия способна оказывать супрессивный эффект в отношении нейтрофильных гранулоцитов, негативно влияя как на их количество, так и на функциональную активность. Вероятно, это обусловлено необходимостью избежать влияния острого воспаления, морфологическим субстратом которого является нейтрофильная инфильтрация.

Ключевые слова: эндометриоз, общий анализ крови, нейтрофилы, иммуносупрессия

SUPPRESSIVE EFFECT OF ENDOMETRIOID HETEROTOPIA ON LEUKOPOIESIS AS ONE OF THE MECHANISMS OF ITS SURVIVAL

Ukrainets R.V.[1, 2], Korneva Yu.S.[1, 2]

[1]*Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarina Av., 214018, Smolensk, Russia*

[2]*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*

Abstract

Objective. To compare the white blood parameters in patients with various forms of endometriosis with the control group; to assess the impact of surgery to remove endometrioid heterotopia on the white blood parameters in these groups.

Methods. In 115 patients with endometriosis of various localities (ovary, peritoneum, adenomyosis, scar), absolute and relative (percentage) indicators characterizing white blood were retrospectively recorded from the General blood test. 28 patients with yellow body cysts and follicular cysts were used as controls. Parameters were recorded before and after radical surgical treatment.

Results. Comparison of white blood parameters before surgery for different localities of endometrioid heterotopias and the control group revealed statistically significant differences only for the percentage of lymphocytes, the maximum values of which were observed in patients with ovarian endometriosis; after surgery, these differences are leveled. Comparison of absolute and percentage indicators of white blood cells before and after surgery revealed changes in a number of indicators both in the group of patients with endometrioid heterotopias and in the control group. Removal of the focus led to a significant increase in the number of white blood cells, the absolute and percentage of neutrophils, as well as the percentage of eosinophils, while reducing the percentage of basophils and lymphocytes. In the control group, performing surgery resulted in a significant increase in the percentage of lymphocytes with a decrease in WBC, neutrophils, and lymphocytes. Only in ovarian endometriosis, the number of lymphocytes and the percentage of basophils, lymphocytes and neutrophils in the UAC was significantly higher compared to the control group; a similar situation was observed for neutrophils before and after surgery.

Conclusions. Endometrioid heterotopia can have a suppressive effect on neutrophil granulocytes, negatively affecting both their number and functional activity. This is probably due to the need to avoid the influence of acute inflammation, the morphological substrate of which is neutrophil infiltration. the number of lymphocytes and the percentage of basophils, lymphocytes and neutrophils in the UAC was significantly higher compared to the control group; the same situation was observed for neutrophils before and after surgery.

Keywords: endometriosis, blood analysis, neutrophils, immunosupression

Введение

Понятие эндометриоз подразумевает под собой наличие жизнеспособной ткани эктопического эндометрия в различных анатомических локализациях за пределами полости матки. Согласно имплантационной теории развития данного заболевания, фрагменты тканей эндометрия посредством ретроградного заброса через маточные трубы попадают в брюшную полость и в местах имплантации формируют эндометриоидные гетеротопии, наличие которых приводит к формированию хронического болевого синдрома за счет повреждения здоровых тканей [8].

Для выживания эндометриоидной гетеротопии важное значение имеет реализация воспалительной реакции, но до сих пор роль клеточных популяций белой крови, обуславливающих ее, остается дискуссионной темой.

Методика

В исследование были включены пациентки, находившиеся на лечении в гинекологическом отделении ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Смоленска в 2018 году. Все случаи были разделены на 5 групп: I группу составили 57 женщин с гистологически верифицированным диагнозом «эндометриоидная киста яичника»; II группу составили 33 женщины с гистологически верифицированным диагнозом «эндометриоз тела матки»; III группу составили 18 женщин с клиническим диагнозом «эндометриоз тазовой брюшины»; IV группу составили 7 женщин с гистологически верифицированным диагнозом «эндометриоз кожного рубца»; V группу составили 28 женщин с гистологически верифицированным диагнозом «киста желтого тела» и «фолликулярная киста». Данная группа рассматривалась в качестве контроля.

Ретроспективно в историях болезни фиксировали абсолютное количество лейкоцитов (WBC), абсолютное и процентное количество нейтрофилов (NEUT#; NEUT%), базофилов (BASO#; BASO%), эозинофилов (EOS#; EOS%) и лимфоцитов (LYMPH#; LYMPH%). Показатели общего анализа крови учитывались как до проведения радикального оперативного вмешательства, так и после его. Гистологическое исследование операционного материала с окраской гематоксилином и эозином выполнено на базе отделения клинической патологии №2 имени профессора В.Г. Молоткова ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии».

Статистическая обработка данных была проведена в программе STATISTICA 10.0. Для поиска различий между несвязанными выборками использовали критерии Манн-Уитни (U) и хи-квадрат; для поиска различий между связанными выборками - критерий Вилкоксона (T); для сравнения параметров в нескольких исследуемых группах использовали критерий Краскелла-Уолиса (H). Результаты считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Цель исследования – показать особенности геморрагических проявлений при неонатальном сепсисе.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнение показателей белой крови до проведения оперативного вмешательства при разных локализациях эндометриоидных гетеротопий с группой контроля выявило статистически значимые различия только для LYMPH%, при этом наибольшее значение наблюдалось у пациенток с эндометриозом яичников; далее следуют аденомиоз, эндометриоз тазовой брюшины и кожного рубца соответственно, причем при эндометриозе рубца данный показатель несколько ниже, чем в контрольной группе (табл. 1). Отметим, что после проведения оперативного вмешательства данные различия нивелируются.

Таблица 1. Сравнение процентного количества лимфоцитов у пациенток с различными формами эндометриоза и контрольной группы до и после проведения оперативного вмешательства

Группы	Критерий Краскелла-Уоллиса (H-test), p<0,05
	H=31,19 p =0,0001
	Сумма рангов показателя LYMPH% до операции
Эндометриоз яичников (группа I)	3598,0
Эндометриоз матки (группа II)	1237,0
Эндометриоз тазовой брюшины (группа II)	1023,0
Контроль (группа V)	620,5
Эндометриоз кожного рубца (группа IV)	251,5

Сравнение абсолютных и процентных показателей клеток белой крови до и после оперативного вмешательства выявило значимые изменения ряда показателей как у пациенток с эндометриоидными гетеротопиями, так и в группе контроля. Удаление очага эндометриоза отражалось в общем анализе крови в виде статистически значимого увеличения количества WBC, NEUT#, NEUT%, EOS%; а также снижения BASO% и LYMPH%. В контрольной группе выполнение оперативного вмешательства приводило к значимому увеличению количества LYMPH% в ОАК, в то время как WBC, NEUT# и LYMPH# снижались (табл. 2).

Сравнивая отдельно показатели белой крови у пациенток с эндометриоидными кистами яичников и в контрольной группы, что может дополнить и улучшить дифференциальную диагностику при обнаружении кисты во время ультразвукового исследования, было обнаружено, что только при эндометриозе яичников LYMPH# в ОАК было значимо больше по сравнению с контрольной группой; аналогичная ситуация наблюдалась для NEUT# до и после выполнения оперативного вмешательства (табл. 3). Для BASO#, EOS# и LYMPH# значимых изменений не выявлено. Также при эндометриозе яичников в ОАК наблюдалось значимо большее NEUT%, BASO% и LYMPH% по сравнению с контрольной группой (табл. 3). EOS% в исследуемых группах значимо не отличалось.

Следует отметить, что в группе контроля было значимо больше пациенток, у которых до операции показатели WBC, NEUT# и LYMPH#, а также NEUT% были выше нормы, в то время как LYMPH% чаще было ниже нормы. После операции в группе контроля стало значимо больше пациенток, у которых LYMPH# в ОАК было выше нормы (табл. 4). В группах I-IV не наблюдалось значимых различий в соотношении пациенток с показателями белой крови в норме, выше или ниже ее.

Роль воспаления в патогенезе эндометриоза обсуждается многими исследователями, результаты работ которых многогранны и показывают множество патогенетических взаимосвязей между клеточными популяциями, реализующими воспаление при эндометриозе [1, 4].

Таблица 2. Сравнение показателей белой крови до и после оперативного вмешательства у пациенток с различными формами эндометриоза и контрольной группой

Группы	Критерий Вилкоксона (T-test); p <0,05			
	Гематологические показатели до операции (медианы)	Гематологические показатели после операции (медианы)	T	p
Эндометриоидные гетеротопии различных локализаций (группы I-IV)	WBC	WBC	267,0	0,00020
	6,31	8,54		
	NEUT#	NEUT#	207,0	0,00131
	3,82	5,78		
	NEUT%	NEUT%	287,0	0,00042
	61,25	66,8		
	EOS%	EOS%	35,0	0,4946
	2	2,05		
	BASO%	BASO%	12,5	0,00698
	0,5	0,3		
	LYMPH%	LYMPH%	274,0	0,00026
	30,55	24,8		
Неэндометриоидные кисты яичников (группа V)	WBC	WBC	98,0	0,01280
	11,3	7,7		
	NEUT#	NEUT#	12,0	0,00226
	9,8	4,2		
	LYMPH#	LYMPH#	25,0	0,01477
	2,3	1,705		
	LYMPH%	LYMPH%	115,0	0,04508
	18,25	27,65		

Статистический анализ количественных показателей белой крови до оперативного вмешательства показал значимые различия для LYMPH%, максимальные значения которого наблюдались при эндометриоидном поражении яичника, которое также было значимо выше, чем в контроле, при попарном сравнении. Заметим, что для LYMPH# не отличалось значимо в исследуемых группах, что говорит о вероятном вторичном изменении LYMPH% за счет изменения количества других клеток при эндометриозе до оперативного вмешательства.

Таблица 3. Сравнение показателей белой крови до и после выполнения оперативного вмешательства у пациенток с эндометриоидными кистами яичников и контрольной группой

Гематологические показатели	Mann-Whitney U Test; p <0,05			
	Сумма рангов, контрольная группа	Сумма рангов группы, эндометриоидные кисты яичников	U	p
WBC до операции	1498,5	1582,5	307,5	0,00004
NEUT# до операции	1240,5	1315,5	139,5	<0,00001
NEUT% до операции	1383,5	1619,5	394,5	0,00205
BASO% до операции	32,5	267,5	17,5	0,03439
LYMPH% до операции	691,0	2312,0	285,0	0,00002
NEUT# после операции	430,0	746,0	177,0	0,02475

При дальнейшем анализе связанных выборок было обнаружено, что после удаления эндометриоидной гетеротопии независимо от ее локализации наблюдается значимое увеличение количества клеток, ответственных за реализацию острой воспалительной реакции, что в ОАК проявило себя в виде повышения таких параметров как WBC, NEUT#, NEUT% и EOS%. Обратим внимание, что LYMPH% и BASO% в группах с эндометриозом значимо снижались после оперативного вмешательства, что также может быть вторично относительно повышения NEUT% и EOS%. На первый взгляд данные изменения вполне очевидны и могут быть объяснены повреждением тканей в ходе оперативного вмешательства, однако объем этого повреждения приблизительно одинаков как при удалении кисты желтого тела (преобладают в контрольной группе), так и при эндометриоидной кисте яичника (преобладают в исследуемой группе), но в контрольной группе наоборот наблюдается значимое снижение WBC и NEUT#.

Таблица 4. Статистически значимые различия в количестве пациенток группы контроля, имеющих отклонение гематологических показателей относительно их нормальных значений

Период	Гематологический показатель относительно его нормального значения	p	Хи-квадрат
До операции	WBS – выше нормы	p<0,0001	45,96
	NEUT# – выше нормы	p<0,0001	32,50
	NEUT% – выше нормы	p=0,0002	14,27
	LYMPH# – выше нормы	p=0,0036	8,47
	LYMPH% – ниже нормы	p<0,0001	29,92
После операции	LYMPH# – выше нормы	p=0,0003	12,95

Подобные изменения могут свидетельствовать о наличии у эндометриоидной гетеротопии супрессивного эффекта в отношении лейкоцитов, преимущественно за счет влияния на нейтрофилы с целью избежать острого воспаления, возникающего при формировании очага эндометриоза. В одном из исследований Nowak N.M. и соавторы показали, что экспериментально воспроизведенный острый перитонит у мышей негативно влияет на имплантацию взвеси ткани эндометрия и последующее формирование эндометриоидного очага на брюшине, из чего следует, что острое воспаление в брюшной полости не является фактором, способствующим возникновению эндометриоза [6]. Вероятно, острая воспалительная реакция в ответ на повреждение ткани яичника прогрессирующей эндометриоидной гетеротопией в первую очередь направлена на устранение фактора альтерации и неизбежно бы привела к нарушению гомеостаза в патологическом очаге. Однако эндометриоидная гетеротопия способна оказывать системный эффект посредством синтеза различных биологически активных веществ, доставляя их в кровь. Этому явно будет способствовать богатая васкуляризация яичника как органа эндокринной системы, что делает понятными результаты, полученные при помощи критерия Краскела-Уоллиса: максимальное значение LYMPH% наблюдалось при эндометриоидном поражении яичника; далее следуют аденомиоз, эндометриоз тазовой брюшины и кожного рубца соответственно. По сути, данный ряд отражает выраженность васкуляризации эндометриоидной гетеротопии, которая наиболее выражена в яичнике, тогда как при эндометриозе кожного рубца в виду значительного фиброза и редукции сосудистого русла васкуляризация эндометриоидной гетеротопии относительно скудная, что не дает ей оказывать значимый системный эффект на организм. Заметим, что после проведения оперативного вмешательства данные различия нивелируются, что опять же наводит на мысль о возможном системном влиянии эндометриоидной гетеротопии в виде избирательной иммуносупрессии.

В группе контроля количество пациенток, у которых до операции показатели WBC, NEUT#, NEUT% и LYMPH# превышали нормальные значения, а показатель LYMPH% был ниже нормы, было значимо больше. Исходя из того, что большинство из них поступало в стационар с уже развившейся апоплексией и, соответственно, явлениями острой воспалительной реакции, характеризующейся повышением соответствующих параметров в ОАК, а сравнение количества пациенток с параметрами выше и ниже нормы в группах с эндометриозом до и после оперативного вмешательства не выявило значимых различий, можно сделать вывод, что при эндометриоидных кистах яичника показатели ОАК чаще остаются в пределах нормы. Результаты сравнения параметров в несвязанных выборках также показали, что WBC, NEUT#, NEUT%, BASO% до операции и NEUT# после операции в группе с эндометриоидными кистами яичников значимо выше, чем в контроле. Учитывая тот факт, что показатели белой крови при эндометриозе не превышают нормальных значений в виду вероятного супрессивного эффекта, у всех пациенток с диагнозом «эндометриоидная киста яичника» исследуемые параметры в ОАК будут близки к максимально допустимому нормальному значению, не превышая его, тогда как при кистах желтого тела и фолликулярных кистах яичника гематологические показатели ведут себя более вариабельно и могут превышать верхнюю границу нормы при развитии апоплексии. Подобное изучение в динамике показателей белой крови при эндометриозе также подтверждает вероятность наличия супрессивного системного воздействия на нейтрофилы.

Согласно последним литературным данным, при эндометриозе наблюдается снижение фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови, что является результатом действия пока еще не уточненных циркулирующих факторов [5]. Hua Xu и соавторы утверждают, что эндометриоидная гетеротопия обладает иммуносупрессивным эффектом [9]. Также имеются данные, что при эндометриозе в перитонеальной жидкости нарастает концентрация антител, нейтрализующих IL-8, что приводит к апоптозу нейтрофилов в ней [3]. Еще в 1997 г. A. Cuzytek с соавторами показали, что нейтрофилы периферической крови у женщин, страдающих эндометриозом, характеризуются метаболическими нарушениями и изменениями функции

клеточных структур [2], что снижает их способность реагировать на различные стимулы, которые ранее привели бы к их активации [7]. Формирование подобного иммуносупрессивного состояния в виде дисфункции нейтрофилов при эндометриозе, по мнению исследователей, может являться неблагоприятным фактором, способствующим развитию различных инфекционных заболеваний [2].

Заключение

Эндометриоидная гетеротопия способна оказывать супрессивный эффект в отношении нейтрофильных гранулоцитов, негативно влияя как на их количество, так и на функциональную активность. Вероятно, это обусловлено необходимостью избежать влияния острого воспаления, морфологическим субстратом которого является нейтрофильная инфильтрация. Помимо этого, формирование подобного иммуносупрессивного состояния в виде дисфункции нейтрофилов при эндометриозе может являться неблагоприятным фактором, способствующим развитию различных инфекционных заболеваний, что необходимо учитывать лечащему врачу в диагностике и лечении как гинекологических, так и соматических патологий у лиц, страдающих эндометриозом.

Литература (references)

1. Сулима А.Н., Давыдова А.А., Яковчук Е.К. Провоспалительные цитокины в ткани тазовых перитонеальных спаек у женщин репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2015. – V.20, N4. – С. 39-42. [Sulima A.N., Davydova A.A., Yakovchuk E.K. *Krymskij zhurnal eksperimental'noj i klinicheskoj mediciny.* Scientific journal Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine. – 2015. – V.20, N 4. – P. 39-42. (In Russian.)]
2. Cuzytek A., Hrycek A., Stasiura H., Stadnicki. A. Peripheral Blood Neutrophils in Patients with Internal Endometriosis in Light of Enzymatic Tests // Wiadomości lekarskie. – 1997. – V.50, N4-6. – P. 75-80.
3. Jong-Young K., Sang-Won P., Ki-Hyung K. et al. Modulation of Neutrophil Apoptosis by Plasma and Peritoneal Fluid from Patients with Advanced Endometriosis // Human Reproduction. – 2002. – V.17, N3. – P. 595-600.
4. Lingli J. , Yan Y., Zhou L., Ying W. Inflammation and Endometriosis // Frontiers in Bioscience. – 2016. – N21. – P. 941-948.
5. Lukács L., Kovács A.R., Pál L. et al. Phagocyte Function of Peripheral Neutrophil Granulocytes.and Monocytes in Endometriosis Before and After Surgery // Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. – 2020. – 101796.
6. Nowak N.M., Fischer O.M., Gust T.C. et al. Intraperitoneal inflammation decreases endometriosis in a mouse model // Human Reproduction. – 2008. – V.23, N11. – P. 2466-2474.
7. Riley C.F., Moen V.H., Videm V. Inflammatory Markers in Endometriosis: Reduced Peritoneal Neutrophil Response in Minimal Endometriosis // Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. – 2007. – V.86, N7. – P. 877-881.
8. Sourial S., Tempest N., Hapangama D.K. Theories on the pathogenesis of endometriosis // International Journal of Reproductive Medicine. – 2014. – 179515.
9. Xu H., Zhao J., Lu J., Sun X.. Ovarian Endometrioma Infiltrating Neutrophils Orchestrate Immuno-suppressive Microenvironment // Journal of Ovarian Research. – 2020 V.13, N1. – P. 44-48.

Информация об авторах

Корнева Юлия Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-патологоанатом ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: ksu1546@yandex.ru

Роман Вадимович Украинец – врач-патологоанатом ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия. E-mail: ukrainets.roman@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.377 14.04.01 Технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.22

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРСПЕКТИВНОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ НАУЧНЫХ РАЗРАБОТОК В ОБЛАСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

© Лосенкова С.О.[1]

[1]*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 21409, Смоленск, ул. Крупской, 28*

Резюме

Цель. Анализ содержания научных статей, авторефератов диссертаций, защищенных в Российской Федерации в течение 15 лет в период с 2006 г. по 2020 г. под шифрами 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела, а также 14.04.01 – технология получения лекарств, представленных в каталоге научной электронной библиотеки диссертаций и авторефератов *disserCat* с целью выявления перспективности отечественных научных разработок, а также определения направлений научных исследований в области фармацевтической технологии.

Методика. На основании анализа содержания научных статей, опубликованных в центральной печати, авторефератов защищенных диссертаций определены образовательные организации высшего образования с наибольшим количеством защищенных диссертаций в период с 2006 г. по 2020 гг. под шифрами 15.00.01 и 14.04.01 в области технологии получения лекарств, а также перспективность отечественных научных разработок.

Результаты. Определены результаты и направления научных исследований в фармацевтической технологии, представленные в статьях и авторефератах диссертаций, защищенных за последние 15 лет в период с 2006 по 2020 гг.

Заключение. Выявлен высокий научный потенциал и перспективность российских научных разработок образовательных организаций высшего образования, НИИ в области фармацевтической технологии.

Ключевые слова: образовательные организации высшего образования, технология получения лекарств

RESEARCH OF DOMESTIC SCIENTIFIC DEVELOPMENTS PERSPECTIVITY IN THE FIELD OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

Losenkova S.O.[1]

[1]*Smolensk state medical university, Russia, 21409, Smolensk, street Krupsky, 28*

Abstract

Objective. The analysis of the contents of scientific articles, author's abstracts of the dissertations defended in the Russian Federation within 15 years during the period from 2006 to 2020 under code numbers 15.00.01 – technology of medicines and the organization of pharmaceutical business, and also 14.04.01 – technology of reception of the medicines presented in the catalogue of scientific electronic library of dissertations and author's abstracts at *disserCat* for the purpose of revealing the perspectivity of domestic scientific developments, and also definitions of directions of scientific studies in the field of pharmaceutical technology.

Methods. On the basis of the analysis of the contents of the scientific articles published in central press, author's abstracts of the defended dissertations the educational organizations of higher education with the greatest quantity of the protected dissertations during the period from 2006 to 2020 under code numbers 15.00.01 and 14.04.01 in the field of technology of reception of medicines, and also perspectivity of domestic scientific developments are defined.

Results. Results and directions of scientific researches in the pharmaceutical technology, presented in articles and author's abstracts of the dissertations defended for last 15 years during the period from 2006 to 2020 are defined.

Conclusion. High scientific potential and perspectivity of the Russian scientific developments of the educational organizations of higher education, scientific research institute in the field of pharmaceutical technology is revealed.

Keywords: educational organizations of higher education, technology of reception of medicines

Введение

В развитии фармацевтической отрасли на ближайшие годы можно выделить ключевые ее направления и траектории. Это программа Фарма-2020, импортозамещение, создание единого рынка евразийского экономического союза (ЕАЭС), совершенствование системы государственных закупок, реализация проекта по маркировке лекарственных препаратов, приведение отрасли к стандартам надлежащих практик, дальнейшая диджитализация, техническое перевооружение вузовских лабораторий.

Проведенный анализ российских научных разработок в области фармацевтической технологии за последние 15 лет позволил определить несомненную их перспективность. Согласно литературным данным важным остается переход полученных результатов научных исследований из фундаментальной в прикладную плоскость [12]. Жизненный цикл препарата многостадиен и на его создание и выведение на фармацевтический рынок уходят годы и огромные денежные средства. При этом грантовая поддержка не всегда доступна для молодого ученого бюджетной образовательной организации. В результате выполнения диссертационного исследования автор создает ЛФ, исследует фармакологическую активность в условиях доклинических испытаний, затрачивает на ее создание немалые средства, но на фармацевтическом рынке эта инновационная разработка, к сожалению, не всегда появляется.

Таким образом, решение данной проблемы путем государственного регулирования отношений, возможного установления преимуществ для производителей ЛС, позволит ускорить обеспечение и насыщение фармацевтического рынка конкурентоспособными отечественными ЛП.

Методика

На основании анализа содержания и количества авторефератов диссертаций, представленных в каталоге научной электронной библиотеки диссертаций и авторефератов *disserCat* [20], определены образовательные организации высшего образования с наибольшим количеством защищенных диссертаций в период с 2006 г. по 2020 г. под шифрами 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела (только технологические работы) и 14.04.01 – технология получения лекарств, изучены объекты исследования, используемые авторами. Определены основные научные направления некоторых образовательных организаций в области фармацевтической технологии на основании анализа авторефератов диссертаций, защищенных в период с 2006 по 2020 гг.

Результаты исследования и их обсуждение

На начальном этапе исследования авторами проанализировано содержание авторефератов диссертаций, подготовленных и защищенных в РФ за последние 15 лет с 2006 по 2020 гг. под двумя шифрами, при этом для анализа авторефератов, защищенных под шифром 15.00.01, были использованы только НИР по тематике фармацевтической технологии. Изучены образовательные организации высшего образования, а также НИИ, компании-производители совместно с которыми на их базе были выполнены диссертационные исследования. Определены НИР на основании анализа авторефератов и статей, подготовленные в образовательных организациях и защищенные за данный период времени. В статье представлен обзор полученных авторами результатов научных исследований в области фармацевтической технологии за 7 лет, защищенных в период с 2006 по 2012 гг.

2006 год. Изучено содержание опубликованных научных статей и 17 авторефератов диссертаций, защищенных в 2006 г. в РФ под шифром специальности 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела.

Исследован ассортимент вспомогательных веществ, используемых в производстве ЛП, а также изучены проблемы их стандартизации (Титова А.В.). Изучена противовоспалительная активность альфа-липоевой кислоты (сероорганическое соединение с мощными антиоксидантными свойствами) и разработана ЛФ для наружного применения на ее основе (Зверева Е.Ю.).

На базе Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (ранее СПХФА) разработана гастроретентивная полисахаридная платформа и матричные таблетки сахароснижающего средства из класса бигуанидов метформина, противовирусного средства ацикловира, противоэпилептического средства из группы производных карбоксамида окскарбазепина пролонгированного действия на основе данной платформы (Хойхман Д.). Обзор рынка препаратов в форме суппозиториев, а также технология суппозиториев на основе твердых эмульсий и жировых растительных экстрактов, представлены в работе Ю.А.Демченко. На базе СПХФА также разработана технология и проведен анализ фитопрепаратов для лечения урологических заболеваний на основе ЛРС крапивы двудомной, горца птичьего, семян тыквы, коры африканской сливы. Автором Ожиговой М.Г. получены гранулы на основе данных видов сырья для лечения простатита. Теоретические и экспериментальные основы процесса нанесения пленочных покрытий на таблетки представлены Флисюк Е.В. в ее многочисленных публикациях [3]. Разработаны научно обоснованные методологические принципы создания новых эффективных технологий масляных экстрактов, а также препараты на их основе, что нашло отражение в монографии Шикова А.Н [21].

М.И. Кимадзе на базе Пятигорской фармацевтической академии (ПятГФА) разработала и провела исследование лекарственных и косметических гелей для регуляции репаративных процессов на базе белковых гидролизатов из гидробионтов [5]. Подробная информация о методах микрогранулирования на примере разработанной автором инновационной технологии микрогранул витамина А методом вынужденного капиллярного распада струй, представлена в работе Т.В. Максимовой. На базе ПятГФА проводятся исследования с применением в качестве объектов сырья растительного происхождения. Проведенные Камовой Н.Н. исследования позволили создать гели венотонизирующего действия на основе фитокомпозиции из ЛРС каштана конского, арники горной, ореха черного.

На базе Самарского государственного медицинского университета разработан оригинальный состав и технология ЛФ с фурацилином на основе хитозана (Олейник Е.М.).

Разработке составов и технологии препаратов с антибиотиком из группы фторхинолонов офлоксацином для лечения инфекционных урогенитальных и кожных заболеваний посвящена работа Рудько Е.А. (Курск). Кафедра фармацевтической технологии Курского государственного медицинского университета имеет ряд интересных научно-исследовательских работ в области создания ЛП с антибиотиками. К сожалению, в настоящее время в связи с возникшей проблемой антибиотикорезистентности в РФ поставлена цель снижения количества потребляемых препаратов из группы антибиотиков на 10%, при этом резко уменьшилось и количество выполняемых работ, посвященных созданию ЛФ с антибиотиками.

Разработке составов и технологии мягких ЛФ гипорамина с противовирусной активностью (гель и линимент на основе сухого очищенного экстракта, выделенного из листьев облепихи крушиновидной) посвящена работа Джавахян М.А. (ВИЛАР). Сайбель Е.С. свою работу, выполненную на базе ВИЛАР, посвятил изучению направлений совершенствования технологии получения бромированных эргокриптинов (алкалоиды спорыньи).

На базе Российского онкологического центра имени Н.Н. Блохина проводятся исследования, посвященные созданию противоопухолевых препаратов. В частности, работа Ланцовой А.В. посвящена созданию и биотерапевтическому изучению липосомальных ЛФ противоопухолевых препаратов производных нитрозомочевины [7], работа Макаровой О.А. созданию и биофармацевтическому изучению липосомальных ЛФ фотосенса – отечественного препарата для фотодинамической терапии опухолей [15]. Научные исследования по созданию инновационных липосомальных систем доставки выполняются также на базе Первого МГМУ имени И.М. Сеченова.

Определенный интерес представляет работа Дудкина Р.В., посвященная разработке технологии получения капсулированной формы фитопрепарата «Секрет молодости», предназначенная для геронтологической практики (МГМУ им. И.М. Сеченова).

2007 год. Анализ научных публикаций и каталога электронной библиотеки диссертаций и авторефератов позволил изучить содержание 16 авторефератов диссертаций, защищенных в 2007 г. в РФ под шифром специальности 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела. Изучены только авторефераты по фармацевтической технологии.

На базе Алтайского государственного медицинского университета была выполнена и защищена диссертация, посвященная разработке технологии и вопросам стандартизации иммобилизованных ЛФ на основе БАВ побегов и коры облепихи крушиновидной и энтеросорбента СУМС-1 (Сухотерина Н.В.). Иммобилизация позволяет сохранить противоопухолевую активность жидкого экстракта побегов и коры, которая может значительно снижаться в процессе его высушивания.

Работа С.В. Поклад, выполненная на базе ПятГФА, посвящена разработке технологии парафармацевтических карандашей с маслом амарантовым. Интересной является также работа Забозлаева А.А., посвященная разработке технологии сиропов на основе сукцинатов кальция и комплекса макро- и микроэлементов яичной скорлупы. Технологии переработки плодов софоры японской с целью создания мягких ЛФ на ее основе посвящена работа Охременко О.С., также выполненная на базе ПятГФА. Разработанная автором мазь обладает ранозаживляющим, вено- и капилляропротекторным действием.

На базе АО «Акрихин» и ВИЛАР разработан состав, технология и методы стандартизации воспроизведенных таблетированных препаратов атенолола-Акри, микозорала и диазолина (Аванян С.Б.).

В работе Власовой С.А. использованы морепродукты в качестве источника животного происхождения с целью получения субстанции после их переработки и создания на основе данной субстанции корригированной суспензии «Морской кальций» с витамином $Д_3$ и витамином С, введение которых в состав БАД способствовало повышению биодоступности кальция на 25%. На базе Кубанского государственного медицинского университета также разработана технология и проведено нормирование качества жидкого и сухого экстракта из травы стальника полевого (Давитавян Н.А.). Технологии получения и исследованию водного экстракта в условиях малоотходной технологии переработки цветков ноготков и ЛФ на его основе посвящена работа Дзауровой М.М. (Краснодар).

Теоретические и экспериментальные основы разработки эффективных ресурсосберегающих технологий лекарственных средств растительного происхождения представлены в докторской диссертации Кауховой И.Е. [4]. Действительно Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет (ранее СПХФА) активно занимается разработкой составов и технологии ЛП растительного происхождения, известны многочисленные их работы по созданию препаратов с применением методов биотехнологии. Хаджиевой З.Д. в объеме докторской диссертации проведено теоретическое обоснование и экспериментальное исследование пенных терапевтических систем для применения в медицинской и бальнеологической практике.

Результатом диссертационных исследований Сепп В.В. (Волгоград) явилось создание сиропов нейротропного действия с фенибутом и мефебутом, а также суббукального геля с мефебутом, который обладает более выраженной активностью, чем субстанция мефебута и сиропы при приеме per os [14]. Технологии и стандартизации стоматологических пленок с бишофитом, а также геля с натрия фторидом, посвящена работа Меркуловой Е.В. (Волгоград).

Темирбулатовой А.М. разработана технология БАД адаптогенного действия с экстрактом родиолы розовой в виде корригированного сиропа, обладающего стимулирующим действием на ЦНС, улучшающим гемодинамические показатели мозгового кроветворения после острой ишемии мозга. Результатом экспериментальных исследований Алексеевой И.В., также проведенных на базе Пермской государственной фармацевтической академии, явилось создание ЛФ с местным анестетиком анилокаином.

На базе Северо-Осетинского государственного университета имени К.Л. Хетагурова Цараховой Л.Н. разработан состав и малоотходная технология парафармацевтических гелей с использованием спиртоводного и масляного экстрактов из травы зверобоя продырявленного с доказанным ранозаживляющим действием олеогеля и фотозащитной активностью геля, приготовленного на основе спиртоводного извлечения [19].

На базе Сибирского государственного медицинского университета Мелентьевой А.Н. разработана ресурсосберегающая технология и проведены исследования гепатопротективной активности и желчегонного действия экстракта солянки холмовой (лохеина Н) на различных моделях острого гепатита.

2008 год. Изучено содержание 24 авторефератов диссертаций, защищенных в 2008 г. в РФ под шифром специальности 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела. В этом году многочисленные работы по фармацевтической технологии были подготовлены на базе Пятигорской фармацевтической академии. Это работы Атласовой И.А., Морозова Ю.А., Саградян Г.В., Благоразумной Е.Ю., Молчанова М.В., Чахировой А.А., посвященные созданию шипучих диспергированных таблеток с кальция карбонатом из раковины моллюсков, гребешков и

витаминами. Исследование, посвященное созданию трансдермальных ЛФ гиполипидемического действия [10], работа по разработке состава суппозиториев с аминалоном, исследование, посвященное созданию суппозиториев и мази с бактерицидом ветеринарного назначения. Исследование, посвященное разработке технологии экстрактов и сиропа из плодов черники обыкновенной, а также работа, позволившая автору получить масляный экстракт из плодов рябины обыкновенной с высоким содержанием каротиноидов и токоферолов и использовать его в технологии создания мази и суппозиториев, обладающих противовоспалительной, ранозаживляющей, противоожоговой активностью [20].

На базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова были подготовлены диссертационные научно-исследовательские работы, авторами которых являются Дитковская А.Г., Зотова А.В., Анурова М.Н., Гудков Т.А. и Беляцкая А.В. В 2008 г. защищены работы, посвященные созданию таблетированных форм триметазидина с ускоренным и пролонгированным высвобождением, созданию суппозиториев с простагландином мифепристоном и ламинариями для подготовки шейки матки к родам. Содержательной и интересной с научной точки зрения является работа по созданию пероральных пролонгированных ЛФ (таблетки бепродон и таблетки ализарина) на основе интерполимерного комплекса полиметакриловой кислоты и полиэтиленгликоля (ПЭГ). В последнее десятилетие на мировой фармацевтической рынок в массовом порядке выходят ЛС, содержащие в качестве активной субстанции продукты биотехнологии и пептидного синтеза. Именно в этом направлении подготовлена работа Гудкова Т.А., посвященная созданию суппозиториев и таблеток тимодепрессина [1]. Работа, посвященная созданию профилактических средств с антисептиками гуанидинового ряда и подготовленная на базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, на сегодняшний день также является значимой и актуальной.

На базе Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета в 2008 г. подготовлены к защите работы Одуладжа Д.О. и Климкиной Е.А. Работа Одуладже Д.О. посвящена разработке технологии твердых ЛФ (капсул, таблеток, таблеток, покрытых оболочкой) на основе сухого из экстракта корневищ сабельника болотного, полученного с применением безотходной технологии. Подтверждена антирадикальная и противовоспалительная активность препаратов, необходимая для профилактики и лечения воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата. Работа Климкиной Е.А. посвящена разработке составов и технологии акарицидных препаратов с серой на основе 10% и 20% гидрогелей карбомеров, активных не только в отношении чесоточного клеща, но и паразитов собаки, паразита кошек, паразита крупного рогатого скота. Разработанная технология гелей пригодна для их изготовления в условиях аптек и промышленного производства, технология экономична и экологична.

Биофармацевтическому изучению разработанных твердых ЛФ индапамида (капсулы, таблетки, покрытые оболочкой, таблетки пролонгированного действия) посвящена работа Машутина А.Б. На основе полиэтиленоксидного экстракта из травы донника лекарственного Пантюхина Е.В. [11] разработала составы, технологии мази и медицинского карандаша антимикробного действия (Кубанский государственный медицинский университет).

Разработке составов и технологий получения таблеток и геля Декоп посвящена работа Климовой Е.И. (ВИЛАР). В своей работе автор Костыро Я.А. представила результаты разработки технологии получения сульфатированного арабиногалактана с целью создания таблетированной формы препарата антикоагулянтного и гиполипидемического действия.

На базе Российского онкологического центра им. Н.Н.Блохина разработаны составы и технология сублингвальных таблеток амиронина и галавита (Барышникова М.А.).

На базе АО НПО «Микроген» выполнена работа, раскрывающая технологические аспекты разработки технологии дозированного порошка лактобактерина (Семченко А.В.).

Тохмахчи В.Н. разработана инновационная трансдермальная терапевтическая система (ТДТС) на основе полимерной гидрофильной матрицы для клонидина, цитизина, диклофенака, феназепама и диазепама (ООО НТЦ «Лекбиотех»).

Фармакотехнологические аспекты создания противовоспалительного средства на основе экстракта босвеллии представлены в работе Ивановой С.А. (ЗАО МЦ «Адаптоген»).

На базе ОАО «Акрихин» Емшановой С.В. подготовлена докторская диссертация, посвященная разработке составов и технологий таблеток, оптимизации технологии таблетирования методом прямого прессования, усовершенствованию методик стандартизации отечественных ЛП: таблетированных форм анаприлина, бисакодила, феназепама, лоратадина, преднизолона, карведилола, индапамида, золпидема, натрия диклофенака, карбамазепина, гликлазида и др.

Научные исследования, проводимые на базе Белгородского государственного национального исследовательского университета, посвящены созданию ЛФ для глаз. В своей работе Новикова М.Ю. представила результаты разработки состава и технологии композитных глазных капель с таурином и витамином B_2 с применением декстрана в качестве пролонгатора.

На базе НПО «Пульс» (Ставрополь) разработан состав и технология липосомальных средств для волос с фитокопозициями (Шимовонян К.Т.).

2009 год. Анализ публикаций и авторефератов электронной библиотеки disserCat [23] позволил исследовать 35 авторефератов диссертаций, подготовленных на базе образовательных организаций и защищенных в 2009 г. в РФ под шифром специальности 15.00.01-технология лекарств и организация фармацевтического дела. Этот год был самый плодотворный по количеству защищенных докторских и кандидатских диссертаций за период с 2006 по 2020 г. под данным шифром. По-видимому, это было связано с предстоящим изменением шифра специальности в наступающем году.

В 2009 г. многочисленные работы, также как, и в 2008 г., были подготовлены на базе Пятигорской государственной фармацевтической академии. В объеме докторской диссертации Шевченко А.М. разработаны и представлены методологические аспекты технологии твердых быстрорастворимых ЛФ, а именно шипучих таблеток дротаверина гидрохлорида, быстрорастворимых таблеток глюкозамина гидрохлорида и таблеток «Биофлавит» с дигидрокверцитином и кислотой аскорбиновой. Разработана технология сухих гранулированных и таблетированных шипучих напитков с экстрактами элеутерококка, родиолы розовой, настойкой женьшеня и витаминами в виде БАД, а также технология сухих гранулированных и таблетированных шипучих солевых комплексов минеральных вод типа «Есентуки» и «Славяновская» [13]. Кульгав Е.А. разработан состав и проведены фармакотехнологические исследования геля с углекислотными экстрактами гвоздики и эвкалипта для применения в стоматологической практике в качестве ЛС с противовоспалительной и антимикробной активностью. Степановой Н.Н. предложена комплексная технология переработки семян льна посевного, обеспечивающая получение гидрофильных и липофильных БАВ, доказана ранозаживляющая активность комплексного препарата из семян льна, полученного методом двухфазной экстракции. Разработан научно обоснованный способ таблетирования композиции циннаризина и кислоты янтарной (Воробьев А.Н.). Разработан состав и технология спрея на основе фитокомпозиции с противогрибковой активностью (Морозова Е.В.). Разработке технологии гомеопатических форм берберис посвящена работа Киселевой Е.В.

На базе Пермской государственной фармацевтической академии выполнена диссертационная работа Блиновой О.А., которая сформулировала методологические подходы и представила в своей работе технологические приемы в создании суммарных фитопрепаратов, повышающие выход БАВ, как из индивидуального ЛРС, так и из сборов растительного происхождения. Работа Сорокиной Ю.В. посвящена разработке технологии и норм качества суппозиториев вагинальных и мази защитного действия пробиотического препарата на основе метаболитов лактобактерий штамма продуцента L. plantarum SP-A3, перспективных для применения в гинекологической практике (Пермь). Алексеевой И.В. разработан состав и технология комбинированной мази «Анилкам» с местным анестетиком анилокаином, геля «Анилогель» для применения в урологии, суппозиториев с анилокаином экстемпорального изготовления, пленок лекарственных, а также аэрозоля с анилокаином для ветеринарии. Докторская Вихаревой Е.В. посвящена исследованию способов утилизации опасных отходов и разработке алгоритмов утилизации. В настоящее время прослеживается тенденция применения в медицинской практике препаратов бактериофагов вместо препаратов антибиотиков с целью борьбы с антибиотикорезистентностью. Работа Ковязиной Н.А. посвящена созданию желудочно-резистентных таблеток комплексного препарата «Секстафаг» на основе пиобактериофага поливалентного, изучено влияние технологических факторов на литическую активность бактериофага и желудочную резистентность (Пермь).

На базе Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета подготовлено и защищено в 2009 г. 5 диссертационных работ. Работа Сорокина В.В. посвящена разработке технологии сухих экстрактов зверобоя продырявленного и клевера лугового с применением системы ограниченно смешивающихся растворителей. Разработана комплексная технология препаратов на основе травы яснотки белой и яснотки пурпурной, имеющих близкий качественный состав, доказана ранозаживляющая активность крема на модели «линейной раны» (Петухова Н.М.). Разработке состава и технологии нового электролитного инфузионного раствора «Изосоль» посвящена работа Кузьминой Ю.А. Разработана технология гранул на основе экстракта цветков липы сердцевидной, таблеток из экстракта цветков гибискуса и таблеток с использованием экстракта из плодов шиповника (Палечкин А.В.). Изучению надлежащей практике хранения ЛС как основы мер обеспечения их качества и безопасности посвящена работа Музыкина М.А.

На базе Казанского государственного медицинского университета подготовлена докторская диссертация Камаевой С.С., в которой представлено теоретическое и экспериментальное обоснование создания противомикробных ЛП со спермицидной активностью (этоний, натрия сульфацил, хлоргексидина биглюконат, мирамистин, аэрозоль с димефосфоном для вагинального применения). Разработаны составы и технологии офтальмологической мази и геля с ципрофлоксацином (Ахметова Т.А.).

Разработан способ получения кремнийтитан-органического глицерогидрогеля, предложены составы фармацевтических композиций, подтверждена их безопасность, а также выраженное ранозаживляющее, транскутанное, антиоксидантное действие на модели экспериментального термического ожога II-III степени (Сорокин П.В., г. Екатеринбург). Оптимизации составов с применением математического моделирования и технологических процессов получения таблетированных ЛФ анаприлина, винпоцетина, дибазола, димедрола, папазола, каптоприла и др. методом прямого прессования посвящена работа Жуйковой Н.Н. (Екатеринбург). Разработана технология и нормы качества для мази антимикробного действия, полученной из травы посконника конопляного (Шевченко А.И., г. Краснодар). Сергеев Н.С. разработал малоотходную технологию ЛС (сироп, экстракты жидкий и сухой) из травы фиалки полевой (Краснодар).

Работа Глинкиной А.Е., выполненная на базе Первого МГМУ имени И.М.Сеченова, посвящена разработке составов и технологий инновационных липосомальных ЛФ с ситостерином гороха, автором выявлено их иммуномодулирующее действие [2]. В своей докторской диссертации, выполненной на базе БелГУ (Белгород), Жилякова Е.Т. представила методологию обоснования выбора состава глазных капель, вспомогательных веществ, с применением компьютерных информационных технологий разработана технология глазных капель таурина с витамином B_{12}, а также комбинированных глазных капель с таурином и карнозином с применением декстрана.

Денисовой С.В. разработан состав и технология лекарственного сбора адаптогенной направленности действия, содержащего траву тимьяна обыкновенного, листья шалфея лекарственного, траву пустырника пятилопастного, доказана протективная активность фитопрепарата и даны рекомендации по использованию сбора в санаторно-курортной практике в виде фитованн «Прима» (Владикавказ). Разработке состава и технологии фитокарандашей с целью применения в стоматологической практике посвящена работа Марвановой А.Н. (Уфа). Разработке технологии экстракта из листьев лопуха большого и мази на его основе посвящена работа Биндюк М.А., доказана противовоспалительная и антимикробная активность разработанных ЛФ (Барнаул).

Разработано комплексное гепатопротекторное средство растительного происхождения на основе суммарного экстрактивного комплекса из травы солянки, травы чистотела и цветков пижмы в виде густого экстракта и гранул (Теплякова Е.М., г. Томск). Разработана комплексная технология выделения БАВ из шрота яблок и получения ЛФ на их основе (раствор, гранулы в капсулах, мазь), доказана ранозаживляющая активность мази (Саламатов А.А., Волгоград). Диссертация Желонкина Н.Н. (Самара) посвящена разработке состава и технологии ЛС «Спирулина-Спрей» на основе биомассы сине-зеленой микроводоросли спирулины платенсис и настойки чистотела большого с антимикробным, противовоспалительным, ранозаживляющим действием для лечения заболеваний верхних дыхательных путей. Разработаны составы и технологии капсул и таблеток методом прямого прессования актопротекторного средства бемитил, ранее созданного только для военного ведомства (Ковшова Н.В., РУДН). Покровской Т.М. на базе КГМУ (Курск) разработан состав многокомпонентного анальгетика-спазмолитика «Канон» в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, содержащего ибупрофен, парацетамол, дротаверина гидрохлорид, кофеин и фенобарбитал. Выявлено референтное преимущество таблеток «Канон» в сравнении с таблетками «Пенталгин-ICN» по некоторым фармакологическим свойствам и доказана более низкая токсичность разработанного состава. Сизяков С.А. (НИИ фармакологии им. В.В. Закусова) разработал состав и технологию таблеток с пролонгированным высвобождением отечественного анксиолитика афобазола методом влажного гранулирования и прямого прессования.

2010 год. Изучено содержание 12 авторефератов диссертаций, защищенных в 2010 г. в РФ уже под шифром специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

На базе Первого МГМУ имени И.М. Сеченова выполнены многочисленные диссертационные исследования. Это докторская диссертация Краснюка И.И., посвященная поиску способов повышения биодоступности ЛС, в частности, путем создания твердых дисперсий эритромицина, левомицетина, синтомицина, амоксициллина тригидрата, протионамида, рифампицина, нозепама, бензонала, пармидина с ПВП 10000 методом растворения компонентов твердых дисперсий в общем растворителе с его последующим удалением [6]. Работа Беляева В.В., посвященная исследованию и разработке унифицированных методов валидации в производстве и контроле качества ЛС. Поиском способов повышения биодоступности таблетированных ЛС занималась также Швецова А.С. Блынской Е.В. проведено исследование по созданию инновационных ЛФ

направленного действия антибиотика из группы фторхинолонов гатифлоксацина, созданных на основе полимерных наночастиц с целью терапии трудно поддающихся лечению внутриклеточных инфекций на основе биодеградируемого материала. Разработке и исследованию вагинальных ЛФ с рекомбинантными белками теплового шока для стимуляции гуморальных реакций иммунитета, применяемых для лечения рака шейки матки, посвящена работа Ульянова А.М., также выполненная на базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

На базе Всероссийского научно-исследовательского института лекарственных и ароматических растений подготовлены 3 диссертационные работы, в которых авторы традиционно использовали в качестве объектов исследования сырье растительного происхождения. Это работа Александровой Т.В., посвященная созданию липосомной формы флаволигнана силикристина с целью повышения биодоступности индивидуального флаволигнана силикристина, выделенного из суммы флаволигнанов плодов расторопши пятнистой и обладающего антитоксической и гепатозащитной активностью. Разработке технологии получения и изучению состава липофильных метаболитов плодов Calendula officinalis и Echinaceae purpurea посвящена работа Демина М.С. Разработке инновационных трансдермальных ЛФ флаволигнанов посвящена работа Мориной Е.А., также выполненная на базе ВИЛАР (Москва)

На базе Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета подготовлены и защищены в 2010 г. диссертационные работы Петровой Ю.М. и Карбовской Ю.В. [3], посвященные изучению возможностей процедуры биовейвер для оценки биоэквивалентности воспроизведенных препаратов из группы ЛС, влияющих на сердечно-сосудистую систему: таблетки атенолола, индапамида, триметазидина, а также разработке составов пленочных покрытий таблеток и технологий их нанесения в псевдоожиженном слое для таблеток циклоферона, ранитидина гидрохлорида, таблеток с растительными экстрактами жимолости японской и таблеток с сухим экстрактом липы.

Работа Кабановой Т.В. (Казань) посвящена получению и исследованию новых полимерных носителей на основе интерполимерных комплексов с участием различных типов карбополов с целью создания систем целенаправленной доставки ЛС в кишечник (пероральные ЛФ с контролируемым высвобождением) на примере диклофенака натрия, теофиллина, ибупрофена.

Созданию и биофармацевтическому обоснованию термочувствительной липосомальной ЛФ цитостатика из группы антрациклиновых антибиотиков доксорубицина посвящена работа Тазиной Е.В., выполненная на базе НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей им. Н.Н. Блохина [16].

2011 год. Изучено содержание 27 авторефератов диссертаций, защищенных в 2011 г. в РФ под шифром специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Разработке состава, технологии и норм качества капсулированной формы анксиолитика афобазола, полученной на основе микрокапсул ЛС, обеспечивающих пролонгированный характер высвобождения, посвящена диссертация Полковниковой Ю.А., выполненная на базе Пятигорского медико-фармацевтического института (ранее ПятГФА). Работа Гавашелишвили Л.В. посвящена разработке состава и технологии лингвальных таблеток, содержащих густой экстракт хлорофиллипта и жидкий экстракт чабреца (г. Пятигорск). Гусовым Р.М. разработаны составы и технология офтальмологических капель и геля с антибиотиком азитромицином. Разработаны составы и технология гомеопатических ЛФ гамамелиса (Недобега Е.И.). На базе ПятГФА разработаны составы, технология мази и диадерматического пластыря для лечения воспалительных заболеваний кожи с экстрактом густым листьев эвкалипта (Теунова Е.А.). Разработан состав, технология и нормы качества наружных ЛФ для лечения атопического дерматита. Разработке технологии сухого и масляного экстрактов цветков бархатцев посвящена работа Малининой И.В. Также на базе ПятГФА разработана технология комбинированных и двухслойных суппозиториев с активными компонентами плодов облепихи крушиновидной и компонентами корней стальника полевого, предназначенных для лечения геморроя. В качестве экстрагента для извлечения липофильных компонентов из плодов облепихи крушиновидной методом репрессования автор использовал твердые суппозиторные основы (Гараничева О.В.).

На базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в 2011 г. Пятигорской Н.В. подготовлена докторская диссертация, в которой представлены методологические подходы к созданию современных фармацевтических предприятий. Наличие собственной инновационной фармацевтической промышленности является необходимым условием ее ускоренного развития и повышения уровня обеспеченности организации здравоохранения и граждан РФ эффективными, безопасными и качественными ЛП. Автором отмечено, что фармацевтический рынок не может эффективно функционировать без участия государства и его активной промышленной политики. Исследованию и разработке правил GMP для производства ЛС на основе растительного сырья

посвящена работа Ногаевой А.Т. Разработке технологии получения и исследованию химического состава твердых липофильных фракций из плодов растений семейства Сельдерейные (фенхель обыкновенный, кориандр посевной) посвящена работа Лядовой Е.В., выполненная на базе Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Автором впервые предложено купажирование для получения твердых липофильных фракций из плодов семейства Сельдерейные, разработан оптимальный состав купажа, а также предложено использование липофильных фракций в технологии мягких ЛФ.

На базе Башкирского государственного медицинского университета подготовлены и защищены 3 диссертационные работы. Федотовой А.А. разработаны составы и технология вагинальных гелей с сорбционной и иммуномодулирующей активностью, содержащих сорбент и оксиметилурацил. Гели предназначены для лечения бактериального вагиноза [17]. Разработан состав и технология приготовления комплексных средств для рентгенодиагностики и лечения заболеваний кишечника (Елова Е.В.). Мельниковым М.В. разработан состав и технология приготовления стабильных мазевых основ и мазей с высокомолекулярными и низкомолекулярными веществами (мазь бисульфамина, мазь диоксидина на эмульсионной основе, мазь с растительным экстрактом из четырех видов ЛРС).

На базе ВИЛАР (Москва) подготовлены три работы, при выполнении которых традиционно авторы использовали сырье растительного происхождения. Несомненно, лекарственные препараты растительного происхождения обладают определенными, всем известными преимуществами. Изучению состава метаболитов листьев березы повислой с целью создания на основе сухого экстракта из листьев, обогащенного проантоцианидинами и флавоноидами, твердой ЛФ в капсулах с применением влагоактивизированной грануляции (Раева А.А.). Разработке технологии и методов стандартизации ЛФ с экстрактом софоры желтоватой посвящена работа Кобелевой Е.В. Кабишевым К.Э. разработана технология, предложены методы стандартизации ЛС на основе тибетских прописей.

Возможность применения обработки ЛРС низкотемпературной плазмой в технологии таблетированных ЛФ раскрыта в работе Богмы М.В: на основе экспериментальных данных автором предложена технология таблетированной ЛФ, полученной методом прямого прессования без использования вспомогательных веществ, содержащей измельченные цветки бессмертника, листья мяты и корни одуванчика, обработанные низкотемпературной плазмой. Разработан также способ снижения микробной обсемененности ЛРС путем обработки его низкотемпературной плазмой (Санкт-Петербург). Разработана и проведена биофармацевтическая оценка ЛФ теноксикама, напроксена [22] противовоспалительного действия для наружного применения, а также ЛФ мелоксикама для наружного применения (Эль Али Фади Ахмад, Мустафин Р.А. Казань). На основе угля активированного разработаны ЛП комбинированных энтеросорбентов (Задин Р.Р., Пермь).

На базе СПХФА разработан ЛП диклофенака натрия на эмульсионно-гелевой основе (Смирнова Е.С.). Совершенствованию технологии культивирования штамма женьшеня, а также разработке технологии капель для приема внутрь и буккальных пленок на его основе посвящена работа Громовой О.Н. (Санкт-Петербург).

На базе ВолгГМУ Плетневой И.В. разработана технология мягких ЛФ, содержащих БАВ грязи озера Эльтон, а Покровской Ю.С. разработана технология получения субстанций (порошок и жидкий экстракт) и ЛФ (гранулы и мазь) на основе оболочек семян какао, установлена гепато- и нефропротекторная активность гранул, а также ранозаживляющая и противоожоговая активность мази.

Разработан состав и технология жидкой ЛФ для наружного применения антисеборейного действия на основе полифенольного ЛС растительного происхождения резвератрол (Полухина Т.С., Белгород). На базе РУДН разработан состав и технология капсульных масс, диспергируемых в полости рта таблеток, геля противоаллергического средства лоратадин (Агапова С.К.).

2012 год. Изучено содержание 14 авторефератов диссертаций, защищенных в 2012 г. в РФ под шифром специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Лобановой И.Ю. проведено углубленное комплексное изучение химического состава БАВ гидрофильной фракции листьев осины обыкновенной, заготовленной на территории Западной Сибири, а также предложена технология сухого экстракта методом многоступенчатого противоточного экстрагирования, доказана его антиоксидантная и противовоспалительная активность в условиях in vitro (Барнаул).

На базе Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Тарасовым В.В. разработана технология полимерных систем доставки препаратов нейротропного действия: синтезирован оригинальный тетрапептид и

доказана его анксиолитическая активность. Разработаны составы наночастиц с тетрапептидом и феназепамом, а также экспериментальная форма наночастиц с эритропоэтином на основе полибутилцианоакрилата. Применение наночастиц тетрапептида обеспечивает повышение анксиолической активности и пролонгирование действия вещества, а в случае с феназепамом снижает нежелательное миорелаксантное и седативное действие при сохранении выраженного анксиолитического эффекта. Ходжавой М.В. разработана технология, проведена стандартизация ЛП для лечения и профилактики туберкулеза: технология таблеток «Изодиб» с применением раздельной грануляции изониазида и дибазола, а также технология таблеток изониазида с пролонгированным высвобождением [18] с предварительной грануляцией, покрытых оболочкой из этилцеллюлозы (Москва).

На базе Казанского государственного медицинского университета Василькиным Д.А. получены полиморфные модификации ЛВ и изучены их биофармацевтические свойства: проведена оценка полиморфизма у субстанций сульфаниламида, линкомицина, рокситромицина, ципрофлоксацина, амброксола, парацетамола, пропранолола.

Михайловой Т.В. разработана новая липосомальная форма противомеланомной вакцины, содержащей лизат клеточных линий меланомы человека. Липосомальная форма вакцины в виде лиофилизата для приготовления раствора для инъекций обеспечивает сохранность антигенов, облегчает их доставку («РОНЦ им.Н.Н.Блохина» РАМН). Также на базе «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН и Первого МГМУ имени И.М.Сеченова Котовой Е.А. созданы стерически стабилизированные липосомальные ЛФ сарколизина и цифелина, повышающие их биодоступность и избирательность противоопухолевого действия.

Глижовой Т.Н. на базе ПятГФА (Пятигорск) разработан состав, проведены технологические исследования композитных многослойных ректальных суппозиториев с кислотой ацетилсалициловой и дипиридамолом, способных обеспечивать регулируемое высвобождение действующих веществ.

Сапожковой М.Б. разработан состав и технология геля для наружного применения «Экливин» с комбинацией винограда листьев сухого экстракта и гепарина, а также технология капсул «Экливин» с комбинацией винограда листьев сухого экстракта и кислоты аскорбиновой для применения в комплексной профилактике и терапии хронической венозной недостаточности (РУДН, Москва).

Симакиной А.А. проведено углубленное изучение элементного состава, сорбционных и влагопоглощающих свойств глины лечебной Ундоровской. Показана перспективность ее использования в технологии аппликационных ЛФ. На основе глины голубой Ундоровской разработаны составы и технология присыпки и пористых сорбционных пластин, обладающих антимикробной активностью (Томск). Абрамовой Я.И. разработан способ получения экстракта густого на основе желчегонного сбора №2, отличающийся повышенным извлечением БАВ из ЛРС по сравнению с настоем. Разработан состав и технология желчегонного сбора в форме таблеток с применением грануляции (Сибирский государственный медицинский университет).

При проведении исследований Зубковой Н.В. разработана методологическая база и технологические подходы к обеспечению вирусной безопасности препаратов иммуноглобулинов. Разработан и внедрен в производство препарат иммуноглобулина человека для внутривенного введения нового поколения, инактивированный сольвент-детергентным методом. Утверждена НД на «Имбиоглобулин». Сысуевым Б.Б. в объеме докторской диссертации проведены технологические и фармакологические исследования минерала бишофит в качестве перспективного источника для создания магнийсодержащих ЛС (ВолГМУ, Волгоград).

Огай М.А. в объеме докторской диссертации проведено экспериментально-теоретическое обоснование состава и технологии оригинальных ЛФ (ТДТС с таурином, суббукальный липосомальный гель с инсулином, фитогели с ранозаживляющей активностью), предназначенных для комплексного лечения сахарного диабета и его осложнений при метаболическом синдроме.

Абизов Е.А. в объеме докторской диссертации представил биологическое и химико-технологическое обоснование лекарственно-пищевой ценности видов рода лох (Elaegnus L.), интродуцированных в европейской части России. Изучен фитохимический состав 7 видов рода Elaegnus L. Показана перспективность применения изученного сырья в качестве источника ЛС (Первый МГМУ им. И.М.Сеченова). Таким образом, проанализированы авторефераты 273 кандидатских и 28 докторских диссертаций, защищенных в период с 2006 г. по 2020 гг. под шифрами специальностей 15.00.01 (авторефераты диссертаций по фармацевтической технологии) и 14.04.01. Из них в 29% случаев авторами явились мужчины. Наиболее продуктивными по количеству защищенных диссертаций оказались 2009 и 2013 гг. не только по общему количеству

защищенных диссертаций, но и по количеству защищенных докторских диссертаций (6 и 4 диссертации соответственно).

На основании анализа полученных результатов образовательные организации высшего образования, НИИ, в которых работы были запланированы и выполнены с последующей защитой в период с 2006 по 2020 годы, с наибольшим количеством защищенных научно-исследовательских работ (НИР) распределены следующим образом: 45 НИР подготовлено на базе ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 41 НИР подготовлена на базе Пятигорского медико-фармацевтического института-филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ранее ПятГФА); 38 НИР подготовлено на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 30 НИР подготовлено на базе ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 19 НИР на базе ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР);

Всего было определено 46 организаций, в которых были запланированы и выполнены с последующей защитой кандидатские и докторские диссертации в период с 2006 по 2020 г., в том числе в Смоленском государственном медицинском университете.

Из 28 проанализированных авторефератов докторских диссертаций, защищенных в период с 2006 по 2020 г., было определено, что 5 диссертаций запланированы и выполнены на базе Пятигорского медико-фармацевтического института-филиала Волгоградского государственного медицинского университета (ранее ПятГФА), по 4 докторских диссертаций были подготовлены на базе Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета и на базе Пермской государственной фармацевтической академии, 3 докторские диссертации выполнены на базе «Первого МГМУ имени И.М. Сеченова», по 2 докторские диссертации выполнены на базе ВИЛАР и РУДН и по 1 диссертационному исследованию на базе Курского, Смоленского [8, 9], Волгоградского, Саратовского, Казанского, Уральского государственного медицинского университета, научно-исследовательского института фармакологии им. В.В. Закусова и АО «Акрихин».

Из 301 научной диссертационной работы, защищенной в период с 2006 по 2020 г. под шифром 15.00.01 (НИР по фармацевтической технологии) и шифром 14.04.01 в 44,34% случаев в качестве объектов исследования авторы использовали в качестве активных фармацевтических ингредиентов субстанции синтетического или полусинтетического происхождения, в 37,21% случаев использовано лекарственное сырье растительного происхождения, в 2,99% случаев в качестве объектов авторы использовали сырье животного происхождения, в 2,35% случаев объекты минерального происхождения. При этом в некоторых случаях (2,68%) в процессе разработки технологии провизоры-технологи комбинировали сырье растительного происхождения одновременно с субстанцией синтетического или полусинтетического происхождения. В 10% случаев были представлены биотехнологические НИР, посвященные созданию препаратов интерферонов, вакцин, сывороток, пробиотиков, препаратов на основе культуры клеток изолированных тканей. 2 работы были посвящены вопросам обращения с опасными отходами и хранению ЛС. Из 301 работы 10,3% диссертационных исследований были посвящены созданию инновационных систем доставки ЛП (липосомы, полимерные наночастицы, трансдермальные терапевтические системы). Проведенный анализ, несомненно, указывает на высокий научный потенциал отечественных разработок в области технологии создания ЛС.

Заключение

Министерство промышленности и торговли РФ подготовило проект постановления Правительства РФ о внесении изменений в государственную программу РФ «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности». Согласно проекту документа до 2024 г. до 35,6% должна быть увеличена доля ЛС отечественного производства в общем объеме потребления (в денежном выражении) и до 30% доля медицинских изделий отечественного производства. Экспорт ЛС и медицинских изделий к 2024 г. должен достичь не менее 180 млрд. руб., а доля организаций, осуществляющих технологические инновации в фармацевтической и медицинской отрасли в общем количестве производителей, должна достичь 56%. Доля стратегически значимых ЛС, производство которых осуществляется по полному производственному циклу на территории РФ, к 2024 г. должна быть не менее 89%.

Высокий научный потенциал отечественных научных разработок в области фармацевтической технологии может обеспечить эффективную реализацию на практике государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности».

Литература (references)

1. Гудков Т.А., Краснюк И.И., Полтавец Ю.И. и др. Разработка новой ЛФ препарата тимодепрессин «Раствор для интраназального применения в форме спрея» // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2005. – Вып. 60. – С.203. [Gudkov T.A., Krasnuk I.I., Poltavec U.I. i dr. *Razrabotka, issledovanie i marketing novoi farmacevticheskoi produkcii: sb. nauch. tr.* Working out, research and marketing of new pharmaceutical production: col. of proc. – Pyatigorsk, 2005. – Rel. 60. – P. 203. (in Russian)]
2. Глинкина А.Е., Краснюк И.И., Зайчикова С.Г. Выделение ингибиторов трипсина в семенах бобовых // Человек и лекарство: тезисы докладов XVII Росс. нац. конгресса. – Москва, 2009. – С. 639. [Glinkina A.E., Krasnuk I.I., Zaichicova S.G. *Chelovek i lekarstvo: tezisj dokladov XVII Ross. nac.kongressa.* The person and a medicine: theses of reports XVII Ross. nat. congress. – Moscow, 2009. – P. 639. (in Russian)]
3. Карбовская Ю.В., Флисюк Е.В., Саканян Е.И. и др. Сравнительный анализ аппаратуры для нанесения пленочных покрытий на таблетки // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. - Пятигорск, 2006. – Вып. 61. – С.227-228. [Karbovskaj U.V. Flisuk E. V., Sakanijan E.I. i dr. *Razrabotka, issledovanie i marketing novoy farmacevticheskoi produkcii: sb. nauch. tr.* Working out, research and marketing of new pharmaceutical production: col. of proc. - Pyatigorsk, 2006. – Rel. 61. – P. 227-228. (in Russian)]
4. Каухова И.Е. Теоретические и экспериментальные основы разработки эффективных ресурсосберегающих технологий лекарственных средств растительного происхождения: Автореф. дис. …докт. фарм. наук.- СПбГМУ, 2007. – 48 с. [Kauhova I.E. *Teoreticheskie i eksperimental'nye osnovy razrabotki effektivnyh resursosberegauchih technologij lekarstvennyh sredstv rastitelnogo proishogjdenija (doctoral dis.).* Theoretical and experimental bases of working out effective ресурсосберегающих technologies of medical products of a phytogenesis (Doctoral Tesis). – SPbSMU, 2007. – 48 p. (in Russian)]
5. Кимадзе М.И. Новые аспекты использования продуктов переработки промысловых гидробионтов в фармации // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. - Пятигорск, 2004. – Вып. 59. – С. 88. [Kimadze M.I. *Razrabotka, issledovanie i marketing novoy farmacevticheskoi produkcii: sb. nauch. tr.* Working out, research and marketing of new pharmaceutical production: col. of proc. - Pyatigorsk, 2004. – Rel. P.59. – 88 p. (in Russian)]
6. Краснюк И.И. (мл.), Попков В.А., Решетняк В.Ю и др. Твердые дисперсии с полиэтиленгликолями в фармации // Фармация. – 2005. – №3. – С. 39-42. [Krasnuk I.I. (ml), Popkov V.A., Rechetnjak V.U. [i dr.] *Farmacija.* Pharmacy. – 2005. – N3. – P. 39-42. (in Russian)]
7. Ланцова А.В., Оборотова Н.А., Перетолчина Н.Н. Сравнительное изучение противоопухолевой активности липосомальных ЛФ препаратов производных нитрозоалкилмочевины // Сибирский онкологический журнал. – 2005. – №2. – С. 25-29. [Lancova A.V., Oborotova N. A., Peretolchina N.N. *Sibirscij onkologicheskij zhurnal.* Siberian oncological journal. – 2005. – N2. – P. 25-29. (in Russian)]
8. Лосенкова С.О. Трансдермальные терапевтические системы (обзор) // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. − Т.71, №6. – С.54-57. [Losenkova S.O. *Jeksperimentalnaja i klinicheskaja farmakologija*. Experimental and clinical pharmacology. – 2008. – T.71, N6. – P. 54-57. (in Russian)]
9. Лосенкова С.О., Степанова Э.Ф., Новиков В.Е. Биофармацевтические исследования матричных трансдермальных композиций с мексидолом // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – №1. – С.117-122. [Losenkova S.O., Stepanova E.F., Novicov V.E. *Kurskij nauchno-practicheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e».* Kursk scientifically-practical bulletin «the Person and its health». – 2010. – N1. – P. 117-122. (in Russian)]
10. Морозов Ю.А. Конструирование и биофармацевтические исследования трансдермального пластыря гиполипидемического действия с дипромонием // Фундаментальные исследования. – 2006. – №10. – С. 88-90. [Morozov U.A. *Fundamental'nye issledovanija.* Basic researches. – 2006. – N10. – P. 88-90. (in Russian)]
11. Поклад С.В., Пантюхина Е.В., Андреева И.Н. Получение косметических и медицинских карандашей и исследование их антимикробной и ранозаживляющей активности // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2004. – Вып. 59. – С. 115. [Poklad S.V., Pantuchina E.V., Andreeva I.N. *Razrabotka, issledovanie i marketing novoi farmacevticheskoi produkcii: sb. nauch. tr.* Working out, research and marketing of new pharmaceutical production: col. of proc. – Pyatigorsk, 2004. – Rel. 59. – P.115. (in Russian)]

12. «Путь в профессию» / Медицинская газета №27 – 8.7.2020. [Put' v professiu / *Medicinscaja gazeta*. «A way to a trade» / the Medical newspaper N27 – 8.7.2020. (in Russian)]
13. Распопов Е.И., Шевченко А.М. Физико-химические аспекты получения шипучих солевых комплексов минеральных вод // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2004. – Вып. 59. – С. 116. [Raspopov E.I., Chevchenco A.M. *Razrabotka, issledovanie i marketing novoi farmacevticheskoi produkcii: sb. nauch. tr.* Working out, research and marketing of new pharmaceutical production: col. of proc. − Pyatigorsk, 2004. – Rel. 59. – P. 116. (in Russian)]
14. Сепп В.В., Степанова Э.Ф., Тюренков И.Н. Технологические и биофармацевтические исследования аппликационной лекарственной формы с контролируемым высвобождением лекарственных веществ на модели фенибута, мефебута и цитрокарда // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2004. – Вып. 59. – С. 122. [Sepp V.V., Stepanova E.F. *Razrabotka, issledovanie i marketing novoi farmacevticheskoi produkcii: sb. nauch. tr.* Working out, research and marketing of new pharmaceutical production: col. of proc. - Pyatigorsk, 2004. – Rel. 59. – P.122. (in Russian)]
15. Смирнова З.С., Кубасова И.Ю., Макарова О.А. и др. Доклиническое изучение эффективности липосомальной ЛФ фотосенса для фотодинамической терапии // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – Т.2, №4. – С. 40-44. [Smirnova Z.S., Kubasova I.U., Makarova O.A. i dr. *Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal.* The Russian biotherapeutic journal. – 2003. – T.2, N4. – P.40-44. (in Russian)]
16. Тазина Е.В., Оборотова Н.А. Селективная доставка препаратов в опухоль с помощью термочувствительных липосом и локальной гипертермии // Российский биотерапевтический журнал. – 2008. – №3(7). – С.4-12. [Tazina E.V., Oborotova N.A. *Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal.* The Russian biotherapeutic journal. – 2008. – N3(7). – P. 4-12. (in Russian)]
17. Федотова А.А., Аюпова Г.В., Лиходед В.А. и др. Изучение микробиологической чистоты композиции энтеросгеля для вагинального применения // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2008. – Вып. 63. – С. 509-510. [Fedotova A.A., Aupova G.V., Lichoded V.A. *Razrabotka, issledovanie i marketing novoi farmacevticheskoi produkcii: sb. nauch. tr.* Working out, research and marketing of new pharmaceutical production: col. of proc. – Pyatigorsk, 2008. – Rel. 63. – P. 509-510. (in Russian)]
18. Ходжава М.В., Демина Н.Б., Кеменова В.А. Разработка состава и технологии получения таблеток изониазида с пролонгированным высвобождением // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2010. – Вып. 65. – С.326-328. [Chodzhava M.V., Demina N.B., Kemenova V.A. *Razrabotka, issledovanie i marketing novoi farmacevticheskoi produkcii: sb. nauch. tr.* Working out, research and marketing of new pharmaceutical production: col. of proc. – Pyatigorsk, 2010. – Rel. 65. – P. 326-328. (in Russian)]
19. Царахова Л.Н. Использование травы зверобоя продырявленного – как перспективного сырьевого объекта для получения эффективных космецевтических средств // Научное обозрение. – 2007. – №2. – С.47-49. [Carachova L.N. *Nauchnoe obozrenie*. Scientific review – 2007. – N2. – P. 47-49. (in Russian)]
20. Чахирова А.А., Охрименко О.С., Ковтун Е.В. Изучение микроэлементного состава плодов рябины обыкновенной, травы душицы обыкновенной, плодов софоры японской // Научное обозрение. – 2006. – №2. – С. 34-36. [Chachirova A.A., Ochrimenko O.S., Kovtun E.V. *Nauchnoe obozrenie*. Scientific review – 2006. – N2. – P. 34-36. (in Russian)]
21. Шиков А.Н., Макаров В.Г., Рыженков В.Е. Растительные масла и масляные экстракты: Технология, стандартизация, свойства. М.: Издательский дом «Русский врач». – 2004. – 264 с. [Chikov A.N., Makarov V.G., Ryzhenkov V.E. *Moskva: Izdatel'skij dom «Russkij vrach».* Publishing house «Russian doctor». – 2004. – 264 p. (in Russian)]
22. Эль Али Ф.А., Насыбуллина Н.М., Салахов И.А. Контроль качества лекарственной формы напроксена наружного применения // Фармация. – 2009. – №3. – С.20-23. [El' Ali F.A., Nasybullina N.M., Salachov I.A. *Zhurnal «Farmacija».* Pharmacy. – 2009. – N3. – P.20-23 (in Russian)].
23. http: www// disserCat.com/.

Информация об авторах

Лосенкова Светлана Олеговна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: losenkova-so@mail.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.322:582.688.3(075.9) 14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.23

РЕСУРСНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И МИНЕРАЛЬНЫЙ СОСТАВ *PYROLA ASARIFOLIA* ПРИБАЙКАЛЬСКОГО РЕГИОНА

© Привалова Е.Г.[1], Чебыкин Е.П.[2, 3]

[1]*Иркутский государственный медицинский университет, Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1*

[2]*Лимнологический институт СО РАН, Россия, 664033, Иркутск, ул.Улан-Баторская, 3*

[3]*Институт земной коры СО РАН, Россия, 664033, Иркутск, ул. Лермонтова, 128*

Резюме

Цель. Изучение ресурсных запасов и установление элементного состава надземных органов *Pyrola asarifolia* (*Pyrolaceae*), произрастающей на территории Прибайкалья.

Методика. Объект исследования **–** надземная часть *Pyrola asarifolia* (*Pyrolaceae*), собранная в период окончания цветения – начала плодоношения в Иркутской области в 2018-2019 гг**.** Урожайность и эксплуатационный запас изучили методом учетных площадок. Данные о макро- и микроэлементом составе устанавливали методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICP-MS масс-спектрометр Agilent 7500 ce).

Результаты. Урожайность сырья Pyrola asarifolia составила от 139,6±10,55 г/м^2. В надземных органах накапливается 72 химических элемента. Из группы макроэлементов преобладающими оказались K, Ca, Cl, Mg, P, S; из группы микро-и ультрамикроэлементов – Si, Al, Fe, Ba, Mn; среди эссенциальных – Fe, Mn, Zn, Cu.

Заключение. Сделан вывод, что *Pyrola asarifolia* имеет достаточный ресурсный потенциал и является источником важных минеральных компонентов. Изучение *Pyrola asarifolia* продолжается.

Ключевые слова: Pyrola asarifolia, ресурсные исследования, урожайность сырья, химические элементы

RESOURCE CHARACTERISTICS AND MINERAL COMPOSITION OF *PYROLA ASARIFOLIA* IN THE BAIKAL REGION

Privalova E.G.[1], Chebykin E.P.[2,3]

[1]*Irkutsk state medical University, 1 Krasnogo vosstanija St., Irkutsk, 664003, Russia*

[2]*Limnological Institute, SB RAS, 3 Ulan-batorskaja St., Irkutsk, 664033, Russia*

[3]*Institute of the Earth's Crust, SB RAS, 128 Lermontova St., Irkutsk, 664033, Russia*

Abstract

Objective. To study resource reserves and determine the elemental composition of aboveground organs of *Pyrola asarifolia (Pyrolaceae*), which grows in the territory of the Baikal region.

Methods. The object of research is the aboveground part of *Pyrola asarifolia* (*Pyrolaceae*) collected during the end of flowering and beginning of fruiting in the Irkutsk region in 2018-2019. The yield and operational reserve were studied using the method of accounting platforms. Data on the macro-and microelement composition were established by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS Agilent 7500 ce mass spectrometer).

Results. The yield of raw materials of Pyrola asarifolia was 139,6±10,55 g/m^2. 72 chemical elements accumulate in aboveground organs. From the group of macronutrients, K, Ca, Cl, Mg, P, S were predominant; from the group of micro-and ultramicroelements – Si, Al, Fe, Ba, Mn; among the essential elements – Fe, Mn, Zn, Si.

Conclusion. It is concluded that *Pyrola asarifolia* has sufficient resource potential and is a source of important mineral components. The study of *Pyrola asarifolia* continues.

Keywords: Pyrola asarifolia, resource research, yield of raw materials, chemical elements

Методика

Объект исследования – надземная часть Pyrola asarifolia (Pyrolaceae). Изучение ресурсного потенциала проводили в 2018-2019 гг. на территории Иркутской области в типичных местообитаниях г. мясокрасной. Были обследованы заросли на землях муниципальных образований Иркутского района. Заготовку производили в период окончания цветения – начала плодоношения – с 27 июля по 5 августа.

Использовали метод определения запасов на конкретных зарослях. Определение урожайности проводили методом учетных площадок. Сырье, исключая поврежденные и ювенильные листья, собирали вручную, определяли свежую и высушенную фитомассу [5]. Величину эксплуатационного запаса и возможного объема заготовок рассчитывали в пересчете на воздушно-сухое сырье. Для расчетов принимали 5- летний период восстановления зарослей [3, 5].

Определение элементного состава. Для исследования использовали модифицированную методику масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС) на квадрупольном масс-спектрометре Agilent 7500 ce [6].

Листья г. мясокрасной, измельчали до размера частиц 0,5-1,0 мм. Подготовку образцов проводили метод мокрого озоления азотной кислотой и перекисью водорода в полипропиленовых пробирка. Для этого к образцам сырья массой 30 мг добавляли 0,75 мл 72%-ной HNO_3 (очищенной дважды методом суббойлинговой перегонки). Далее проводили озоление в ультразвуковой термостатируемой ванне при температуре 80-100°С в течение 30 мин. По прошествии времени к образцам прибавляли по 0,3 мл 30%-ной перекиси водорода и выдерживали в ультразвуковой ванне при тех же условиях. После озоления в пробирки приливали воду очищенную до объема 15 мл и выдерживали в ультразвуковой термостатируемой ванне при тех же условиях. Перед взвешиванием пробирок с содержимым их выдерживали при комнатной температуре 12 ч. При этом концентрация азотной кислоты в растворах составила 2%, коэффициент разбавления ($К_{разб}$) = 500. Полученные растворы центрифугировали в течение 10 мин. на центрифуге MiniSpin (Германия) при числе оборотов 13400 об/мин. Далее надосадочную жидкость в количестве 1,8 мл весовым способом переносили в другие центрифужные пробирки. Концентрация In в измеряемых растворах составила 30 ppb (In=1283 ppb, стандартный раствор In=989 ppm фирмы Fluka Analytic, Швейцария). Аналогично поступали при приготовлении холостых проб. Взвешиванию проводили на аналитических весах марки Mettler Toledo AG104 (погрешность взвешивания ± 0,0003 г). Полученные растворы анализировали на квадрупольном масс-спектрометре Agilent 7500 ce.

Пробы вводили с помощью концентрического кварцевого распылителя, скорость подачи – 400 мкл/мин в режиме самораспыления (полипропиленовая распылительная камера, кварцевая горелка с системой Shield Torch). Калибровка масс-спектрометра: производилась с использованием многоэлементных стандартных растворов ICP-MS-68A-A и ICP-MS-68A-B (HIGH-PURITY STANDARDS, Charleston, USA), образца байкальской бутылированной воды (для Na, Mg, Si, S, Cl, K, Ca) [10], а также растворов катионов (Na, Mg, K, Ca, Fe, Hg) и анионов (Si, P, S, Cl, Br, I), приготовленных смешением одноэлементных ИСП-МС стандартных растворов компании Inorganic Ventures (США) [6, 9].

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе обследования получена эколого-ценотическая характеристика грушанки мясокрасной. Районы, где встречается г. мясокрасная, были условно поделены на группы, отличающиеся по степени увлажненности от 1-3, где 1 – наименьшая степень увлажнения. В частности, в Иркутской области г. мясокрасная встречается в травянисто-кустарничковом покрове лиственичников с подлеском в том числе на склонах выше лесов и в понижении (зона А – степень увлажнения 1); в сосняках бруснично-разнотравных где чаще отмечена в верхних частях южных склонов, а также в сосняках зеленомошных с брусничником (зона Б – степень увлажнения 2); в подлеске приручейниковой группы сосновых лесов (зона В – степень увлажнения 3). В целом, отмечается, что в Иркутском районе данный вид– типичный мезофит, часто приуроченный к соснякам. Запасы сырья определяли для зарослей, которые могут быть определены как промысловые и доступные для заготовки. В табл. 1 представлены результаты.

Таблица 1. Запасы сырья грушанки мясокрасной в некоторых районах Иркутской области

№ п/п	Место произрастания/ экологическая характеристика/ площадь обследуемой заросли, га	Урожайность, г/м^2, M±m (погрешность обнаружения, %)	Эксплуатационный запас, кг	Возможный объем заготовок, кг
1	Заимка Поливаниха (Ушаковское муниципальное образование)/А/12,6	176,088±14,13 (±8,02)	3 736,12	622,69
2	деревня Новогорудинино (Марковское муниципальное образование)/Б/3,58	143,48±13,64 (±9,51%)	831,48	138,58
3	Деревня Галки (Оёкское муниципальное образование)/В/1,01	139,6±10,55 (±7,58%)	238,9	39,82

В результате исследований элементного состава листьев г. мясокрасной обнаружено не менее 72 веществ. Содержание макро-, микро- и ультрамикроэлементов в пересчёте на сухую биомассу листьев представлено в табл. 2.

Группы макроэлементов, а также микро- и ультрамикроэлементов, содержанием более 0,1 мкг/г, представлены в следующих убывающих рядах по значимости [2, 4] (табл. 3):

Таблица 2. Содержание химических элементов в листьях грушанки мясокрасной, мкг/г

№	Элемент	Предел обнаружения	Содержание	№	Элемент	Предел обнаружения	Содержание
1	Ca	30	11300	37	Mn	0,003	87
2	Cl	200	3300	38	Mo	0,005	87
3	K	0,8	12500	39	Na	0,6	61
4	Mg	0,2	2900	40	Nb	0,001	0,013
5	P	20	2500	41	Nd	0,0005	0,087
6	S	300	2500	42	Ni	0,02	2,9
7	Ag	0,0007	0,02	43	Os	0,004	<0,004
8	Al	1	250	44	Pb	0,003	0,37
9	As	0,01	0,056	45	Pd	0,001	0,0013
10	Au	0,0002	0,008	46	Pr	0,00004	0,025
11	B	0,08	17,1	47	Pt	0,0007	0,0007
12	Ba	0,005	113	48	Rb	0,0008	17,9
13	Be	0,0003	0,022	49	Re	0,0005	<0,0005
14	Bi	0,0006	0,035	50	Rh	0,0003	0,003
15	Br	0,4	13	51	Ru	0,0005	<0,0005
16	Cd	0,0006	0,011	52	Sb	0,0006	0,018
17	Ce	0,0002	0,19	53	Sc	0,003	0,56
18	Co	0,0004	0,128	54	Se	0,04	0,11
19	Cr	0,01	0,56	55	Si	20	270
20	Cs	0,0002	0,044	56	Sm	0,0008	0,018
21	Cu	0,2	5,8	57	Sn	0,003	0,05
22	Dy	0,0003	0,014	58	Sr	0,005	71
23	Er	0,0003	0,007	59	Ta	0,0001	0,0012
24	Eu	0,0004	0,017	60	Tb	0,00005	0,0025
25	Fe	0,3	121	61	Te	0,003	0,007
26	Ga	0,0005	0,043	62	Th	0,0004	0,017
27	Gd	0,0003	0,021	63	Ti	0,06	5,1
28	Ge	0,0008	0,019	64	Tl	0,0008	0,0044
29	Hf	0,0002	29	65	Tm	0,0001	0,0011
30	Hg	0,0005	30	66	U	0,0001	0,011
31	Ho	0,00003	31	67	V	0,007	0,31
32	I	0,2	32	68	W	0,0008	0,01
33	Ir	0,0002	33	69	Y	0,0002	0,116
34	La	0,0004	34	70	Yb	0,0002	0,0055
35	Li	0,01	35	71	Zn	0,04	24
36	Lu	0,00005	36	72	Zr	0,0006	0,139

Таблица 3. Сравнительное содержание химических элементов

Группы сравнения	Элементы
Макроэлементы	K>Ca>Cl>Mg>P=S
Микро- и ультрамикроэлементы	Si>Al>Fe>Ba>Mn>Sr>Na>Zn>Rb>B>Br>Cu>Ti> Ni>Sc>Pb>V>Ce>La>Co> Y
Эссенциальные и условно-эссенциальные элементы	Si>Fe>Mn>Zn>B>Br>Cu>V>Co
Эссенциальные для иммунной системы	Fe>Mn>Zn>Cu>Co
При недостатке которых развиваются почечные патологии у детей	Fe>Zn>Mg>Cu

Примечание: учтено содержание элементов при относительной ошибке определения не более 5%

Из данных, приведенных в табл. 2, видно, что в листьях г. мясокрасной содержатся основные макроэлементы – №№ 1-6 (Ca, Cl, K, Mg, P и S), превалирующим из которых является K (12500 мкг/г). Список из 21 микро- и ультрамикроэлементов по содержанию возглавляет Si (270 мкг/г), который входит в группу эссенциальных биоэлементов.

Содержание токсичных элементов (As, Cd, Hg, Pb) не превышало предельно-допустимых концентраций для лекарственного растительного сырья [8].

Выводы

1. Грушанка мясокрасная является мезофитом, встречается в сосняках смешанного типа. Установлено, что урожайность сырья г. мяскрасной, произрастающей на территории Иркутской области, составляет от 139,6±10,55 г/м^2. Проанализированные образцы грушанки мясокрасной накапливают не менее 72 химических элементов; в значительных количествах обнаружены макроэлементы, превалирующими среди них являются K, Ca, Cl, Mg, а также P и S, содержащиеся в равных количествах.
2. Выявлено наличие не менее 21 микро- и ультрамикроэлемента, среди которых доминируют Si, Al, Fe, Ba и Mn. Установлено, что в грушанки мясокрасной содержатся эссенциальные химические элементы – Fe, Mn, Zn, Cu, которые полезны для поддержания нормального состояния иммунной и мочеполовой системы.
3. Содержания тяжелых металлов в грушанки мясокрасной не превышает предельно-допустимых концентраций и соответствуют гигиеническим требованиям безопасности к растительному сырью.

Литература (references)

1. Бобров Ю.А. Краткая история описания видов подсемейства грушанковые флоры России // Вестник Вятского государственного университета. – 2006. – №15. – С. 107-110 [Bobrov Ju.A. *Vestnik Vjatskogo gosudarstvennogo universiteta*. Bulletin of Vyatka state University. – 2006. – N15. – P. 107-110. (in Russian)]
2. Захарова И.Н., Скоробогатова Е.В., Обыночная Е.Г., Коровина Н.А. Дефицит витаминов и микроэлементов у детей и их коррекция // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2007. – №3. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/defitsit-vitaminov-i-mikroelementov-u-detey-i-ih-korrektsiya (дата обращения: 16.03.2020) [Zaharova I.N., Skorobogatova E.V., Obynochnaja E.G., Korovina N.A. *Pediatrija. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. Pediatrics. Speransky magazine. – 2007 – N3. (in Russian)]
3. Крылова И.Л. О некоторых терминологических и методических вопросах лекарственного ресурсоведения // Растительные ресурсы. – 1988. – Т.24, вып.1. – С. 124-129 [Krylova I.L. *Rastitel'nye resursy*. Plant resources. – 1988. – V.24(1). – P.124-129. (in Russian)]
4. Кузнецова Е.Г., Шиляев Р.Р., Фадеева О.Ю. Биологическая роль эссенциальных макро- и микроэлементов и нарушения их гомеостаза при пиелонефрите у детей // Педиатрическая фармакология. – 2007. – №2. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskaya-rol-essentsialnyh-makroi-mikroelementov-i-narusheniya-ih-g0me0staza-pri-pielonefrite-u-detey (дата обращения: 16.03.2020) [Kuznecova E.G., Shiljaev R.R., Fadeeva OJu. *Pediatricheskaja farmakologija.* Pediatric pharmacology. – 2007. – N2. (in Russian)]
5. Методика определения запасов лекарственных растений. - М.: Государственный комитет СССР по лесному хозяйству, 1986. – 51 с. [*Metodika opredelenija zapasov lekarstvennyh rastenij.* Methods for

determining stocks of medicinal plants. M: State Committee of the USSR on forestry, 1986. – 51 p. (in Russian)]
6. Мурашкина И.А., Мирович В.М., Гордеева В.В. и др. Элементный состав надземных органов рододендрона золотистого (*Rhododendron aureum* Georgi.) флоры Восточного Саяна // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия, Биология. Фармация. – 2019. – №4. – С. 53-59. [Murashkina I.A., Mirovich V.M., Gordeeva V.V. i dr. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Himija, Biologija. Farmacija.* Bulletin of the Voronezh state University. Series: Chemistry, Biology. Pharmacy. – 2019. – N4. – P. 53-59. (in Russian)]
7. Растительные ресурсы России: дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т.2. – СПб – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2009. – 513 с. [*Rastitel'nye resursy Rossii: dikorastushhie cvetkovye rastenija, ih komponentnyj sostav i biologicheskaja aktivnost'*. Plant resources of Russia: wild-growing flowering plants, their component composition and biological activity. – V.2. – SPb-M.: Partnership of scientific publications CMK, 2009. – 513 p. (in Russian)]
8. СанПиН 2.3.2.1078-01. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. URL: http://docs.cntd.ru/document/901806306 (дата обращения 20.03.2020) [*SanPiN 2.3.2.1078-01. Gigienicheskie trebovanija bezopasnosti i pishhevoj cennosti pishhevyh produktov.* SanRR 2.3.2.1078-01. Hygienic requirements for food safety and nutritional value. (in Russian)]
9. Aries S. A Routine Method for Oxide and Hydroxide Interference Corrections in ICP-MS Chemical Analysis of Environmental and Geological Samples // Geostandard. Newslett. – 2000. – V.24, N1. – P. 19-31.
10. Suturin A.N., Paradina L.F., Epov V.N. et al. Preparation and assessment of a candidate reference sample of Lake Baikal deep water // Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy. – 2003. – V.58, N2. – P. 277-288.
11. The Plant List. 2013. Version 1.1. Published on the Internet. 23.03.2020. URL:http://http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/tro-26800017.
12. Yao, X.H., Zhang, D.Y., Zu, Y.G. et al. Free radical scavenging capability, antioxidant activity and chemical constituents of *Pyrola incarnate* Fisch. Leaves // Industrial crops and products. – 2013. – V.49. – P. 247-255. https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2013.04.058

Информация об авторах

Привалова Елена Геннадьевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. E-mail: eleprivalova@yandex.ru

Чебыкин Евгений Павлович – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, ФГБУН Лимнологический институт СО РАН, ФГБУН Институт земной коры СО РАН. E-mail: cheb@lin.irk.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.322+574.24 14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.24

ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ НАКОПЛЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ ТРАВОЙ ГОРЦА ПТИЧЬЕГО, ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ В РАЗЛИЧНЫХ УРБО- И АГРОБИОЦЕНОЗАХ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

© Дьякова Н.А.

Воронежский государственный университет, Россия, 394006, Воронеж, Университетская площадь, 1

Резюме

Цель. Изучить особенности накопления флавоноидов в траве горца птичьего, собранной в агро- и урбобиогеоценозах Воронежской области.

Методика. В рамках проведения исследования в 51 образце травы горца птичьего определено содержание флавоноидов в пересчете на авикулярин.

Результаты. Все образцы удовлетворяют имеющимся требованиям нормативной документации данному показателю.

Заключение. Выявлено, что в траве горца птичьего, собранной на контрольных (заповедных) территориях, содержание флавоноидов в среднем в 3-3,2 раза больше нижнего числового значения, приведенного в фармакопейной статье. В сырье, произрастающем в агробиогеоценозах, содержание флавоноидов в 1,9-3,3 раза превышает установленный нормативной документацией числовой показатель. Сырье горца птичьего, произрастающее в ряде урбобиогеоценозах Воронежской области, также отличается значительным содержанием флавоноидов в пересчете на авикулярин, в 3,3-4,2 раза превышающим минимальное допустимое содержание, а также превышает содержание флавоноидов в образцах контрольных заповедных зон. Объяснить данный факт можно тем, что ключевой фермент синтеза флавоноидов – фенилаланинаммиаклиаза имеет ярко выраженную стресс-индуцибельность. Также выявлено, что антропогенное воздействие, характеризующееся значительным выбросом в окружающую среду разных токсических веществ, не всегда сопровождается индукцией синтеза флавоноидов в растительном организме, а в ряде случаев вызывает подавление их синтеза.

Ключевые слова: Воронежская область, горец птичий, флавоноиды, авикулярин

STUDY OF THE PECULIARITIES OF FLAVONOID ACCUMULATION WITH AVIAN MOUNTAIN GRASS GROWING IN VARIOUS URBO- AND AGROBIOCENOSES OF THE VORONEZH REGION

Dyakova N.A.

Voronezh State University, Russia, 394006, Voronezh, University Square, 1

Abstract

Objective. The purpose of the study is to analyze the accumulation of flavonoids in avian mountain grass collected in different agricultural and urbobiogeocenoses of the Voronezh region from the point of view of anthropogenic impact.

Methods. As part of the study, in 51 samples of avian grass the content of flavonoids was determined in terms of avicularin.

Results. All samples meet the regulatory requirements of this indicator.

Conclusion. It has been revealed that in the grass of avian mountain collected on control (protected) areas, the content of flavonoids on average is by 3-3.2 times higher than the lower numerical value given in the pharmacopoeia article. In raw materials growing in agrobiogeocenoses, the content of flavonoids is by 1.9-3.3 times higher than the numerical indicator established by the normative documentation. Avian mountain raw material growing in a number of urbobiogeocenoses of the Voronezh region also has a significant content of flavonoids in terms of aviculary, by 3.3-4.2 times higher than the minimum permissible content, as well as it exceeds the content of flavonoids in samples of control protected areas. This can be explained by the fact that the key enzyme of flavonoid synthesis - phenylalanine myacliase - has pronounced stress inducibility. It was also found that anthropogenic effects characterized by significant release of various toxic substances into the environment are not always accompanied by

induction of flavonoid synthesis in a plant organism, but in some cases cause suppression of their synthesis.

Keywords: Voronezh region, Avian mountain grass, flavonoids, aviculary

Введение

На сегодняшний день в медицинской практике Российской Федерации используется более 6500 лекарственных средств, получаемых из лекарственного растительного сырья. Значительный интерес к таким лекарственным препаратам объясняется тем, что фитопрепараты обладают хорошим терапевтическим эффектом и относительной безвредностью. Большая доля заготовок фитосырья расположена в европейской части Российской Федерации, отличающейся значительной плотностью населения, высокой активностью хозяйственной деятельности, развитием транспортных магистралей [2, 5]. В связи с этим увеличивается угроза сбора растительного сырья в экологически неблагоприятных районах, и возрастает актуальность выявления влияния антропогенного загрязнения на химический состав растений [2].

Синантропным видом, сырье которого заготавливается от дикорастущих особей является горец птичий (*Polygonum aviculare* L.) – многолетнее, повсеместно встречающееся, травянистое, издревле используемое в медицине растение с выраженным мочегонным, противовоспалительным, противомикробным, вяжущим эффектом. Широкое применение обусловлено богатым химическим составом травы горца птичьего, основу которого составляют флавоноиды (авикулярин, кверцетин), органические кислоты, дубильные вещества, кремниевая кислота витамины, макро- и микроэлементы [4].

Малоисследованным аспектом антропогенного воздействия на растительный организм является тот факт, что в ответ на загрязнение окружающей среды индуцируется дополнительный синтез вторичных метаболитов, которые выполняют функцию адаптогенов растения к изменяющимся условиям. К таким соединениям относятся аминокислоты, органические кислоты, различные фенольные соединения. Некоторые вторичные метаболиты могут выступать хелаторами и активно участвовать в детоксикации поллютантов в растительном организме. Главную роль среди таких вторичных метаболитов играют флавоноиды, повышение их содержания является неспецифической реакцией на негативное воздействие окружающей среды [1, 6, 7].

Цель работы – изучение особенностей накопления флавоноидов в траве горца птичьего, собранной в различных агро- и урбобиогеоценозах Воронежской области.

Методика

Выбор территорий для отбора образцов растительного сырья обусловлен особенностями антропогенного воздействия (рис., табл.): химические промышленные предприятия (рис.: 23, 24, 28); теплоэлектроцентраль (ТЭЦ) (рис.: 27); атомная электростанция (АЭС) (рис.: 8); международный аэропорт им. Петра I (рис.1: 30); улица г. Воронежа (ул. Димитрова) (рис.: 31); высоковольтные линии электропередач (ВЛЭ) (рис.: 9); Воронежское водохранилище (рис.: 29); районные центры (г. Борисоглебск (рис.: 25), г. Калач (рис.: 26)); зона месторождения никелевых руд (рис.: 4); районы, находящиеся в зоне радиоактивного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС (рис.: 5-7); сельскохозяйственные угодья с активным применением химизации (рис.: 10-22); фон (для сравнения) – заповедные территории (рис.: 1,2,3)). Также проводили отбор проб вдоль дорог разной степени загруженности: лесная зона (рис.: 32) – трасса М4 «Дон», лесостепная зона (рис.: 33)) – трасса А144 «Курск-Саратов», степная зона (рис.: 34) – трасса М4 «Дон», проселочная автомобильная дорогая (рис.: 35) и железная дорога (рис.: 36).

Изучение содержания суммы флавоноидов в пересчете на авикулярин в траве горца птичьего вели по стандартной фармакопейной методике [3] на спектрофотометре СФ-2000. Каждое определение проводили троекратно. Данные, полученные в ходе исследований, статистически обрабатывали с помощью программы «Microsoft Excel».

Результаты исследования и их обсуждение

Определяемые показатели содержания биологически активных веществ в траве горца птичьего приведены в таблице.

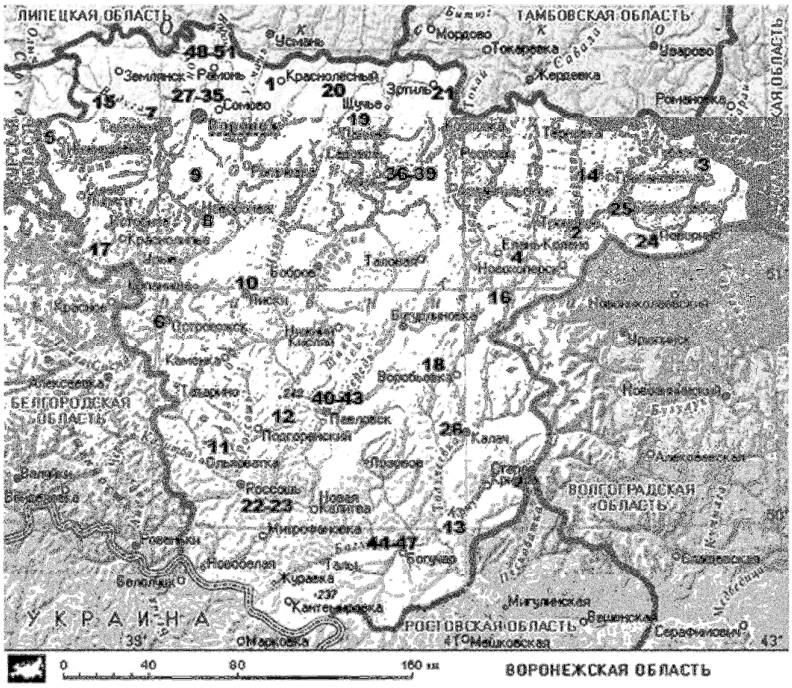


Рис. Карта отбора образцов сырья (расшифровка в таблице)

Все анализируемое сырье травы горца птичьего является соответствующим требованиям нормативной документации по содержанию флавоноидов в пересчете на авикулярин [3].

Образцы, собранные на контрольных (заповедных) территориях, содержат данную группу биологически активных веществ в среднем в 3-3,2 раза больше нижнего числового значения, приведенного в фармакопейной статье.

В агроценозах Воронежской области содержание флавоноидов в пересчете на авикулярин в анализируемом сырье варьирует в диапазоне от 0,95% до 1,68% (в Петропавловском, Грибановском, Ольховатском, Подгоренском, Лискинском, Репьевском, Верхнехавском, Россошанском, Воробьевском, Новохоперском, Панинском, Хохольском районах), что в 1,9-3,3 раза превышает установленный нормативной документацией числовой показатель. При этом полученные данные по агробиоценозам Воронежской области сопоставимы с данными полученными по заповедным территориям региона.

Для образцов травы горца птичьего, собранных в условиях урбобиоценозов Воронежской области характерны сильно варьирующие результаты. Так, в образцах, произрастающих вблизи ОАО «Минудобрения» в Россошанском районе, ООО «Бормаш» в Поворинском районе, на улицах городов Борисоглебск, Калач, вблизи аэропорта наблюдаются очень высокие концентрации флавоноидов в пересчете на авикулярин (от 1,66% до 2,07%), что в 3,3-4,2 раза превышает установленный фармакопейной статьей числовой показатель, а также превышает содержание флавоноидов в образцах контрольных заповедных зон. Данный факт можно объяснить биохимическим приспособлением растения к значительным окислительным стрессам, в ответ на которые происходит индукция синтеза полифенольных веществ, главными представителями которых являются флавоноиды. Кроме осуществления функции экранирования от повреждения избыточной солнечной радиацией, флавоноиды играют роль антиоксидантов в растениях в условиях стресса, за счет подавления генерации и уменьшения концентрации активных форм кислорода. Эти характерно в основном для флавоновых и флавоноловых соединений, в частности, для авикулярина, являющегося ключевым флавоноидом в траве горца птичьего. На биохимическом уровне объяснить полученные результаты можно тем, что ключевой фермент синтеза флавоноидов - фенилаланинаммиаклиаза – имеет ярко выраженную стресс-индуцибельность [1, 8, 9]. Поэтому синтез фенольных соединений всегда усиливается в условиях стрессового для растительного организма антропогенного воздействия и загрязнения среды обитания вида токсичными веществами.

Таблица. Содержание биологически активных веществ в образцах травы горца птичьего (*Polygonum aviculare* L.)

№ п/п	Территория сбора	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на авикулярин, %
1.	Воронежский государственный природный биосферный заповедник им. В. М. Пескова	1,61±0,03
2.	Хоперский природный биосферный заповедник (Новохоперский район)	1,52±0,02
3.	Хоперский природный биосферный заповедник (Грибановкий район)	1,48±0,03
4.	с. Елань-Колено	1,63±0,02
5.	Нижнедевицкий р-н	1,45±0,04
6.	Острогожский р-н	1,05±0,02
7.	Семилукский р-н	1,57±0,01
8.	г. Нововоронеж	1,02±0,02
9.	ВЛЭ (Нововоронежский городской округ)	0,64±0,01
10.	Сельскохозяйственные поля Лискинского р-на	1,03±0,01
11.	Сельскохозяйственные поля Ольховатского р-на	1,26±0,02
12.	Сельскохозяйственные поля Подгоренского р-на	1,05±0,04
13.	Сельскохозяйственные поля Петропавловского р-на	1,34±0,02
14.	Сельскохозяйственные поля Грибановского р-на	1,02±0,01
15.	Сельскохозяйственные поля Хохольского р-на	0,95±0,02
16.	Сельскохозяйственные поля Новохоперского р-на	1,41±0,04
17.	Сельскохозяйственные поля Репьевского р-на	1,28±0,02
18.	Сельскохозяйственные поля Воробьевского р-на	1,38±0,02
19.	Сельскохозяйственные поля Панинского р-на	1,04±0,01
20.	Сельскохозяйственные поля Верхнехавского р-на	0,98±0,03
21.	Сельскохозяйственные поля Эртильского р-на	1,68±0,03
22.	Сельскохозяйственные поля Россошанского р-на	1,65±0,02
23.	500 м от ОАО «Минудобрения»	2,01±0,02
24.	500 м от ООО «Бормаш»	1,90±0,04
25.	город Борисоглебск	1,66±0,02
26.	город Калач	2,07±0,01
27.	500 м от ТЭЦ «ВОГРЭС» (г. Воронеж)	0,97±0,02
28.	500 м от ООО «Сибур» (г. Воронеж)	0,95±0,01
29.	Побережье Воронежского вдрх.	1,23±0,01
30.	Вблизи Воронежского аэропорта им. Петра I	1,92±0,01
31.	Улица г. Воронеж (ул. Ленинградская)	1,04±0,02
32.	Вдоль трассы М4 (в Рамонском р-не)	0,70±0,01
33.	100 м от М4 (в Рамонском р-не)	0,67±0,01
34.	200 м от М4 (в Рамонском р-не)	0,82±0,02
35.	300 м от М4 (в Рамонском р-не)	1,19±0,01
36.	Вдоль трассы А144 (в Аннинском р-не)	0,65±0,02
37.	100 м от А144 (в Аннинском р-не)	0,93±0,04
38.	200 м от А144 (в Аннинском р-не)	1,10±0,03
39.	300 м от А144 (в Аннинском р-не)	1,23±0,02
40.	Вдоль трассы М4 (в Павловском р-не)	0,72±0,01

Продолжение таблицы

41.	100 м от М4 (в Павловском р-не)	0,85±0,02
42.	200 м от М4 (в Павловском р-не)	0,93±0,01
43.	300 м от М4 (в Павловском р-не)	0,89±0,02
44.	Вдоль нескоростной дороги	0,94±0,03
45.	100 м от нескоростной дороги	1,13±0,04
46.	200 м от нескоростной дороги	1,20±0,01
47.	300 м нескоростной дороги	1,31±0,02
48.	Вдоль железной дороги	0,84±0,03
49.	100 м от железной дороги	0,93±0,03
50.	200 м от железной дороги	1,02±0,02
51.	300 м от железной дороги	1,01±0,02
Числовой показатель по ФС [3]		Не менее 0,5

Однако можно выделить образцы, также собранные в условиях значительного антропогенного воздействия, отличающиеся значительно меньшим содержанием флавоноидных соединений, например, на улице города Воронеж, вблизи промышленного предприятия ООО «Сибур», вдоль и на некотором удалении трассы М4 в Рамонском и Павловском районах, вдоль трассы А144 в Аннинском районе, вдоль железной дороги, где содержание флавоноидов в пересчете на авикулярин отмечается на уровне 1% и менее. Объяснить такое снижение содержания суммы флавоноидов в данных образцах можно проявлением экологического закона взаимодействия факторов, согласно которому оптимальная зона и пределы выносливости организмов по отношению к какому-либо фактору среды могут смещаться в зависимости от того, с какой силой и в каком сочетании действуют одновременно другие факторы [2, 8, 9]. То есть, при чрезмерном токсическом влиянии поллютантов (высокой загазованности, запыленности территорий) возможно также угнетение антиоксидантной системы растений. В этом случае, по-видимому, вместо стимуляции, происходит подавление ферментной системы биосинтеза флаванолов.

Заключение

Проанализирован 51 образец травы горца птичьего, произрастающей в различных агро- и урбобиогеоценозах Воронежской области, в которых определено содержание флавоноидов в пересчете на авикулярин. Все отобранное лекарственное растительное сырье признано доброкачественным по данному показателю. Выявлено, что в траве горца птичьего, собранной на контрольных (заповедных) территориях, содержание флавоноидов в среднем в 3-3,2 раза больше нижнего числового значения, приведенного в фармакопейной статье. В сырье, произрастающем в агробиогеоценозах, содержание флавоноидов в 1,9-3,3 раза превышает установленный нормативной документацией числовой показатель. Сырье горца птичьего, произрастающее в ряде урбобиогеоценозах Воронежской области, также отличается значительным содержанием флавоноидов в пересчете на авикулярин, в 3,3-4,2 раза превышающим минимальное допустимое содержание, а также превышает содержание флавоноидов в образцах контрольных заповедных зон. Объяснить данный факт можно тем, что ключевой фермент синтеза флавоноидов – фенилаланинаммиаклиаза – имеет ярко выраженную стресс-индуцибельность. Поэтому синтез антиоксидантных веществ, среди которых флавоноиды играют важнейшую роль, всегда усиливается в условиях токсического стресса. Проведенные исследования позволили выявить, что антропогенное воздействие, характеризующееся значительным выбросом в окружающую среду разных токсических веществ, не всегда сопровождается индукцией синтеза флавоноидов в растительном организме. Так, вблизи некоторых производственных предприятий и вдоль автомобильных дорог с высокой интенсивностью движения, нами были отобраны образцы со сниженным относительно других образцов сырья содержанием флавоноидов в пересчете на авикулярин. Это позволяет предположить, что при чрезмерном токсическом влиянии поллютантов возможно также угнетение антиоксидантной системы растений.

Литература (references)

1. Баяндина И.И., Загуская Ю.В. Взаимосвязь вторичного метаболизма и химических элементов в лекарственных растениях // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – № 8. – С. 107-111. [Bayandina I.I., Zagurskaya Yu.V. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. Siberian medical magazine. – 2014. – N8. – P. 107-111. (in Russian)]
2. Великанова Н.А. Экологическая оценка состояния лекарственного растительного сырья (на примере *Polygonum aviculare* L. и *Plantago major* L.) в урбоусловиях города Воронежа и его окрестностей: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Н.А. Великанова. – Воронеж: Изд-во ВГУ, 2013. – 21 с. [Velikanova N.A. *EHkologicheskaya ocenka sostoyaniya lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya (na primere Polygonum aviculare L. i Plantago major L.) v urbousloviyah goroda Voronezha i ego okrestnostej*. Ecological assessment of the state of medicinal plant raw materials (on the example of Polygonum aviculare L. and Plantago major L.) in the urban conditions of the city of Voronezh and its surroundings. Voronezh, 2013. - 21 p. (in Russian)]
3. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV. Том 4. – М.: ФЭМБ, 2018. - 1883 с. [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. Izdanie XIV, Tom 4.* State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Edition XIV. Volume 4. Moscow: FEMB, 2018. - 1883 p. (in Russian)]
4. Куркин В.А. Фармакогнозия / А.В. Куркин. — Самара: Офорт, 2004. - 1179. [Kurkin V.A. *Farmakognoziya.* Pharmakognoziya. Samara: Ofort, 2004. - 1179 p. (in Russian)]
5. Dyakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P., Myndra A.A., Samylina I.A. Analysis of the relationship between the accumulation of pollutants and principal groups of biologically active substances in medicinal plant raw materials using knotweed (*Polygonum aviculare* L.) and broadleaf plantain (*Plantago major* L.) leaves as examples // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2015. – V. 49, N6. – P. 384-387.
6. Ferdinando M.D., Brunetti C., Fini A., Tattini M. Flavonoids as Antioxidants in Plants under Abiotic Stresses // Abiotic stress responses in plants: metabolism, productivity and sustainability / Ed. P. Ahmad, M.N.V. Prasad. – NY: Springer New York, 2012. – P. 159-179.
7. Loreto F., Schnitzler J.-P. Abiotic stresses and induced biogenic volatile organic compounds // Trends in Plant Science. – 2010; 15. – P. 154-166.
8. Rice-Evans C.A., Miller N.J., Papanga G. Structure – antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids // Free Radical Biology and Medicine. – 1996. V. 20. – P. 933-956.
9. Winkel-Shirley B. Biosynthesis of flavonoids and effect of stress // Current Opinion in Plant Biology. – 2002. – N5. – P. 218-223.

Информация об авторах

Дьякова Нина Алексеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». E-mail: Ninochka_V89@mail.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.322+574.24 14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.25

ОСОБЕННОСТИ НАКОПЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В КОРНЯХ ОДУВАНЧИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СИНАНТРОПНОЙ ФЛОРЫ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

© Дьякова Н.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П.

Воронежский государственный университет, Россия, 394006, Воронеж, Университетская площадь, 1

Резюме

Цель. Изучить особенности накопления биологически активных веществ в корнях одуванчика лекарственного, заготовленного в агро- и урбобиогеоценозах Воронежской области.

Методика. В рамках проведения исследования в 51 образце корней одуванчика лекарственного определено содержание гравиметрически осаждаемых водорастворимых полисахаридов и экстрактивных веществ, извлекаемых водой.

Результаты. По содержанию экстрактивных веществ, извлекаемых водой, 7 образцов корней одуванчика лекарственного не соответствуют требованиям нормативной документации. Снижено количество экстрактивных веществ, извлекаемых водой, в образцах корней одуванчика лекарственного, заготовленного под высоковольтными линиями электропередач с высоким напряжением передаваемого тока в Каширском районе Воронежской области, на улице Ленинградская г. Воронежа, вдоль и на расстоянии 100 м от трассы М4 в Рамонском районе, на расстоянии 100 м от трассы А144 в Аннинском районе, а также вдоль сельскохозяйственных полей в Новохоперском и Панинском районах.

Заключение. Выявлено, что образцы с низким содержанием суммы экстрактивных веществ, извлекаемых водой, отличаются также низким уровнем накопления водорастворимых полисахаридов. Аналогичная положительная взаимосвязь заметна и для образцов с высоким содержанием гравиметрически определяемых водорастворимых полисахаридов (более 30%): для этих корней одуванчика лекарственного характерно также высокое содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой (на уровне 50-60%). Рассчитанный коэффициент корреляции Пирсона, который составил 0,58, подтвердил наличие положительной заметной взаимосвязи между накоплением в корнях одуванчика лекарственного гравиметрически определяемых водорастворимых полисахаридов и суммы экстрактивных веществ, извлекаемых водой.

Ключевые слова: Воронежская область, одуванчик лекарственный, экстрактивные вещества, водорастворимые полисахариды

FEATURES OF ACCUMULATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN ROOTS OF DANDELION OF MEDICINAL SYNANTHROPIC FLORA IN VORONEZH REGION

Dyakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P.

Voronezh State University, Russia, 394006, Voronezh, University Square, 1

Abstract

Objective. The purpose of the work is to study the features of the accumulation of biologically active substances in the roots of dandelion of a drug prepared in agro- and urbobiogeocenoses of the Voronezh region.

Methods. As part of the study, 51 samples of dandelion roots were determined to contain gravimetrically precipitated water-soluble polysaccharides and extractive substances recovered by water.

Results. According to the content of extractive substances extracted by water, 7 samples of dandelion roots do not meet the requirements of regulatory documentation. The amount of extractive substances extracted by water in samples of dandelion roots prepared in Novokhopersky and Paninsky districts, under high-voltage power lines, on Voronezh street, along and at a distance of 100 m from the M4 route in the Ramonsky district and at a distance of 100 m from the A144 route in the Anninsky district was reduced.

Conclusion. It was found that samples with a low content of the sum of extractive substances extracted by water also differ in the low level of accumulation of water-soluble polysaccharides. A similar positive relationship is noticeable for samples with a high content of gravimetrically determined water-soluble polysaccharides (more than 30%): these roots of the dandelion drug are also characterized by a high content of extractive substances extracted by water (at the level of 50-60%). The calculated Pearson correlation coefficient, which was 0.58, confirmed the presence of a positive noticeable relationship between the accumulation in the roots of dandelion of medicinal gravimetrically determined water-soluble polysaccharides and the sum of extractive substances extracted by water.

Keywords: Voronezh region, medicinal dandelion, extractive substances, water-soluble polysaccharides

Введение

С каждым годом в Российской Федерации расширяется ассортимент лекарственных средств, получаемых из лекарственного растительного сырья. Значительный интерес к фитопрепаратам объясняется их хорошим терапевтическим эффектом и относительной безвредностью. Большая доля заготовок фитосырья расположена в европейской части Российской Федерации, отличающейся значительной плотностью населения, высокой активностью хозяйственной деятельности, развитием транспортных магистралей [1, 4]. В связи с этим увеличивается угроза сбора растительного сырья в экологически неблагоприятных районах, и возрастает актуальность выявления влияния антропогенного загрязнения на химический состав растений [1].

Синантропным видом, сырье которого заготавливается от дикорастущих особей является одуванчик лекарственный (*Taraxacum officinale* F.H. Wigg.) – многолетнее, повсеместно встречающееся в европейской части России, в частности, в Воронежской области, травянистое растение высотой около 30-40 см с маловетвистым стержневым корнем длиной около 50-60 см, в верхней части переходящим в короткое многоглавое корневище. Корни одуванчика лекарственного издревле используются в медицине в качестве желчегонного, спазмолитического, послабляющего, противоопухолевого, противомикробного, противогрибкового, противовирусного, противопаразитарного, антидиабетического средства, улучшающего аппетит и пищеварение. Широкое применение обусловлено богатым химическим составом данного вида лекарственного растительного сырья, основу которого составляют полисахариды (до 30-40% инулина), моносахариды (фруктоза, глюкоза) тритерпеноиды, сесквитерпеноиды, каучук, флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, лактоны (тараксозид), дубильные вещества, жирное масло, стеролы, органические кислоты, витамины, макро- и микроэлементы [3]. Корни одуванчика лекарственного применяются в виде настоя, входят в состав желудочных, аппетитных, желчегонных сборов. Таким образом, в медицинской и фармацевтической практике используются водные извлечения из корней одуванчика лекарственного, а фармакологический эффект обусловлен водорастворимыми соединениями, основу которых составляет полисахариды (до 30-35%), что вызвало исследовательский интерес по выявлению особенностей накопления данной группы соединений [5].

Цель работы – изучение особенностей накопления гравиметрически осаждаемых водорастворимых полисахаридов и экстрактивных веществ, извлекаемых водой, в корнях одуванчика лекарственного, заготовленного в различных агро- и урбобиогеоценозах Воронежской области.

Методика

Выбор территорий для отбора образцов растительного сырья обусловлен особенностями антропогенного воздействия (рис., табл.): химические промышленные предприятия (рис.: 23, 24, 28); теплоэлектроцентраль (ТЭЦ) (рис.: 27); атомная электростанция (АЭС) (рис.: 8); международный аэропорт им. Петра I (рис.: 30); улица г. Воронежа (ул. Димитрова) (рис.: 31); высоковольтные линии электропередач (ВЛЭ) (рис.: 9); Воронежское водохранилище (рис.: 29); районные центры (г. Борисоглебск (рис.: 25), г. Калач (рис.: 26)); зона месторождения никелевых руд (рис.: 4); районы, находящиеся в зоне радиоактивного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС (рис.: 5-7); сельскохозяйственные угодья с активным применением химизации (рис.: 10-22); фон (для сравнения) – заповедные территории (рис.: 1,2,3)). Также проводили отбор проб вдоль и на удалении 100 м, 200 м, 300 м от дорог разной степени загруженности: лесная зона (рис.: 32-35) – трасса М4, лесостепная зона (рис.: 36-39)) – трасса

А144, степная зона (рис.: 40-43) - трасса М4, нескоростная (проселочная) автомобильная дорогая с малой интенсивностью движения транспорта (рис.: 44-47) и железная дорога (рис.: 48-51).

Заготовку сырья проводили ранней осенью (сентябрь). Корни одуванчика лекарственного выкапывали, очищали от тонких корней, листьев, стеблей, отмывали от земли, резали на куски, сушили теневым способом до допустимой влажности сырья (не более 14%).

Определение содержания экстрактивных веществ, извлекаемых водой, проводили по стандартной фармакопейной методике [2]. Накопление гравиметрически определяемых водорастворимых полисахаридов изучали по экспрессной валидированной и запатентованной методике ультразвуковой экстракции с применением ультразвуковой бани Град 40-35 [5]. Каждое определение проводили трижды. Данные, полученные в ходе исследований, статистически обрабатывали с помощью программы «Microsoft Excel».

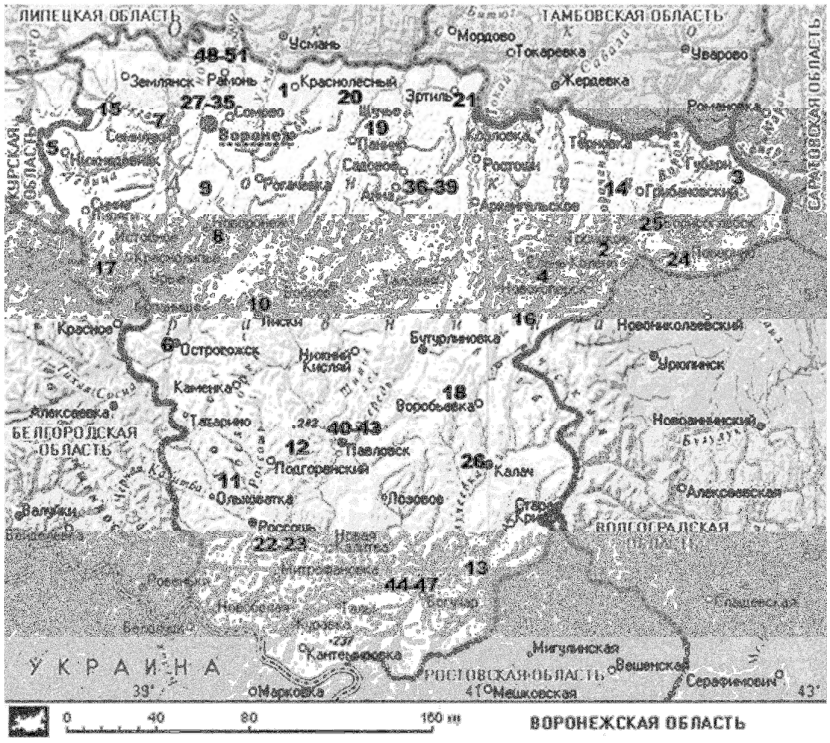


Рис. Карта отбора образцов сырья (расшифровка в таблице)

Результаты исследования и их обсуждение

Определяемые показатели содержания биологически активных веществ в корнях одуванчика лекарственного приведены в таблице.

Содержание гравиметрически определяемых водорастворимых полисахаридов в корнях одуванчика лекарственного варьировало в диапазоне от 18,52% до 33,10%. Для образцов, собранных на контрольных территориях, характерно накопление водорастворимых полисахаридов на уровне 31,17-33,10%, что несколько выше, чем характерно для образцов агробиоценозов (от 19,64% до 29,60%). Некоторые образцы, отобранные в урбобиоценозах области, содержат водорастворимые полисахариды в значительном количестве (более 30%) (например, корни одуванчика лекарственного, произрастающие вблизи химического предприятия ОАО «Минудобрения» в Россошанском районе, вблизи предприятия машиностроения ООО «Бормаш» в Поворинском районе, на улице г. Калач, вдоль ограждения международного аэропорта Воронеж). Для остальных образцов корней одуванчика лекарственного, заготовленных на урбанизированных территориях, характерно накопление водорастворимых полисахаридов в диапазоне 20-30%. Минимальное накопление водорастворимых полисахаридов отмечено в корнях одуванчика лекарственного, произраставшего под высоковольтными линиями электропередач (18,52%), что, вероятно, указывает на подавление биосинтетических процессов в растительном организме под действием электромагнитного поля.

Таблица 1. Содержание биологически активных веществ в образцах корней одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* F.H.Wigg)

№ п/п	Территория сбора	Содержание водорастворимых полисахаридов, %	Содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой, %
1.	Воронежский государственный природный биосферный заповедник им. В. М. Пескова	32,89±0,34	56,75±0,51
2.	Хоперский природный биосферный заповедник (Новохоперский район)	31,17±0,38	59,60±0,34
3.	Хоперский природный биосферный заповедник (Грибановкий район)	33,10±0,23	62,09±0,24
4.	с. Елань-Колено	28,59±0,51	53,49±0,17
5.	Нижнедевицкий р-н	29,81±0,26	42,19±0,31
6.	Острогожский р-н	26,47±0,35	57,35±0,20
7.	Семилукский р-н	25,90±0,42	48,64±0,35
8.	г. Нововоронеж	28,43±0,40	57,80±0,16
9.	ВЛЭ (Каширский район)	18,52±0,35	30,62±0,30
10.	Сельскохозяйственные поля Лискинского р-на	23,38±0,25	47,89±0,25
11.	Сельскохозяйственные поля Ольховатского р-на	29,63±0,42	46,07±0,18
12.	Сельскохозяйственные поля Подгоренского р-на	25,72±0,31	52,09±0,31
13.	Сельскохозяйственные поля Петропавловского р-на	23,16±0,37	47,35±0,27
14.	Сельскохозяйственные поля Грибановского р-на	23,53±0,41	52,96±0,16
15.	Сельскохозяйственные поля Хохольского р-на	24,46±0,32	49,64±0,51
16.	Сельскохозяйственные поля Новохоперского р-на	21,74±0,50	33,20±0,27
17.	Сельскохозяйственные поля Репьевского р-на	25,23±0,31	45,10±0,38
18.	Сельскохозяйственные поля Воробьевского р-на	27,31±0,19	47,23±0,17
19.	Сельскохозяйственные поля Панинского р-на	19,64±0,23	32,14±0,31
20.	Сельскохозяйственные поля Верхнехавского р-на	28,29±0,34	46,92±0,26
21.	Сельскохозяйственные поля Эртильского р-на	29,60±0,33	48,02±0,18
22.	Сельскохозяйственные поля Россошанского р-на	21,65±0,25	42,86±0,37
23.	500 м от ОАО «Минудобрения»	30,53±0,46	58,72±0,31
24.	500 м от ООО «Бормаш»	31,53±0,51	52,26±0,41
25.	город Борисоглебск	26,30±0,40	45,92±0,49
26.	город Калач	30,35±0,49	50,31±0,16
27.	500 м от ТЭЦ «ВОГРЭС» (г. Воронеж)	24,78±0,24	44,09±0,39
28.	500 м от ООО «Сибур» (г. Воронеж)	26,76±0,30	40,76±0,40
29.	Побережье Воронежского вдрх.	22,62±0,41	45,86±0,27
30.	Вблизи Воронежского аэропорта им. Петра I	31,42±0,40	49,82±0,51
31.	Улица г. Воронеж (ул. Ленинградская)	25,32±0,32	38,53±0,31
32.	Вдоль трассы М4 (в Рамонском р-не)	28,75±0,31	35,70±0,28
33.	100 м от М4 (в Рамонском р-не)	27,21±0,34	37,56±0,25
34.	200 м от М4 (в Рамонском р-не)	25,64±0,28	43,08±0,41
35.	300 м от М4 (в Рамонском р-не)	25,38±0,44	45,82±0,32
36.	Вдоль трассы А144 (в Аннинском р-не)	26,39±0,40	42,82±0,27
37.	100 м от А144 (в Аннинском р-не)	25,31±0,22	37,97±0,28
38.	200 м от А144 (в Аннинском р-не)	26,11±0,36	41,63±0,19
39.	300 м от А144 (в Аннинском р-не)	26,04±0,52	48,37±0,35

Продолжение таблицы

40.	Вдоль трассы М4 (в Павловском р-не)	25,19±0,35	53,96±0,21
41.	100 м от М4 (в Павловском р-не)	24,50±0,43	44,58±0,25
42.	200 м от М4 (в Павловском р-не)	24,10±0,28	49,63±0,31
43.	300 м от М4 (в Павловском р-не)	24,03±0,30	43,97±0,23
44.	Вдоль нескоростной дороги	25,35±0,43	47,50±0,19
45.	100 м от нескоростной дороги	23,84±0,42	50,51±0,27
46.	200 м от нескоростной дороги	23,65±0,25	46,87±0,30
47.	300 м нескоростной дороги	24,81±0,31	48,82±0,19
48.	Вдоль железной дороги	27,40±0,20	46,93±0,17
49.	100 м от железной дороги	24,84±0,31	42,97±0,35
50.	200 м от железной дороги	25,49±0,42	47,62±0,36
51.	300 м от железной дороги	24,62±0,23	44,96±0,41
Числовой показатель по ФС		-	Не менее 40%

Содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой, в анализируемых образцах корней одуванчика лекарственного варьирует в диапазоне от 30,62 до 62,09% в зависимости от места сбора. При этом 7 образцов сырья не соответствуют требованиям государственной фармакопеи по данному числовому показателю, установленному в 40%. Так, снижено количество экстрактивных веществ, извлекаемых водой в образцах корней одуванчика лекарственного, собранного под высоковольтными линиями электропередач с высоким напряжением передаваемого тока в Каширском районе Воронежской области, на улице Ленинградская г. Воронежа, вдоль и на расстоянии 100 м от трассы М4 в Рамонском районе, на расстоянии 100 м от трассы А144 в Аннинском районе, а также вдоль сельскохозяйственных полей в Новохоперском и Панинском районах. Эти же образцы характеризуются и относительно невысокими значениями содержания суммы гравиметрически определяемых водорастворимых полисахаридов. Так, образцы с минимальным накоплением водорастворимых полисахаридов (корни одуванчика лекарственного, заготовленные в Панинском районе и вдоль высоковольтных линий электропередач) отличаются также и минимальным содержанием экстрактивных веществ, извлекаемых водой. Аналогичная положительная корреляция заметна и для образцов с высоким содержанием гравиметрически определяемых водорастворимых полисахаридов (более 30%): для этих корней одуванчика лекарственного характерно также высокое содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой (на уровне 50-60%).

Для подтверждения наличия корреляционной зависимости был рассчитан коэффициент корреляции Пирсона, который составил 0,58, что, согласно шкале Чеддока, говорит о наличии заметной взаимосвязи. Данный факт может объясняться, что при извлечении водорастворимых полисахаридов и для извлечения сумма экстрактивных веществ для данного вида лекарственного растительного сырья используется один растворитель – вода, и при этом водорастворимые полисахариды составляют основную группу веществ, извлекаемых водой из корней одуванчика лекарственного.

Заключение

Проанализирован 51 образец корней одуванчика лекарственного, произрастающего в различных агро- и урбобиогеоценозах Воронежской области, в которых определено содержание гравиметрически осаждаемых водорастворимых полисахаридов и экстрактивных веществ, извлекаемых водой. Семь образцов изучаемого сырья были признаны недоброкачественными по нормируемому числовому показателю содержания суммы экстрактивных веществ, извлекаемых водой (корни одуванчика лекарственного, заготовленные в Новохоперском и Панинском районах, под высоковольтными линиями электропередач, на улице г. Воронежа, вдоль и на удалении 100 м от трассы М4 в Рамонском районе и на удалении 100 м от трассы А144 в Аннинском районе). Выявлено, что образцы с низким содержанием суммы экстрактивных веществ, извлекаемых водой, отличаются также низким уровнем накопления водорастворимых полисахаридов. Аналогичная положительная взаимосвязь заметна и для образцов с высоким содержанием гравиметрически

определяемых водорастворимых полисахаридов (более 30%): для этих корней одуванчика лекарственного характерно также высокое содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой (на уровне 50-60%). Рассчитанный коэффициент корреляции Пирсона, который составил 0,58, подтвердил наличие положительной заметной взаимосвязи между накоплением в корнях одуванчика лекарственного гравиметрически определяемых водорастворимых полисахаридов и суммы экстрактивных веществ, извлекаемых водой.

Литература (references)

1. Великанова Н.А. Экологическая оценка состояния лекарственного растительного сырья (на примере *Polygonum aviculare* L. и *Plantago major* L.) в урбоусловиях города Воронежа и его окрестностей: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Н.А. Великанова. – Воронеж: Изд-во ВГУ, 2013. – 21 с. [Velikanova N.A. *EHkologicheskaya ocenka sostoyaniya lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya (na primere Polygonum aviculare L. i Plantago major L.) v urbousloviyah goroda Voronezha i ego okrestnostej*. Ecological assessment of the state of medicinal plant raw materials (on the example of Polygonum aviculare L. and Plantago major L.) in the urban conditions of the city of Voronezh and its surroundings. Voronezh, 2013. - 21 p. (in Russian)]
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV. Том 4. – М.: ФЭМБ, 2018. – 1883 с. [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. Izdanie XIV, Tom 4.* State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Edition XIV. Volume 4. Moscow: FEMB, 2018. – 1883 p. (in Russian)]
3. Куркин В.А. Фармакогнозия / А.В. Куркин. – Самара: Офорт, 2004. – 1179. [Kurkin V.A. *Farmakognoziya.* Pharmakognoziya. Samara: Ofort, 2004. – 1179 p. (in Russian)]
4. Dyakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P., Myndra A.A., Samylina I.A. Analysis of the relationship between the accumulation of pollutants and principal groups of biologically active substances in medicinal plant raw materials using knotweed (*Polygonum aviculare* L.) and broadleaf plantain (*Plantago major* L.) leaves as examples // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2015. – V. 49, N6. – P. 384-387.
5. Dyakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P., Myndra A.A., Shushunova T.G., Samylina I.A. Development and validation of an express technique for isolation and quantitative determination of water-soluble polysaccharides from roots of Taraxacum officinale Wigg // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2018. – V. 52, N4. – P. 343-346.

Информация об авторах

Дьякова Нина Алексеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». E-mail: Ninochka_V89@mail.ru.

Сливкин Алексей Иванович – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru.

Гапонов Сергей Петрович – доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры зоологии и паразитологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». E-mail: gaponov2003@mail.ru.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.014:616.12-053.2 14.04.03 Организация фармацевтического дела

DOI: 10.37903/vsgma.2020.26

АНАЛИЗ НОМЕНКЛАТУРЫ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

© Крикова А.В.[1], Михайлова О.С.[1], Козлова Л.В.[2]

[1]Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

[2]ОГБУЗ «Смоленская детская областная клиническая больница», Россия, Смоленск, пр. Маршала Конева, 30В

Резюме

Цель. Анализ номенклатуры гипотензивных лекарственных препаратов (ЛП), рекомендованных для лечения и профилактики артериальной гипертензии у детей и подростков.

Методика. Проведен анализ номенклатуры гипотензивных лекарственных препаратов, применяемых для лечения и профилактики артериальной гипертензии у детей и подростков. Исследование проводилось с использованием метода контент-анализа ЛП, зарегистрированных и разрешенных к обращению в Российской Федерации. В качестве материалов для исследования были использованы данные государственного реестра лекарственных средств 2019 г. (ГРЛС) и регистр лекарственных средств 2019 г. (РЛС).

Результаты. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной ранней инвалидизации и смерти среди населения многих стран [1]. Артериальная гипертензия (АГ) встречается у 40% взрослого населения. При этом у 18,5% мужчин и 30,4% женщин, страдающих АГ, отмечалось повышенное артериальное давление (АД) в детском или подростковом возрасте [5]. Для лечения артериальной гипертензии у детей и подростков также, как и у взрослых рекомендуется 5 основных групп: 1) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; 2) блокаторы рецепторов ангиотензина; 3) бета-адреноблокаторы; 4) блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридиновые); 5) тиазидные диуретики. Препараты данных фармакологических групп, зарегистрированные на территории Российской Федерации, изготавливаются под 641 торговым наименованием в 35 странах мира. Доля России в производстве вышеуказанных групп лекарственных препаратов составляет 303 (47%) торговых наименований. Доля зарубежных производителей составляет 338 (53%) торговых наименований. Препараты исследуемых групп выпускаются преимущественно в лекарственной форме таблетки 367 (57%) торговых наименований.

Заключение. В связи с назревшей необходимостью определения принципов диагностики, лечения и профилактики АГ у детей (1-12 лет) и подростков (13-18 лет) в 2003 г были созданы первые Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России. В настоящее время одним из основных и актуальных документов являются «Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у детей»», разработанные профессиональной ассоциацией детских кардиологов России и Союзом педиатров России и утвержденные Министерством Здравоохранения Российской Федерации в 2016 году. Использование антигипертензивных препаратов у детей и подростков осложнено недостаточной научной базой данных, касающихся эффективности лекарственных препаратов и особенностей их фармакокинетики у детей, а также отсутствием рекомендаций со стороны производителей лекарств по применению многих препаратов в детском и подростковом возрастах.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дети и подростки, медицинская и фармацевтическая помощь, контент-анализ

ANALYSIS OF NOMENCLATURE OF HYPOTENSIVE MEDICINES USED IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Krikova A.V.[1], Mikhailova O.S.[1], Kozlova L.V.[2]

[1]*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*

[2]*OGBUZ «Smolensk Children's Regional Clinical Hospital», 30V, Marshal Konev Ave., Smolensk, Russia*

Abstract

Objective. Analysis of the range of antihypertensive drugs recommended for the treatment and prevention of hypertension in children and adolescents.

Methods. The analysis of the nomenclature of antihypertensive drugs used for the treatment and prevention of arterial hypertension in children and adolescents was carried out. The study was conducted by the method of content analysis of drugs registered and authorized for circulation in the Russian Federation.

Results. Cardiovascular diseases are the main cause of early disability and death among the population of many countries [1]. Arterial hypertension occurs in 40% of the adult population. At the same time, 18.5% of men and 30.4% of women suffering from arterial hypertension had increased blood pressure in childhood or adolescence [5]. For the treatment of hypertension in children and adolescents, 5 main groups are recommended: 1) angiotensin converting enzyme inhibitors; 2) angiotensin receptor blockers; 3) beta-blockers; 4) calcium channel blockers (dihydropyridine); 5) thiazide diuretics. Preparations of these pharmacological groups registered in the territory of the Russian Federation are manufactured under 641 trade names in 35 countries of the world. Russia's share in the production of the above groups of drugs is 303 (47%) trade names. The share of foreign manufacturers is 338 (53%) trade names. The drugs of the studied groups are mainly produced in the form of tablets counting 367 (57%) trade names.

Conclusions. In 2003, the first recommendations of the All-Russian Scientific Society of Cardiology and the Association of Pediatric Cardiologists of Russia were created in connection with the urgent need to determine the principles of diagnosis, treatment and prevention of hypertension in children (1-12 years old) and adolescents (13-18 years old). Currently, one of the main and relevant documents is the Clinical Recommendations of "Arterial Hypertension in Children", developed by the professional association of pediatric cardiologists of Russia and the Union of Pediatricians of Russia and approved by the Ministry of Health of the Russian Federation in 2016. The use of antihypertensive drugs in children and adolescents is complicated by an insufficient scientific database on the effectiveness of drugs and their pharmacokinetics in children, as well as the lack of recommendations from drug manufacturers on the use of many drugs in childhood and adolescence.

Keywords: arterial hypertension, children and adolescents, medical and pharmaceutical care, content analysis

Введение

По статистическим данным Всемирной организации здравоохранения каждый год от неинфекционных заболеваний (НИЗ) умирает 41 миллион человек, что составляет 71% всех случаев смерти в мире. В структуре смертности от НИЗ наибольшая доля приходится на сердечно-сосудистые заболевания, от которых каждый год умирает 17,9 миллионов человек. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной ранней инвалидизации и смерти среди населения многих стран [1]. При этом хорошо известно, что истоки всех заболеваний взрослых лежат в детском и подростковом возрасте. Высокая распространённость сердечно-сосудистых заболеваний характерна для всех возрастных групп, в том числе у детей и подростков.

Артериальная гипертензия (АГ) встречается у 40% взрослого населения. При этом у 18,5% мужчин и 30,4% женщин, страдающих АГ, отмечалось повышенное артериальное давление (АД) в детском или подростковом возраста. Риск развития АГ увеличивается в 2-3 раза при выявлении повышенного АД в этом возрасте и в 5-7 раз при сочетании повышенного АД с избыточной массой тела [5]. АГ – это состояние, при котором средний уровень систолического артериального давления (САД) и/или диастолического артериального давления (ДАД), рассчитанный на основании трех отдельных измерений больше/равно значения 95-го процентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста. Нормальное АД – САД и ДАД, уровень которого больше/равно 10-го и меньше 90-го процентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста. Высокое нормальное АД – САД и/или ДАД, уровень которого больше/равно 90-го и меньше 95-го процентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста или больше/равно 120/80 мм рт.ст. (даже если это значение меньше 90-го процентиля) [5].

Выделяют первичную (эссенциальную) артериальную гипертензию – самостоятельное заболевание, при котором основным клиническим симптомом является повышенное САД и/или ДАД с неустановленными причинами и вторичную (симптоматическую) артериальную гипертензию – состояние, характеризующееся повышенным АД, обусловленное известными

причинами, наличием патологических процессов в различных органах и системах. Различают [6] лабильную АГ – нестойкое повышение АД (при динамическом наблюдении) и стабильную АГ – стойкое повышение АД (весь период наблюдения).

Согласно Международной классификации болезней (МКБ-10) заболевания системы кровообращения относятся к классам I00-I99. По имеющейся статистической отчетности общая заболеваемость детей в возрасте от 0 до 14 лет болезнями системы кровообращения в период с 2015 по 2018 гг уменьшилась с 1956,6 до 1920,4 (на 100 000 человек соответствующего возраста). По данным Росстата в 2018 году на долю болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, пришлось 50,1 (на 100 000 человек соответствующего возраста). Также наблюдается положительная динамика общей заболеваемости детей в возрасте от 15 до 17 лет болезнями системы кровообращения в период с 2015 по 2018 года (с 5477,0 до 5234,2) на 100 000 человек соответствующего возраста. В 2018 году на долю болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, пришлось 562,7 (на 100 000 человек соответствующего возраста) [2].

Целью исследования явился анализ номенклатуры гипотензивных лекарственных препаратов (ЛП), клинически рекомендованных для лечения и профилактики артериальной гипертензии у детей и подростков.

Методика

Проведен анализ номенклатуры гипотензивных лекарственных препаратов (ЛП), рекомендованных для лечения и профилактики артериальной гипертензии у детей и подростков. Исследование проводилось с использованием метода контент-анализа ЛП, зарегистрированных и разрешенных к обращению в Российской Федерации. В качестве материалов для исследования были использованы данные государственного реестра лекарственных средств 2019 г. (ГРЛС) [3] и регистр лекарственных средств 2019 г. (РЛС) [4].

Результаты исследования

По нозологической классификации к болезням, характеризующимся повышенным кровяным давлением (МКБ-10 I10-I15) относят эссенциальную [первичную] гипертензию (I10), гипертензивную болезнь сердца [гипертоническую болезнь сердца с преимущественным поражением сердца (I11), гипертензивную [гипертоническую] болезнь с преимущественным поражением почек (I12), гипертензивную [гипертоническую] болезнь с преимущественным поражением сердца и почек (I13), вторичную гипертензию (I15).

Лечение и профилактика. Целью лечения АГ является достижение устойчивой нормализации АД для снижения риска развития ранних сердечно-сосудистых заболеваний и летальности. Задачи лечения АГ: достижение целевого уровня АД, которое должно быть меньше 90-го процентиля для данного возраста, пола и роста; улучшение качества жизни пациента; профилактика поражения органов-мишеней или обратное развитие имеющихся в них изменений; профилактика гипертонического криза [7]. В настоящее время в детской и подростковой практике применяют немедикаментозные и медикаментозные методы лечения артериальной гипертензии [8]. Начинают лечение детей и подростков с немедикаментозной терапии, которая назначается при наличии высокого нормального артериального давления. Немедикаментозное лечение включает в себя нормализацию режима дня, диетотерапию, психотерапию, занятия физической культурой, организацию труда и отдыха, обучение больных детей и подростков, ведение дневника, бальнеотерапию, физиотерапию, массаж, ароматерапию, водолечение, иглорефлексотерапию (по показаниям). При неэффективности немедикаментозной терапии в течении 6-12 месяцев и выраженной симптоматике назначается медикаментозная гипотензивная монотерапия в комплексе с немедикаментозными методами лечения [7-11].

Согласно анатомо-терапевтически-химической системы классификации к лекарственным препаратам для сердечно-сосудистой системы относят препараты для лечения заболеваний сердца (C01), антигипертензивные препараты (C02), диуретики (C03), периферические вазодилататоры (C04), ангиопротекторы (05), бета-адреноблокаторы (C07), блокаторы кальциевых каналов (C08), препараты, влияющие на ренин-ангиотензивную систему (C09), гиполипидемические препараты (C10) [12].

В качестве медикаментозной гипотензивной монотерапии для лечения артериальной гипертензии у детей и подростков рекомендуется пять основных групп: ингибиторы АПФ; блокаторы рецепторов ангиотензина; бета-адреноблокаторы; блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридиновые); тиазидные диуретики (табл. 1).

Таблица 1. Рекомендуемые препараты для лечения артериальной гипертензии у детей** [15]

Класс лекарственных препаратов	Лекарственный препарат (МНН)	Стартовая доза (для приема внутрь)	Максимальная доза
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	Каптоприл* *(код АТХ: C09AA01)*	Дети до 1 года – 0,05 мг/кг/ прием 4 раза в сутки Старше 1 года – 0,5 мг/кг/ прием 3 раза в сутки	6 мг/кг/сутки
	Эналаприл* *(код АТХ: C09AA02)*	С 1-го месяца жизни – 0,08 мг/кг/сутки до 5 мг/сутки (в 1 прием)	40 мг/сутки
	Фозиноприл* *(код АТХ: C09AA09)*	Старше 6 лет – 0,1 мг/кг/сутки до 5 мг/сутки Более 50 кг – 5 мг (в 1 прием)	от 0,6 мг/кг/ сутки до 40 мг/кг/сутки
	Лизиноприл* *(код АТХ: C09AA03)*	Старше 6 лет - 0,07 мг/кг/сутки до 5 мг/сутки (в 1 прием)	от 0,6 мг/кг/ сутки до 40 мг/кг/сутки
	Рамиприл* *(код АТХ: C09AA05)*	Старше 6 лет – 1,6 мг/м^2/сутки (в 1 прием)	6 мг/м^2/сутки
Блокаторы рецепторов ангиотензина	Лозартан* *(код АТХ: C09CA01)*	Старше 6 лет – 0,7 мг/кг/сутки до 50 мг (в 1 прием)	от 1,4 мг/кг/ сутки до 100 мг/сутки
	Ирбесартан* *(код АТХ: C09CA04)*	6-12 лет – 75 мг/сутки Старше 13 лет – 150 мг/сутки (в 1 прием)	6-12 лет – 150 мг/сутки Старше 13 лет – 300 мг/сутки (в 1 прием)
	Кандесартан* *(код АТХ: C09CA06)*	1-5 лет – 0,02 мг/кг/сутки До 50 кг – 4 мг/сутки Более 50 кг – 8 мг/сутки (в 1 прием)	0,4 мг/кг/сутки до 16 мг/сутки До 50 кг – 16 мг/сутки Более 50 кг – 32 мг/сутки
	Олмесартан	Старше 6 лет Менее 35 кг – 10 мг/сутки Более 35 кг – 20 мг/сутки (в 1 прием)	Старше 6 лет Менее 35 кг – 20 мг/сутки Более 35 кг – 40 мг/сутки (в 1 прием)
	Валсартан	Старше 6 лет – 1,3 мг/кг (в 1 прием)	Старше 6 лет – 2,7 мг/кг до 160 мг/сутки (в 1 прием)
Блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридиновые)	Амлодипин *(код АТХ: C08CA01)*	1-5 лет – 0,1 мг/кг/сутки (в 1 прием) Старше 6 лет – 2,5 мг/сутки (в 1 прием)	1-5 лет – 0,6 мг/кг/сутки до 5 мг/сутки до 10 мг/сутки
	Фелодипин* *(код АТХ: C08CA02)*	Старше 6 лет – 2,5 мг/сутки (в 1 прием)	10 мг/сутки
	Нифедипин* замедленного высвобождения *(код АТХ: C08CA05)*	0,25-0,50 мг/кг/сутки (в 1-2 приема)	от 3 мг/кг/сутки до 120 мг/сутки
Диуретики	Гидрохлоротиазид *(код АТХ: C03AA03)*	1,0 мг/кг/сутки (в 1-2 приема)	2,0 мг/кг/сутки до 37,5 мг/сутки
	Хлорталидон* *(код АТХ: C03BA04)*	0,3 мг/кг/сутки (в 1прием)	2,0 мг/кг/сутки до 50 мг/сутки
	Хлоротиазид *(код АТХ: C03AA04)*	10 мг/кг/сутки (в 1-2 приема)	20 мг/кг/сутки до 375 мг/сутки (в 1-2 приема)
	Индапамид* *(код АТХ: C03BA11)*	1,5 мг/сутки (в 1 прием)	1,5 мг/сутки

Примечание. * – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год [9, 13]; ** – у детей с разрешения локального этического комитета медицинской организации, при наличии информированного согласия родителей и ребенка в возрасте старше 14 лет

Выбор препарата осуществляется с учётом индивидуальных особенностей пациента, возраста, сопутствующих состояний (ожирение, сахарный диабет, состояние вегетативной нервной системы, гипертрофия миокарда левого желудочка, функциональное состояние почек).

В соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственных препаратов (листком-вкладышем) и данными государственного реестра лекарственных средств большинство лекарственных препаратов из перечисленных групп имеют противопоказание - возраст до 18 лет, в связи с неустановленной эффективностью и безопасностью применения. Но возможность назначения этих препаратов в педиатрической практике была показана в рандомизированных, плацебо контролируемых, клинических исследованиях или в серии клинических испытаний. Некоторые препараты включены в этот перечень на основании сложившегося мнения экспертов [5, 9, 15].

Одной из основных назначаемых групп лекарственных препаратов при артериальной гипертензии в педиатрической практике являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Это эффективные препараты, снижающие содержание в плазме протеолитического фермента ренина и уменьшающие превращение ангиотензина I в высокоактивный ангиотензин II [4]. Ассортимент данных лекарственных препаратов, применяемый у детей и подростов на основании клинических рекомендаций, представлен 5-тью международными непатентованными наименованиями: каптопил, эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, рамиприл.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента на фармацевтическом рынке представлены 164 торговыми наименованиями на основании зарегистрированных в государственном реестре лекарственных средств, применяемых для лечения артериальной гипертензии у детей и подростков на основании клинических рекомендаций. Среди них наибольшая доля (количество) торговых наименований иАПФ приходится на лекарственный препарат с международным непатентованным наименованием (МНН) лизиноприл 53(32%), на долю эналаприла (МНН) приходится 51(31%), каптоприла (МНН) – 28(17%), рамиприла (МНН) – 23(14%), фозиноприла (МНН) – 9(6%).

Таблица 2. Структура ассортимента лекарственных препаратов, применяемых для лечения артериальной гипертензии у детей и подростков на основании клинических рекомендаций

Международное непатентованное наименование	Торговое наименование	Комбиниро-ванные лекарственные препараты	С одним действующим веществом	Зарубежные лекарственные препараты	Отечественные лекарственные препараты
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента					
Каптоприл	28	2	26	8	20
Лизиноприл	53	20	33	33	20
Эналаприл	51	19	32	22	29
Рамиприл	23	9	14	14	9
Фозиноприл	9	1	8	3	6
Антагонисты ангиотензина II					
Ирбесартан	8	3	5	6	2
Кандесартан	14	5	9	6	8
Лозартан	52	22	30	29	23
Бета-адреноблокаторы					
Метопролол	32	3	29	17	15
Бисопролол	47	11	36	21	26
Атенолол	27	4	23	14	13
Пропранолол	12	-	12	2	10
Блокаторы кальциевых каналов					
Амлодипин	96	51	45	56	40
Фелодипин	5	1	4	3	2
Нифедипин	14	-	14	11	3
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики					
Гидрохлортиазид	98	92	6	62	36
Хлорталидон	5	4	1	4	1
Индапамид	67	23	44	27	40

В ходе контент-анализа установлено, что препараты данной группы изготавливаются в 19 странах мира. Из 164 торговых наименований 84 (51%) лекарственных средств российского производства и 80 (49%) препаратов зарубежного изготовления. Наибольшая доля 8 (10%) отечественных лекарственных препаратов производится компанией ООО «Озон». Из зарубежных производителей лидирующие позиции по производству ингибиторов АПФ занимает Индия и на её долю приходится 17 (21%) торговых наименований. Среди иАПФ наибольшая доля лекарственных препаратов производится в лекарственной форме таблетки и составляет 152 (92,7%) от общего числа торговых наименований; капсулы составляют 7 (4,3%); капсулы с модифицированным высвобождением составляют 2 (1,2%); раствор для внутривенного введения составляют 1 (0,6%); таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2 (1,2%) торговых наименований.

В группе ингибиторов ангиотензинпревращающих ферментов 113 (69%) торговых наименований содержат одно действующее вещество, 51 (31%) торговых наименований являются комбинированными. Наибольшее число комбинированных лекарственных средств относятся к иАПФ в комбинации с диуретическими препаратами (тиазидами – гидрохлоротиазидом (МНН)) и на их долю приходится 29 (57%) торговых наименований.

Второй группой лекарственных препаратов, назначаемых при артериальной гипертензии у детей и подростов являются антагонисты рецепторов ангиотензина II (AT_1-подтип). Ангиотензин II – основной эффекторный пептид ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, который оказывает сильное сосудосуживающее действие, повышает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), вызывает быстрое повышение АД. Такой эффект способствуют развитию гипертензии. Блокада AT_1-рецепторов препятствует развитию эффектов ангиотензина II, опосредуемых этими рецепторами, что предотвращает неблагоприятное влияние ангиотензина II на сосудистый тонус и сопровождается снижением повышенного АД [4].

В педиатрической практике блокаторы рецепторов ангиотензина II применяются под 3-мя международными непатентованными наименованиями и 74 торговыми наименованиями. Лозартан (МНН) представляет на фармацевтическом рынке 52 (70%) торговых наименований, от доли лекарственных препаратов антагонистов рецепторов ангиотензина II, применяемых для лечения артериальной гипертензии у детей и подростков на основании клинических рекомендаций. Кандесартан выпускается под 14 (19%) торговых наименований, ирбесартан – под 8 (11%) торговых наименований. Блокаторы рецепторов ангиотензина II выпускаются 17 станами мира. Отечественные препараты выпускаются под 33 (45%) торговых наименований, из которых 7 (21%) производится компанией ООО «КРКА-РУС». На долю зарубежных производителей приходится 41 (55%) торговых наименований и лидирующие позиции по производству данной группы лекарственных средств занимает Индия 9 (12%) торговых наименований.

Согласно результатам проведенного контент-анализа, лекарственная форма антагонистов рецепторов ангиотензина II на 59 (80%) представлена таблетками, покрытыми пленочной оболочкой, на 15 (20%) – таблетками. Большая часть выпускаемых лекарственных препаратов данной группы являются средствами с одним действующим веществом и составляют 44 (59%), комбинированных препаратов производят 30 (41%) торговых наименований. Блокаторы рецепторов ангиотензина II в комбинации с диуретическими препаратами (тиазидами – гидрохлоротиазидом (МНН)) выпускаются под 25 торговыми наименованиями.

Согласно клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у детей», утвержденная Министерством Здравоохранения Российской Федерации для терапии применяют бета-адреноблокаторы, преимущественно оказывающие блокирующее действие на β-адренорецепторы. Представлена данная фармакологическая группа неселективными β-адреноблокаторами (β_1 и β_2 - адренорецепторы) – пропранолол (МНН) и селективными β-адреноблокаторами (преимущественно блокирующие β_1 – адренорецепторы) – атенолол (МНН), бисопролол (МНН), метопролол (МНН). Метопролол на фармацевтическом рынке выпускается под 32 (27%) торговых наименований, атенолол под 27 (23%) торговых наименований, бисопролол под 47 (40%) торговых наименований и пропранолол под 12 (10%) торговых наименований.

Производится большая часть лекарственных препаратов данной фармакологической группы на территории Российской Федерации и составляет 64 (54%) торговых наименований (ТН), а на территории зарубежных производителей изготавливается 54 (46%) ТН. Наибольшее количество торговых наименований на территории России отечественными компаниями производит ЗАО «Канонфарма продакшн» 5 (8%), зарубежным производителем является Индия, производящая 8 (12,5%) ТН.

Из 118 торговых наименований бета-адреноблокаторов 100 (85%) торговых наименований с одним действующим веществом, 18 (15%) являются комбинированными. Препараты данной группы выпускаются в лекарственных формах: таблетки 56 (47,5%), раствор для внутривенного введения

23 (19,5%), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 (42%), таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой 50 (8%), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 (42%).

Следующая группа лекарственных препаратов, применяемая при артериальной гипертензии у детей и подростов – блокаторы кальциевых каналов. Антагонисты кальция тормозят проникновение ионов кальция из экстрацеллюлярного пространства в мышечные клетки сердца и сосудов через медленные кальциевые каналы L-типа. Снижая концентрацию ионов Ca^{2+} в кардиомиоцитах и клетках гладкой мускулатуры сосудов, блокируя L-каналы, нормализуют трансмембранный ток ионов Ca^{2+}, нарушенный при артериальной гипертензии [4]. Представлена фармакологическая группа 3-мя международными непатентованными наименованиями, на которые приходится 115 торговых наименований.

Лекарственный препарат амлодипин (МНН) представлен 96 (83%) торговых наименований, на долю фелодипина приходится 5 (4%) торговых наименований, нифедипин представлен 14 (12%) торговых наименований. Производятся блокаторы кальциевых каналов, зарегистрированные в государственном реестре лекарственных средств 22-тью странами мира. Отечественные препараты выпускаются под 45 торговыми наименованиями, зарубежные препараты – под 70 торговыми наименованиями. Лидирующие позиции по производству антагонистов кальция на территории Российской Федерации занимают Россия 45 (39%), Венгрия 13 (11%), Индия 12 (10%) торговых наименований. Выпускаются антагонисты кальция в форме таблеток 77(67%); таблеток, покрытых пленочной оболочкой 22 (19%); таблеток с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 1,7% (2); таблеток с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 11 (9,7%); капсул 2 (1,7%); капсул с модифицированным высвобождением 1 (0,9%).

Из 115 торговых наименований 63 (55%) являются лекарственными препаратами с одним действующим веществом, 52 (45%) комбинированными. Также для лечения артериальной гипертензии у детей и подростков рекомендуется применение тиазидных и тиазидоподобных диуретических лекарственных средств. Их механизм действия основан на способности оказывать влияние на электролитический баланс в организме, а именно замедление проникновения ионов калия, натрия и хлора в почечные структуры и ускорение того же процесса в отношении кальция [4]. Результатом оказывается падение артериального давления, нормализация частоты сердечных сокращений, снижение нагрузки на кардиальные структуры. С данной целью в педиатрии применяются лекарственные препараты с 3-мя международными непатентованными наименованиями.

Производятся данные лекарственные препараты под 170-тью торговыми наименованиями. Гидрохлортиазид выпускается под 98 торговыми наименованиями, что составляет 57% от общей доли ТН данной группы лекарственных средств. Хлорталидон реализуется под 5-тью торговыми наименованиями, что составляет 3%. Индапамид производится под 67 (39%) торговых наименований.

Осуществляют производство тиазидных диуретиков, зарегистрированных в государственном реестре лекарственных препаратов [3] 22 страны мира. Большая доля производится на территории Российской Федерации 77 (45%) лекарственных препаратов. На втором месте по производству Словения 15 (9%) торговых наименований. На третьем месте Индия, на её долю приходится 12 (7,5%) торговых наименований. Препараты данной фармакологической группы выпускаются в форме таблеток 40,2% (67); таблеток, покрытых пленочной оболочкой 72 (42%); таблеток с пролонгированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой и таблеток пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, на которые приходится по 8 (4,8%) торговых наименований; таблеток с контролируемым высвобождением, покрытых пленочной оболочкой 4 (2,4%); капсул с модифицированным высвобождением и таблеток с модифицированным высвобождением покрытых оболочкой по 2(1,2%) торговых наименования.

Наибольшее число лекарственных препаратов преимущественно выпускаются в комбинированном составе и на их долю приходится 119 (70%) торговых наименований, лекарственных средств с одним действующим веществом выпускают 51(30%). Основная часть номенклатуры комбинированных лекарственных препаратов данной группы приходится на средство с международным непатентованным наименованием гидрохлортиазид в комбинации с другими препаратами, оказывающими действие на сердечно-сосудистую систему.

Вышерассмотренные лекарственные препараты входят в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [14]. Задачей государственного регулирования цен на лекарственные средства является повышение доступности лекарственных средств для населения и лечебно-профилактических учреждений.

Согласно распоряжению Правительства Российской Федерации №2406-р от 12.10.2019. «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 год», в Перечень лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистой системы входят восемь групп ЛС, из них 4 рекомендуются для применения у детей и подростков с артериальной гипертензией. По состоянию на 2020 год в Перечень ЖНВЛП входит 53 лекарственных средства под международными непатентованными наименованиями для лечения сердечно-сосудистой системы, из них на лекарственные препараты применимые в детской и подростковой практике приходится 12 МНН. В Перечень включены средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему (С09), это ингибиторы АПФ (С09А) – лекарственные препараты каптоприл, эналаприл, лизиноприл и антагонисты рецепторов ангиотензина II (С09С) – лозартан. Также включены блокаторов кальциевых каналов (С08) – производные дигидропиридина (С08СА) амлодипин и нифедипин. Из фармакологической группы бета-адреноблокаторы (С07) к Перечню относят неселективные (пропранолол) и селективные (атенолол, бисопролол, метопролол) лекарственные препараты под международными непатентованными наименованиями. Из диуретических лекарственных препаратов (С03) в Перечень включены тиазидные диуретики – гидрохлортиазид и тиазидоподобные диуретики (сульфонамиды) – индапамид.

Обсуждение результатов исследования

В связи с назревшей необходимостью определения принципов диагностики, лечения и профилактики АГ у детей (1-12 лет) и подростков (13-18 лет) в 2003 г. были созданы первые Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России. Позднее был осуществлен второй пересмотр Рекомендаций 2003 г с изменениями, которые были внесены в связи с появлением результатов новых исследований отечественных и зарубежных специалистов последних лет, предложений американской рабочей группы, изложенных в четвёртом отчёте в 2004 г., Рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии 2008 г (третий пересмотр), Рекомендаций Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов 2007 г. [9].

В ходе исследования был проведен анализ рынка лекарственных препаратов, применяемых при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Для лечения артериальной гипертензии у детей и подростков рекомендуются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; блокаторы рецепторов ангиотензина; бета-адреноблокаторы; блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридиновые); диуретики. Препараты данных фармакологических групп, зарегистрированные на территории Российской Федерации, изготавливаются под 641 торговым наименованием в 35 странах мира. Доля России в производстве вышеуказанных групп лекарственных препаратов составляет 47% (303) торговых наименований. Доля зарубежных производителей составляет 53% (338) торговых наименований. Препараты исследуемых групп выпускаются преимущественно в лекарственной форме таблетки 57% (367) торговых наименований (рис.).

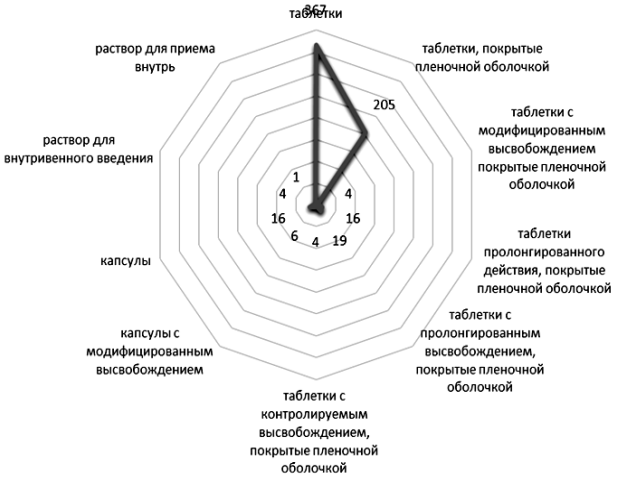


Рис. 1. Макроконтур ассортимента лекарственных препаратов для лечения артериальной гипертензии у детей и подростков

Данная лекарственная форма обладает рядом преимуществ: выпускаются в разных дозировках; таблетки с диаметром более 9 мм имеют риску, по которой легко разламываются и могут делиться с достаточной точностью на 2 или 4 приема; имеют длительный срок хранения; портативны, что обеспечивает удобство отпуска, хранения и транспортировки; маскировка неприятных органолептических свойств лекарственных веществ

По состоянию на 2020 г. в Перечень ЖНВЛП входит 53 лекарственных средства под международными непатентованными наименованиями для лечения сердечно-сосудистой системы, из них на лекарственные препараты применимые в детской и подростковой практике приходится 23% (12 МНН).

Заключение

В настоящее время одним из основных и актуальных документов являются «Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у детей»», разработанные профессиональной ассоциацией детских кардиологов России и Союзом педиатров России и утвержденные Министерством Здравоохранения Российской Федерации в 2016 году [9]. Пересмотр данных клинических рекомендаций осуществляется каждые 5 лет, они предназначены для практических врачей, занимающихся диагностикой, лечением и профилактикой артериальной гипертензии у детей и подростков.

Использование антигипертензивных препаратов у детей и подростков осложнено недостаточной научной базой данных, касающихся эффективности лекарственных препаратов и особенностей их фармакокинетики у детей, а также отсутствием рекомендаций со стороны производителей лекарств по применению многих препаратов в детском и подростковом возрастах. Существенно затрудняет применение антигипертензивных препаратов отсутствие четких возрастных формулярных рекомендаций.

Литература (references)

1. Всемирная организация здравоохранения // URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases (дата обращения 05.11.2019) [*Vsemirnaya organizaciya zdravoohraneniya.* World Health Organization. 05.11.2019. URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases (in Russian)]
2. Статистический сборник 2018 год. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации // Министерство Здравоохранения Российской Федерации. – URL: https://www.rosminzdrav.ru /ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god (дата обращения: 20.09.2019) [*Ministerstvo Zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii.* Ministry of Health of the Russian Federation. 20.09.2019. URL: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god (in Russian)]
3. Государственный реестр лекарственных средств // Министерство Здравоохранения Российской Федерации – URL: https://grls.rosminzdrav.ru. (дата обращения: 05.11.2019) [*Ministerstvo Zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii.* Ministry of Health of the Russian Federation. 05.11.2019. URL: https://grls.rosminzdrav.ru (in Russian)]
4. Регистр лекарственных средств // Система справочников «Регистр лекарственных средств России» - URL: https://www.rlsnet.ru. (дата обращения: 05.11.2019) [*Sistema spravochnikov «Registr lekarstvennyh sredstv Rossii».* Reference system «Register of medicines of Russia». 05.11.2019. URL: https://www.rlsnet.ru (in Russian)]
5. Александров А.А., Балыкова Л.А., Бубнова М.Г. и др. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т.17, №6s1. – 39 с. [Aleksandrov A.A., Balykova L.A., Bubnova M.G. i dr. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* Russian Journal of Cardiology. – 2012. – V.17, N6s1. – 39 p. (in Russian)]
6. Бекезин В.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков (лекция) // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – №3. – С. 192-209. [Bekezin V.V. *Smolenskij medicinskij al'manah*. Smolensk medical almanac. – 2016. – №3. – P.192-209. (in Russian)]
7. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. и др. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. –

Т.8, №4s1. – 32 с. [Aleksandrov A.A., Kislyak O.A., Leont'eva I.V. i dr. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2009. – V.8, N4s1. – 32 p.]
8. Булатов В.П., Макарова Т.П., Садыкова Д.И. и др. Артериальная гипертензия у детей и подростков // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т.84, №4. – С.300-303. [Bulatov V.P., Makarova T.P., Sadykova D.I. i dr. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. Kazan medical journal. – 2006. – V.84, N4. – P.300-303. (in Russian)]
9. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации [текст]: артериальная гипертензия у детей. – Москва: 2016. [*Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Klinicheskie rekomendacii [tekst]: arterial'naya gipertenziya u detej.* Ministry of health of the Russian Federation. Clinical recommendations [text]: arterial hypertension in children. – Moscow: 2016. (in Russian)]
10. Котова Т.В., Римарчук Г.В. Бокова Т.А. и др. Артериальная гипертензия у детей. Современные принципы диагностики и лечения. Учебное пособие. М., 2014. – 39 с. [Kotova T.V., Rimarchuk G.V. Bokova T.A. i dr. *Uchebnoe posobie*. Tutorial. Moscow., 2014. – 39 p. (in Russian)]
11. Козлова Л.В., Крикова А.В., Михайлова О.С. Обзор законодательной базы, регламентирующей аспекты оказания медицинской и фармацевтической помощи детям и подросткам с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии. – 2019. – №4. – С. 233-244. [Kozlova L.V., Krikova A.V., Mikhailova O.S. *Vestnik Smolenskoj Gosudarstvennoj Medicinskoj Akademii.* Bulletin of Smolensk State Medical Academy. – 2019. – N4. – P. 233-244 (in Russian)]
12. Медицинская справочная // Система справочников «Медицинская справочная» – URL: https://med-09.ru. (дата обращения: 05.11.2019) [*Sistema spravochnikov «Medicinskaya spravochnaya».* Reference system «Medical reference». 05.11.2019. URL: https://med-09.ru. (in Russian)]
13. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2016 г. №2885-р «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год» [*Rasporyazhenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 28 dekabrya 2016 g. №2885-r «Perechen' zhiznenno neobhodimyh i vazhnejshih lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya na 2017 god».* Russian Government Order of December 28, 2016 N.2885-r «The list of vital and essential medicines for medical use for 2017». (in Russian)]
14. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12 декабря 2019 г. №2406-р «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 год» [*Rasporyazhenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 12 dekabrya 2016 g. №2406-r «Perechen' zhiznenno neobhodimyh i vazhnejshih lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya na 2020 god».* Russian Government Order of December 12, 2019 N.2406-r «The list of vital and essential medicines for medical use for 2020». (in Russian)]
15. Леонтьева И.В. Лечение артериальной гипертензии у детей и подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т.64, №1. – С. 15-24. [*Leontyeva I.V. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* Russian journal of Perinatology and Pediatrics. – 2019. - V.64, N1. – P. 15-24. (in Russian)]

Информация об авторах

Козлова Людмила Вячеславовна – заслуженный врач Российской Федерации, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор E-mail: milkozlova@yandex.ru

Крикова Анна Вячеславовна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, декан фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anna.krikova@mail.ru

Михайлова Ольга Сергеевна – преподаватель кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vsegda8marta@rambler.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.273.015.2 14.04.03 Организация фармацевтического дела

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.27

АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ АССОРТИМЕНТА ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫХ ПЕРЕЧНЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ КРОВИ, КРОВЕТВОРНЫХ ОРГАНОВ И ОТДЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ, ВОВЛЕКАЮЩИХ ИММУННЫЙ МЕХАНИЗМ

© Самощенкова И.Ф.[1], Гаранкина Р.Ю.[2], Лебедева Н.Ю.[1], Хмарина А.К.[1], Омельченко А.А.[3]

[1]*Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева, Россия, 302026, Орел, ул. Комсомольская, 95*

[2]*Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2*

[3]*Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1*

Резюме

Цель. Изучение структуры ассортимента лекарственных препаратов, применяемых для лечения заболеваний класса болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм.

Методика. В ходе исследования был использован комплекс научных методов системного, логического, маркетингового, структурного видов анализа. В качестве объектов исследования были выбраны нормативные правовые акты, статистические сборники Министерства Здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ), Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС), перечни Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и Минимальный ассортимент лекарственных препаратов для аптечных организаций (МАЛП), а также порядок их формирования; ассортимент лекарственных средств, применяемых для лечения болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм, включенных в ограничительные перечни лекарственных препаратов ЖВНЛП и МАЛП; аналитические данные по основным показателям развития фармацевтического рынка; стандарты медицинской помощи.

Результаты. Общее количество международных непатентованных наименований (МНН), используемых в терапии заболеваний класса D50-D89 КЛАСС III Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, входящих в перечень ЖНВЛП 2020 составило 113 наименования, среди них насчитано 160 лекарственных форм (ЛФ). Общее количество торговых наименований (ТН) – 797. Доля импортных лекарственных препаратов (ЛП) составляет 62% и преобладает над ЛП отечественного производства - 38%. Основной лекарственной формой лекарственных препаратов для терапии заболеваний класса Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм является Раствор для инфузий (30%). Выявлено, что препараты группы В – Кровь и система кроветворения не входят в минимальный ассортимент ЛП 2019 г. Из 6 групп Анатомо-терапевтической классификации (АТХ), используемых в лечении заболеваний класса Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм лишь 3 анатомо-терапевтические группы в МАЛП 2019 года содержат препараты, применяемые в лечении этих нозологий, представленные 8 МНН.

Заключение. Анализ ассортимента по изучаемым нозологиям и группам АТС-классификации показал, что для лечения данной категории больных применяется от трех до шести АТС-групп. Наличие в ассортименте ЛП из разных АТС-групп свидетельствует о том, что лечение заболеваний класса Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм требует комплексного применения препаратов с различными механизмами действия для достижения максимального терапевтического эффекта.

Ключевые слова: перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, минимальный ассортимент лекарственных препаратов, структура ассортимента, лекарственный препарат, нозология, класс болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм

ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF RESTRICTIVE LISTS OF MEDICINES RANGE USED FOR THE TREATMENT OF BLOOD AND BLOOD-FORMING ORGANS DISEASES AND CERTAIN DISORDERS INVOLVING THE IMMUNE MECHANISM

Samoshchenkova I. F.[1], Garankina R.Yu.[2], Lebedeva N.Y.[1], Khmarina A.K.[1], Omelchenko A.A.[3]
[1]*Orel State University. I.S. Turgenev, 95, Komsomolskaya St., 302026, Orel, Russia*
[2]*First Moscow State Medical University, 8, Trubeckaja St., 119991, Moscow, Russia*
[3]*Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovitjanova St., 117997, Moscow, Russia*

Abstract

Objective. The objective of this article is the research of the structure of drugs assortment for the treatment of diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism included in the restrictive lists of drugs.

Methods. We used a complex of scientific methods such as systemic, logical, marketing, structural types of analysis in this research. The objects of the study are regulatory legal acts, statistical compilations of the Ministry of Health care of the Russian Federation, State register of medicines, lists of vital necessary and important medicines (VNIM) and minimum range of medicines for pharmacies (MRM), as well as the procedure for their formation; the range of medicines used for the treatment of Diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism class diseases included in the restrictive lists of VNIM and MRM; analytical data on the main indicators of the development of pharmaceutical market; health care standards.

Results. The total number of international nonproprietary names (INN) used in the treatment of CLASS III D50-D89 Diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism included in the 2019 VNIM list is 113 INNs, 160 drug forms (DF). The total number of trade names (TN) is 797, the part of domestically produced drugs is 62%, imported drugs - 38%. The main dosage form of drugs used for the treatment of Diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism class diseases is solutions for infusions (30%). It was found that drugs of group "B - Blood and blood flow" were not included in the minimum range of medicines (MRM) in 2019. Out of all 6 anatomical therapeutic chemical classification system (ATC) groups used in the treatment of Diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism class diseases only 3 pharmacological groups contain drugs used in the treatment of these nosologies in MRM 2019, which are represented by 8 INNs.

Conclusions. An analysis of the range of nosologies studied and the ATC classification groups showed that three to six ATC groups were used to treat this category of patients. The range of vital necessary and important medicines used in the treatment of the group of diseases under investigation was developed.

Keywords: list of vital and essential drugs, minimum range of medicines, assortment structure, drug, nosology, diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism class

Введение

Указом Президента Российской Федерации №598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» от 7 мая 2012 г., помимо прочего, предусматриваются следующие меры: реализация Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2024 г.; доведение объема производства отечественных ЛП по номенклатуре перечня стратегически значимых ЛП и перечня ЖНВЛП до 90 процентов наименований ЛП для медицинского применения по номенклатуре перечня ЖНВЛП [2-5, 7, 8].

Заболевания крови включены в список основных классов болезней и вынесены в отдельный, III Класс, согласно Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10). Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, в основном связаны с генетическим фактором и нешироко распространены среди населения, по сравнению с прочими заболеваниями. Согласно Постановлению Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. №715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих» заболевания класса III не являются социально значимыми [6]. Анализ ЖНВЛП 2019 г. показал, что перечень препаратов, используемых в терапии Болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм, с каждым годом пополняется. Детальный структурный анализ

ЛП, применяемых в лечении Болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм, является неотъемлемым компонентом к совершенствованию механизмов оказания специализированной медицинской помощи в сфере данной нозологии [1].

Методика

Комплексное исследование проводилось последовательно из трех этапов. На начальном этапе была проанализирована совокупность лекарственных препаратов, применяемых в терапии Класса III Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, и выделены препараты, входящие в ограничительные перечни. В ходе анализа устанавливалось общее количество применяемых в терапии данной нозологии МНН, ТН и ЛФ, доля импортного и отечественного производства. На втором этапе проводилось сравнение состава лекарственных препаратов, применяемых в терапии болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм, входящих в ограничительные перечни с 2017 по 2019 гг., и оценивалось наличие и характер изменений. На третьем этапе анализировалось разнообразие лекарственных форм, включенных в ограничительные перечни в рамках исследуемого класса заболеваний, с выявлением преобладающих форм, а также применимость лекарственных форм в разных возрастных категориях.

Результаты исследования и их обсуждение

Лекарственная терапия, включенная в современные стандарты оказания медицинской помощи при лечении Болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм, является ключевым компонентом лечения наряду с инвазивными методами. У терапии лекарственными препаратами есть преимущество, которое выражается в возможности корректировки дозы и режима введения препарата на любом этапе лечения, а также в возможности замены лекарства при необходимости (при наличии аналогов). Вместе с этим, для пациентов с исследуемой нозологией существуют ограничения, связанные с особенностью способа введения лекарственных препаратов, – большинство требует парентерального введения, а, следовательно, обученного персонала и нахождения в стационаре. Одним из параметров, формирующих ограничительные перечни лекарственных средств, является статистика заболеваемости и ведущие нозологии (табл.1) [9, 10, 14-16].

Таблица 1. Количество ассортиментных позиций жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, используемых для лечения заболеваний класса D50-D89 согласно МКБ-10 (на 01.01.2020 г.)

Болезни МКБ-10	ЖНВЛП					
	АТХ	МНН	ТН	ЛФ	Отечественные ЛП	Импортные ЛП
D50-D89 КЛАСС III Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушений, вовлекающие иммунный механизм						
D50-D53 Анемии, связанные с питанием	3	9	40	15	15	30
D55-D59 Гемолитические анемии	7	12	81	22	36	52
D60-D64 Апластические и другие анемии	5	19	95	30	43	61
D65-D69 Нарушения свертываемости крови, пурпура и другие геморрагические состояния	6	32	153	32	70	97
D70-D77 Другие болезни крови и кроветворных органов	6	15	160	28	56	114
D80-D89 Отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	8	26	268	33	105	177
ИТОГО:	35	113	797	160	325	531

В результате маркетингового анализа по данным 2019 года была определена сумма ЛП, используемых для лечения заболеваний класса Болезни крови, кроветворных органов и отдельные

нарушения, вовлекающие иммунный механизм, включенных в ограничительные перечни лекарственных препаратов, характеризующаяся следующими показателями: ЖНВЛП: 113 МНН, 797 ТН, 1053 ЛП. МАЛП: 8 МНН,121 ТН, 164 ЛП.

Согласно данным таблицы 1, доля ЛП отечественного производства составила 38%, или 325 ЛП, импортного – 62%, или 531 ЛП. Среди исследуемого массива препаратов наибольшую часть составляют препараты из группы B02BD факторы свертывания крови B05BB растворы, влияющие на водно-электролитный баланс. Основываясь на данных по соотношению импортных и отечественных препаратов, используемых с терапии заболеваний класса новообразования, доле препаратов, производимых только за рубежом, можем сделать вывод, что на данный момент реализация политики импортозамещения в фармацевтической промышленности показывает отрицательную динамику [12, 13].

По результатам первого этапа исследований были определены лекарственные препараты, включенные в состав исследуемых нами ограничительных перечней в период с 2017 по 2019 г. (табл. 2). Лекарственные препараты в перечнях ЖНВЛП и МАЛП рассмотрены в соответствии с международной классификацией болезней Десятого пересмотра, разработанной Всемирной Организацией Здравоохранения [11, 18].

Таблица 2. Лекарственные препараты для лечения заболеваний класса «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм», включенные в перечни ЖНВЛП и МАЛП за 2017-2019 гг.

№ п/п	АТС-группа	Кол-во ЛП в ЖНВЛП 2017 (абс. / %)	Кол-во ЛП в МАЛП 2017 (абс. / %)	Кол-во ЛП в ЖНВЛП 2018 (абс. / %)	Кол-во ЛП в МАЛП 2018 (абс. / %)	Кол-во ЛП в ЖНВЛП 2019 (абс. / %)	Кол-во ЛП в МАЛП 2019 (абс. /%)
1	Пищеварительный тракт и обмен веществ (A)	4/3,77	2/1,88	4/3,74	2/1,87	6/4,23	2/1,76
2	Кровь и система кроветворения (B)	26/24,53	-	27/25,23	-	28/24,77	-
3	Гормональные препараты системного действия, кроме половых гормонов и инсулинов (H)	7/6,60	2/1,88	7/6,54	2/1,87	8/7,08	2/1,76
4	Нервная система (N)	1/0,94	-	1/0,93	-	1/0,9	-
5	Противомикробные препараты системного действия (J)	11/10,38	1/0,94	11/10,28	1/0,93	11/9,73	4/3,53
6	Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы (L)	8/7,55	-	8/7,48	-	10/8,85	-
Итого:		57/100,00	5/100,00	58/100,00	5/100,00	64/100,00	8/100,00

Ограничительные перечни ЛП России представляют собой постоянно изменяющиеся системы, в которых более эффективные ЛП заменяют менее эффективные, постоянно наблюдается качественный рост числа ЛП в большинстве групп АТХ [17, 18]. В связи с этим, решили проследить изменения, происходящие с исследуемыми перечнями ЛП. Нами было проанализировано общее количество ЛП, включенное в состав перечней ЖНВЛ и МАЛП за 2017-2019 г., используемых в терапии Болезней крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, а также просчитано количественное и процентное содержание каждой фармакотерапевтической группы по следующей формуле:

$$\text{Доля ФТ гр (\%)} = \frac{NATC}{N\,\text{общ}}, \text{ где}$$

Доля ФТ гр (%) – доля фармакотерапевтической группы в процентах, $N_{АТС}$ – кол-во МНН на АТС-группу, $N_{общ}$ – общее кол-во МНН на весь перечень.

Анализ изменений показал следующее. Общее количестве МНН за три года увеличилось на 17 МНН (+26,6%). За исследуемый период преобразования произошли в группах Пищеварительный тракт и обмен веществ (A): + 2 МНН (25,0 %), Кровь и система кроветворения (B): + 2 МНН (25,0 %), Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы (L): + 2 МНН (25,0 %). Данные

свидетельствуют о незначительном росте количества препаратов, включенных в Перечень ЖНВЛП и применяющихся для лечения болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм (рис. 1). Можно сделать вывод о том, что по данному классу заболеваний ассортимент жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов сформирован и удовлетворяет потребностям населения [19, 20].

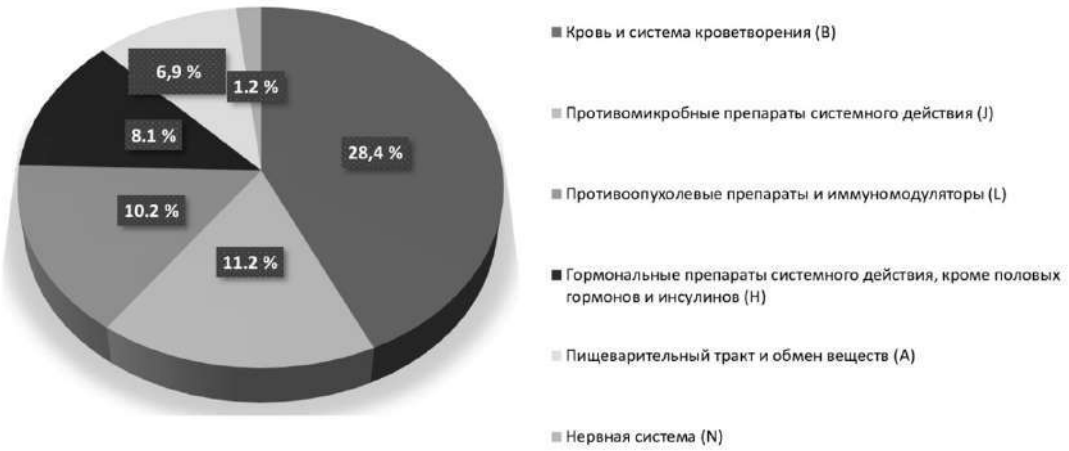


Рис. 1. Структура российского ассортимента лекарственных препаратов для лечения класса Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, входящих в перечень ЖНВЛП 2019

Отметим, что препараты группы B – Кровь и система кроветворения не входят в минимальный ассортимент ЛП 2019 г. Из 6 групп АТС, используемых в лечении заболеваний класса Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм лишь 3 анатомо-терапевтические группы в МАЛП 2019 г. содержат препараты, применяемые в лечении этих нозологий, представленные 8 МНН, а именно: 2 МНН из группы Пищеварительный тракт и обмен веществ (A) – аскорбиновая кислота, бифидобактерии бифидум; 4 МНН из группы Противомикробные препараты системного действия (J) – умифеновир, флуконазол, ацикловир, ципрофлоксацин; 2 МНН из группы Гормональные препараты системного действия, кроме половых гормонов и инсулинов (H). Таким образом, всего 8 МНН из 113, используемых в терапии заболеваний класса Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, присутствуют в МАЛП 2019 г., что составляет 7,08%. Проанализировав же соотношение торговых наименований, которые относятся к включенным в МАЛП 8 МНН, мы получили следующие результаты: 8 МНН соответствуют 121 ТН, всего же по исследуемой нозологии используется около 797 ТН. Переведя полученное количество ТН в проценты, получим, что 15,2% препаратов, используемых в терапии заболеваний класса Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, входят в МАЛП 2019 г. Такая разница в соотношении легко объяснима, данные препараты (вошедшие в МАЛП 2019) являются широко используемыми не только в данной группе заболеваний и производятся многими отечественными и зарубежными фармкомпаниями.

Разнообразие лекарственных форм очень важно с фармакологической точки зрения, так как наличие на фармацевтическом рынке разных лекарственных форм у одного лекарственного препарата позволяет расширить круг пациентов, для которых возможно его применение (так как на удобство применения ЛП влияют: возраст, психоэмоциональный фактор, особенности физиологии). В табл. 3 представлены все ЛФ, имеющиеся среди препаратов для лечения Болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм, а также отражено распределение кол-ва ЛП в соответствии с возрастными категориями пациентов.

Согласно таблице, в перечень входит порядка 21 ЛФ, среди которых подавляющим большинством являются парентеральные формы, а оставшаяся часть приходится на энтеральные. Большая часть препаратов, около 76%, доступна для применения во всех возрастных категориях – от 0 и старше (табл. 3).

По результатам маркетингового анализа сформирован макроконтур ассортимента целевого сегмента Российской Федерации, отражающий потенциал лекарственной помощи (рис. 2).

Таблица 3. Разнообразие лекарственных форм препаратов для лечения болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм, входящих в перечень ЖНВЛП 2019 с распределением по возрастным категориям пациентов

ЛФ	Возраст					
	0-1	1-3	3-6	6-12	12-18	18+
Таблетки	14	14	14	14	14	15
Раствор для внутривенного и подкожного введения	12	12	12	12	12	14
Раствор для инъекций	14	15	15	15	15	21
Раствор для подкожного введения	-	-	-	-	-	1
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	5	5	5	5	7	17
Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий	6	6	7	7	7	9
Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения	15	15	15	17	17	20
Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций	1	1	2	2	2	2
Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения	1	1	1	1	1	1
Капсулы	-	-	-	-	-	2
Концентрат для приготовления раствора для инфузий	-	-	-	-	-	9
Раствор для инфузий	54	67	67	68	71	73
Раствор для внутривенного введения	23	23	23	24	28	30
Раствор для внутримышечного введения	7	7	7	7	7	7
Раствор для инъекций и наружного применения	1	1	1	1	1	1
Раствор для внутривенного и внутримышечного введения	5	5	5	5	5	5
Растворы для перитонеального диализа	10	10	10	10	10	10
Растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций	5	5	5	5	5	5
Порошок для приготовления раствора для подкожного введения	-	-	-	-	-	1
Порошок для ингаляций дозированный	-	-	-	1	1	1
Эмульсия для инфузий	2	2	3	3	2	3
Всего:	175	189	192	197	205	247

Рис. 2 Ассортиментный макроконтур лекарственных препаратов для лечения заболеваний класса «Болезни крови, кроветворных органов» и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм

Анализ ассортимента препаратов, используемых в лечении заболеваний класса Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, показал следующее: он представлен 66 МНН (75%) класса кровь и система кроветворения (В) в виде 292 ТН преимущественно зарубежного производства (62%). Ведущей подгруппой АТС-группы В являются «Кровезаменители и перфузионные растворы», а именно «Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс» (31%). Основной лекарственной формой ЛП для терапии заболеваний данного класса является Раствор для инфузий (30%).

Заключение

Результаты проведенных исследований показали, что в ассортименте лекарственных препаратов, применяемых для лечения Болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм, и включенных в перечень ЖНВЛП прослеживается тенденция к расширению, однако рост числа МНН с 2017 по 2019 гг. является незначительным. Ассортимент жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, используемые в терапии исследуемого класса заболеваний сформирован. Анализ ассортимента по изучаемым нозологиям и группам АТС-классификации показал, что для лечения данной категории больных применяется от трех до шести АТС-групп. Наличие в ассортименте ЛП из разных АТС-групп свидетельствует о том, что для достижения максимального терапевтического эффекта в лечении Болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм, требуется комплексный подбор ЛП, которые обладают разными фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами.

Литература (references)

1. Федеральный закон №61-ФЗ от 12.04.2010 (ред. от 06.06.2019) «Об обращении лекарственных средств». [*Federal'nyj zakon №61-FZ ot 12.04.2010 (red. ot 06.06.2019) «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv».* Federal Law No. 61-FZ of 12.04.2010 (as amended on 06.06.2019) "On the Circulation of Medicines". (in Russian)]
2. Федеральный закон N 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [*Federal'nyj zakon N 323-FZ ot 21.11.2011 «Ob osnovah ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federacii».* Federal Law N 323-FZ of November 21, 2011 "On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation." (in Russian)]
3. Федеральный закон N 178-ФЗ от 17.07.1999 «О государственной социальной помощи». [*Federal'nyj zakon N 178-FZ ot 17.07.1999 «O gosudarstvennoj social'noj pomoshchi».* Federal Law N 178-FZ of 17.07.1999 "On State Social Assistance"]
4. Постановления Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 (ред. от 20.11.2018) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [*Postanovleniya Pravitel'stva RF ot 28.08.2014 N 871 (red. ot 20.11.2018) «Ob utverzhdenii Pravil formirovaniya perechnej lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennyh preparatov, neobhodimyh dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi».* Resolutions of the Government of the Russian Federation of 08/28/2014 N 871 (as amended on 11/20/2018) "On approval of the Rules for the formation of lists of drugs for medical use and the minimum range of drugs necessary for the provision of medical care." (in Russian)]
5. Указ Президента РФ от 7 мая 2018 г. N 204 "О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года" [*Ukaz Prezidenta RF ot 7 maya 2018 g. N 204 "O nacional'nyh celyah i strategicheskih zadachah razvitiya Rossijskoj Federacii na period do 2024 goda"* Decree of the President of the Russian Federation of May 7, 2018 N 204 "On national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period until 2024" (in Russian)]
6. Постановление Правительства РФ от 01.12.2004 года № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих». [*Postanovleniya Pravitel'stva RF ot 01.12.2004 N 715 «Ob utverzhdenii perechnja social'no znachimyh zabolevanij i perechnja zabolevanij, predstavljajushhih opasnost' dlja okruzhajushhih».* Resolutions of the Government of the Russian Federation of 12/01/2004 N 715 "On approval of the list of socially significant diseases and the list of diseases that pose a danger to others" (in Russian)]
7. Максимкина, Е.А. Государственная политика в области лекарственного обеспечения населения Российской Федерации / Е.А. Максимкина // Новая аптека. – 2014. – №6. – С. 13-14. [*Maksimkina E.A. Novaya apteka.* New pharmacy – 2014. – N.6. – P. 13-14. (in Russian)]
8. Максимкина Е.А. Институциональная среда фармацевтического рынка // Доклад Международной конференции.Фармацевтическое дело - прошлое, настоящее, будущее. – М.: 2002. – С. 185-186. [*Maksimkina E.A. Doklad Mezhdunarodnoj konferencii.Farmacevticheskoe delo - proshloe, nastoyashchee, budushchee.* Report of the International Conference. Pharmaceutical Business - Past, Present, Future. – M .: 2002. - P. 185-186. (in Russian)]
9. Самощенкова И.Ф., Лебедева Н.Ю., Снимщикова И.А., Бобкова Е.А., Омельченко А.А. Анализ лекарственных препаратов болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений,

вовлекающих иммунный механизм, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов 2019 года // Материалы Международной научно-практической конференции. Кемерово, 29 ноября 2019. – Кемерово, 2019 – С. 202-207 [Samoshchenkova I.F., Lebedeva N.Ju., Snimshhikova I.A., Bobkova E.A., Omel'chenko A.A. *Materialy Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii.* Materials of the Science-Practical Conference. – Kemerovo, 2019 - P. 202-207. (in Russian)]

10. Самощенкова И.Ф., Омельченко А.А. Внутригрупповой анализ ассортимента жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, применяемый в лечении болезни крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающие иммунный механизм // Сборник статей Международной научно–практической конференции. Москва, 2020. – Москва, 2020 – С.73-76. [Samoshchenkova I.F., Omel'chenko A.A *Sbornik statej Mezhdunarodnoj nauchno–prakticheskoj konferencii.* Collection of articles of the International Scientific and Practical Conference. – Moscow, 2020 – P. 73-76. (in Russian)]
11. Самощенкова И.Ф., Мелешенко А.В., Доронина Ю.Н., Омельченко А.А. Комплексный анализ перечня минимального ассортимента лекарственных препаратов аптечной организации // Материалы VII Международной научно-практической конференции. – Казань, 2020. С. 23-28. [Samoshchenkova I.F., Meleshenko A.V., Doronina YU.N., Omel'chenko A.A. *Materialy VII Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii.* Materials of the VII International Science-Practical conference. - Kazan', 2020. P. 23-28. (in Russian]
12. Самощенкова И.Ф., Бувина И.В., Гаранкина Р.Ю. Анализ обязательного минимального ассортимента аптечных организаций с позиции импортозамещения на российском фармацевтическом рынке // APRIORI: Электронный научный журнал – 2016. URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=26020173 [Samoshchenkova I.F., Buvina I.V., Garankina R.YU. *APRIORI: Elektronnyj nauchnyj zhurnal.* Science Internet Journal. – 2016. URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=26020173 (in Russian)]
13. Тельнова Е.А. Розничный фармацевтический рынок: основные проблемы и пути их решения // Вестник Росздравнадзора. – 2014. – №6. – С.594. [*Tel'nova E.A. Vestnik Roszdravnadzora.* Roszdravnadzor Bulletin. – 2014. – N6. – P. 594. (in Russian)]
14. Garankina R.Y., Zakharochkina E.R., Samoshchenkova I.F., Lebedeva N.Y., Lebedev A.V. Blockchain Technology and Its Use in the Area of Circulation of Pharmaceuticals // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2018. – Т.10(11). – С. 2715-2717. [Garankina R.Y., Zakharochkina E.R., Samoshchenkova I. F., Lebedeva N.Y. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2018. – V.10(11). – P. 2715-2717. (in English)]
15. Garankina R.Y., Zakharochkina E.R., Samoshchenkova I.F., Kachmarskaya L. M., Lebedev A.V. Marketing analysis of the required drugs in pharmacies // Journal of Advanced Pharmacy Education & Research – Октябрь-декабрь 2019. – Т.9. – С. 76-82. [Garankina R.Y., Zakharochkina E.R., Samoshchenkova I.F., Kachmarskaya L.M. Journal of Advanced Pharmacy Education & Research. – Oct-Dec 2019. – V.9. – P.76-82. (in English)]
16. Samoshchenkova I.F., Kachmarskaya L.M., Snimschikova I.A., Garankina R.Y., Bekhorashvili N.U., A system of adaptive management of a pharmacy's list of essential medicines // Research J. Pharm. and Tech. – 2019. – № 12(12). – С. 5739-5744. [Samoshchenkova I.F., Kachmarskaya L.M., Snimschikova I.A., Garankina R.Y. Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2019. – №12(12). – P. 5739-5744. (in English)]
17. Государственный Реестр лекарственных средств. Электронная версия. – М. – 2010. URL:http://grls.rosminzdrav.ru [*Gosudarstvennyj Reestr lekarstvennyh sredstv. Elektronnaya versiya.* State Register of Medicines. Electronic version. – M. – 2010. URL:http://grls.rosminzdrav.ru (in Russian)]
18. Перечни жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения. [Электронный ресурс] – URL: https://base.garant.ru/72123048/ [*Perechni zhiznenno neobhodimyh i vazhnejshih lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya. [Elektronnyj resurs]* Lists of vital and essential medicines for medical use. [Electronic source] – URL: https://base.garant.ru/72123048/ (in Russian)]
19. Официальный сайт федеральной службы государственной статистики РФ. [Электронный ресурс] – URL: http://www.gks.ru [*Oficial'nyj sajt federal'noj sluzhby gosudarstvennoj statistiki RF. [Elektronnyj resurs]* Official site of the Federal State Statistics Service of the Russian Federation. Electronic resource. – URL: http://www.gks.ru]
20. Статистические материалы департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. [Электронный ресурс]. – URL: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskie-materialy [*Statisticheskie materialy departamenta monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdravoohraneniya. [Elektronnyj resurs]*. Statistical materials of the department of monitoring, analysis and strategic development of health care. [Electronic resource]. – URL: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskie-materialy]

Информация об авторах

Самощенкова Ирина Федоровна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева». E-mail: samoshchenkova.i@yandex.ru

Гаранкина Римма Юрьевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры регуляторных отношений обращения лекарственных средств и медицинских изделий ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)». E-mail: rimma-garankina@yandex.ru

Лебедева Наталья Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева». E-mail: lebnatly@yandex.ru

Хмарина Анастасия Константиновна – студентка 5 курса факультета педиатрии, стоматологии и фармации ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева». E-mail: nast.khmarina@yandex.ru

*Омельченко Анна Александровн*а – студентка 4 курса лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва. E-mail: klovas4@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.377 14.04.03 Организация фармацевтического дела

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.28

АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ АССОРТИМЕНТА ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫХ ПЕРЕЧНЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КЛАССА НОВООБРАЗОВАНИЯ

© Самощенкова И.Ф.[1], Гаранкина Р.Ю.[2], Лебедев А.В.[1], Бобкова Е.А.[1], Омельченко А.А.[3]

[1]*Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева, Россия, 302026, Орел, ул. Комсомольская, 95*
[2]*Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2*
[3]*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова д.1*

Резюме

Цель. Изучение структуры ассортимента лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний класса новообразования, включенных в ограничительные перечни лекарственных препаратов.

Методика. В ходе исследования нами использован комплекс научных методов системного, логического, маркетингового, структурного видов анализа. Объектами исследования явились нормативные правовые акты, статистические сборники Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС), перечни Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и Минимальный ассортимент лекарственных препаратов (МАЛП) для аптечных организаций, а также порядок их формирования; ассортимент лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний класса новообразования, включенных в ограничительные перечни лекарственных препаратов ЖВНЛП и МАЛП; аналитические данные по основным показателям развития фармацевтического рынка; стандарты медицинской помощи.

Результаты. Общее количество международных непатентованных наименований (МНН), используемых в терапии заболеваний класса C00-D48 КЛАСС II Новообразования, входящих в перечень ЖНВЛП 2019 г. составило 142 МНН, 96 лекарственных форм (ЛФ). Общее количество торговых наименований (ТН) – 809, доля лекарственных препаратов (ЛП) отечественного производства составила 48,32%, импортного – 51,68%. Основной лекарственной формой лекарственных препаратов для терапии заболеваний класса новообразования оказались таблетки, покрытые пленочной оболочкой (21,79%). Отметим, что препараты группы L – Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы не входят в минимальный ассортимент ЛП 2019 года. Из 10 групп Анатомо-терапевтической классификации (АТХ), используемых в лечении заболеваний класса новообразования лишь 4 анатомо-терапевтические группы в МАЛП 2019 года содержат препараты, применяемые в лечении этих нозологий, представленные 10 МНН.

Заключение. Анализ ассортимента по изучаемым нозологиям и группам АТС-классификации показал, что для лечения данной категории больных применяется от одной до десяти АТС-групп. Наличие в ассортименте ЛП из разных АТС-групп свидетельствует о том, что лечение новообразований требует комплексного применения препаратов с различными механизмами действия для достижения максимального терапевтического эффекта.

Ключевые слова: перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, минимальный ассортимент лекарственных препаратов, структура ассортимента, лекарственный препарат, нозология, класс новообразования

ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF RESTRICTIVE LISTS` OF MEDICINES RANGE USED FOR THE TREATMENT OF NEOPLASMS CLASS DISEASES

Samoshchenkova I.F.[1], Garankina R.Yu.[2], Lebedev A.V.[1], Bobkova E.A.[1], Omelchenko A.A.[3]

[1]*Orel State University. I.S. Turgenev, 95, Komsomolskaya St., 302026, Orel, Russia*
[2]*First Moscow State Medical University, 8, Trubeckaja St., 119991, Moscow, Russia*
[3]*Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovitjanova St., 117997, Moscow, Russia*

Abstract

Objective. The objective of this article is the research of the structure of drugs assortment used for the treatment of neoplasms class diseases included in the restrictive lists of drugs.

Methods. We used a complex of scientific methods such as systemic, logical, marketing, structural types of analysis in this research. The objects of the study are regulatory legal acts, statistical compilations of the Ministry of Health care of the Russian Federation, State register of medicines, lists of vital necessary and important medicines (VNIM) and minimum range of medicines (MRM) for pharmacies , as well as the procedure for their formation; the range of medicines used for the treatment of neoplasm class diseases included in the restrictive lists of VNIM and MRM ; analytical data on the main indicators of the development of pharmaceutical market; health care standards.

Results. The total number of international nonproprietary names (INNs) used in the treatment of CLASS II C00-D48 Neoplasms included in the 2019 VNIM list is 142 INNs, 96 dosage forms (DFs). The total number of trade names (TNs) is 809, the part of domestically produced drugs is 48.32%, imported drugs - 51.68%. The main dosage form of drugs used for the treatment of Neoplasm class diseases is film-coated tablets (21.79%). It is worth mentioning that drugs of group "L – Antineoplastic and immunomodulating agents" are not included MRM in 2019. Out of all 10 anatomical therapeutic chemical classification system (ATC) groups used in the treatment of Neoplasm class diseases only 4 pharmacological groups contain drugs used in the treatment of these nosologies in MRM 2019, which are represented by 10 INNs.

Conclusions. The analysis of drugs assortment used in the treatment of Neoplasm class diseases showed that from one to ten ATC-groups are prescribed for the therapy of this patients category. The presence of drugs from different ATC groups in the assortment indicates that the treatment of neoplasms requires the complex use of drugs with different mechanisms of action to achieve the maximum therapeutic effect.

Keywords: list of vital and essential drugs, minimum range of medicines, assortment structure, drug, nosology, neoplasms class

Введение

Указ Президента Российской Федерации №598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» от 7 мая 2012 г. предусматривает, в частности следующие меры: реализацию стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 г.; доведение объема производства отечественных препаратов по номенклатуре перечня стратегически значимых лекарственных препаратов (ЛП) и перечня Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) о 90 процентов наименований ЛП для медицинского применения по номенклатуре перечня ЖНВЛП [2-7, 8].

Анализ ЖНВЛП 2019 г. показал, что в перечень препаратов, используемых в терапии новообразований, с каждым годом пополняется. Это происходит в связи с актуализацией проблемы ранней диагностики и эффективного лечения злокачественных новообразований. Детальный структурный анализ ЛП, применяемый в лечении новообразований является неотъемлемым компонентом к совершенствованию оказания специализированной медицинской помощи в сфере данной нозологии [1, 6].

Методика

Комплексное исследование проводилось последовательно из трех этапов. На начальном этапе была проанализирована совокупность лекарственных препаратов, применяемых в терапии Класса II Новообразования, и выделены препараты, входящие в ограничительные перечни. В ходе анализа устанавливалось общее количество применяемых в терапии данной нозологии МНН, торговых наименований (ТН) и лекарственных форм (ЛФ) доля препаратов импортного и отечественного производства. На втором этапе проводилось сравнение состава лекарственных препаратов, применяемых в терапии новообразований, входящих в ограничительные перечни с 2017 по 2019 г., оценивалось наличие и характер изменений. На третьем этапе анализировалось разнообразие лекарственных форм, включенных в ограничительные перечни в рамках исследуемого класса заболеваний, с выявлением преобладающих форм, а также их применимость в разных возрастных категориях.

Результаты исследования и их обсуждение

С помощью лекарственных препаратов сегодня лечат большинство опухолей. Это самый универсальный и самый распространенный метод лечения рака в силу его особенностей: простоты введения пациенту (внутривенно или перорально); доступа лекарства одномоментно во все клетки и ткани организма; возможности на любом этапе корректировать дозу и режим введения препарата или менять лекарство; снижения риска выживания злокачественных клеток в труднодоступных и удаленных местах и возобновления роста опухоли. Учитывая разные механизмы действия, в большинстве случаев подбирается комбинация из двух-трех препаратов разных фармакологических групп. Одним из параметров, формирующих ограничительные перечни лекарственных препаратов является статистика заболеваемости и ведущие нозологии (табл. 1) [9, 10, 14-16].

Таблица 1. Количество ассортиментных позиций жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, использующихся для лечения заболеваний класса новообразования C00-D48 согласно МКБ-10 (на 01.01.2020 г.)

Болезни МКБ-10	ЖНВЛП					
	АТХ	МНН	ТН	ЛФ	Отечест-венные ЛП	Импортные ЛП
C00-D48 КЛАСС II Новообразования						
C00-C97 Злокачественные новообразования						
C00-C14 Злокачественные новообразования губы, полости рта и глотки	1	7	35	17	26	25
C15-C26 Злокачественные новообразования органов пищеварения	5	37	233	37	144	148
C30-C39 Злокачественные новообразования органов дыхания и грудной клетки	3	32	185	29	136	132
C40-C41 Злокачественные новообразования костей и суставных хрящей	2	16	89	25	64	49
C43-C44 Меланома и другие злокачественные новообразования кожи	2	28	109	27	70	67
C45-C49 Злокачественные новообразования мезотелиальной и мягких тканей	1	18	103	21	71	58
C50 Злокачественные новообразования молочной железы	5	46	214	38	140	142
C51-C58 Злокачественные новообразования женских половых органов	2	31	172	39	104	98
C60-C63 Злокачественные новообразования мужских половых органов	5	37	220	42	147	141
C64-C68 Злокачественные новообразования мочевых путей	2	30	141	36	88	79
C69-C72 Злокачественные новообразования глаза, головного мозга и других отделов центральной нервной системы	3	18	94	25	89	75
C73-C75 Злокачественные новообразования щитовидной железы и других эндокринных желез	4	17	87	21	67	53
C76-C80 Злокачественные новообразования неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций	10	54	378	46	276	260
C81-C96 Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей	7	51	272	53	214	160
C999* Диагностика злокачественных новообразований	2	4	22	5	16	10
D00-D09 Новообразования in situ	3	5	15	9	8	10
D10-D36 Доброкачественные новообразования	6	15	121	18	86	73
D37-D48 Новообразования неопределенного или неизвестного характера	5	19	111	25	115	92
Итого:	10	142	809	96	561	600

В результате маркетингового анализа по данным 2019 г. был составлен информационный массив ЛП, используемых для лечения заболеваний класса новообразования, включенных в ограничительные перечни лекарственных препаратов, характеризующийся следующими показателями: ЖНВЛП: 142 МНН, 809 ТН, 1161ЛП; МАЛП: 10 МНН,123 ТН, 194 ЛП.

Обращаясь к табл. 1 видим, что доля ЛП отечественного производства составила 48,32%, импортного – 51,68%. 44 МНН производятся только зарубежём, что составляет 30,99% от всего числа МНН используемых в терапии заболеваний данного класса, среди этих препаратов наибольшую часть составляют L01XC моноклональные антитела и L01XE ингибиторы протеинкиназы. 12 МНН являются препаратами, производимыми только в России – 8,45% от всего числа МНН используемых в терапии заболеваний класса новообразования. Основываясь на данных по соотношению импортных и отечественных препаратов, используемых в терапии

заболеваний класса новообразования, доле препаратов, производимых только зарубежем, можем сделать вывод, что на данный момент реализация политики импортозамещения в фармацевтической промышленности показывает отрицательную динамику [12, 13]. В рамках решения наших задач, на втором этапе, на базе структурного анализа были определены лекарственные препараты в исследуемых нами ограничительных перечнях за 2017-19 гг. (табл. 2).

Лекарственные препараты в перечнях ЖНВЛП и МАЛП рассмотрены в соответствии с международной классификацией болезней Десятого пересмотра (МКБ-10), разработанной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [11, 18].

Таблица 2. Лекарственные препараты для лечения заболеваний класса новообразования, включенные в перечни ЖНВЛП (Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов) и МАЛП (Минимальный ассортимент лекарственных препаратов) за 2017- 2019 гг.

№ п/п	Наименование АТС-группы	Количество ЛП в ЖНВЛП 2017 (абс. / %)	Количество ЛП в МАЛП 2017 (абс. / %)	Количество ЛП в ЖНВЛП 2018 (абс. / %)	Количество ЛП в МАЛП 2018 (абс. / %)	Количество ЛП в ЖНВЛП 2019 (абс. / %)	Количество ЛП в МАЛП 2019 (абс. / %)
1	Пищеварительный тракт и обмен веществ (A)	6/5,71	5/55,56	6/4,83	5/50,00	6/4,23	5/50,00
2	Кровь и система кроветворения (B)	5/4,76	2/22,22	5/4,03	2/20	5/3,52	2/20
3	Сердечно-сосудистаясистема (C)	3/2,86	---	3/2,42	---	3/2,11	---
4	Мочеполовая система и половые гормоны (G)	5/4,76	---	5/4,03	---	6/4,23	---
5	Гормональные препараты системного действия, кроме половых гормонов и инсулинов (H)	10/9,52	2/22,22	10/8,06	2/20,00	11/7,75	2/20,00
6	Костно-мышечная система (M)	4/3,81	---	5/4,03	---	5/3,52	---
7	Нервная система (N)	1/0,95	---	1/0,81	---	2/1,41	---
8	Противомикробные препараты системного действия (J)	3/2,86	---	3/2,42	1/10,00	3/2,11	1/10,00
9	Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы (L)	64/60,95	---	80/64,52	---	94/66,20	---
10	Прочие препараты (V)	6/5,71	---	6/4,83	---	7/4,93	---
Итого:		105/100,00	9/100,00	124/100,00	10/100,00	142/100,00	10/100,00

Ограничительные перечни ЛП России представляют собой постоянно изменяющиеся системы, где одни, менее эффективные ЛП, сменяются новыми, постоянно происходит качественный рост числа препаратов в большинстве групп АТХ [17, 18]. Поэтому несомненный интерес представляет наблюдение за изменением наполнения данных перечней. Было проанализировано наполнение перечней ЖНВЛП и МАЛП за 2017-2019 гг. препаратами, используемыми в терапии заболеваний класса новообразования, просчитано количественное и процентное содержание каждой фармакотерапевтической группы по следующей формуле:

$$\text{Доля ФТ гр (\%)} = \frac{NATC}{N\,\text{общ}},$$ где

Доля ФТ гр (%) – доля фармакотерапевтической группы в процентах; N АТС – кол-во МНН на АТС-группу; N общ – общее кол-во МНН на весь перечень

Говоря об изменении в общем количестве МНН за три года, видим, что наблюдается положительный рост +37 МНН (+26,06%). Значительные преобразования отмечаются в группе «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы» (L), за исследуемый период прирост в количестве МНН составил 30 наименований (+31,91). В особенности стоит отметить такие подгруппы как моноклональные антитела – L01XC и ингибиторы протеинкиназы – L01XE, за три года перечень ЖНВЛП пополнился на 11(+68,75) и 15(+65,22%) наименований соответственно (рис. 1). Такая картина объяснима тем, что данные группы препаратов являются высокоспецифичными агентами, применяемыми в борьбе с заболеваниями класса новообразования. С каждым годом их технология совершенствуется, но при этом цены на данные препараты остаются одними из самых высоких на всем фармацевтическом рынке, поэтому необходимо их своевременное включение в ограничительные перечни с целью регулирования цен, а также возможности льготного обеспечения пациентов этими ЛП [19, 20].

Рис. 1. Структура российского ассортимента лекарственных препаратов для лечения заболеваний класса новообразования, входящих в перечень ЖНВЛП 2019

Отметим, что препараты группы L - Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы не входят в минимальный ассортимент ЛП 2019. Из 10 групп АТХ, используемых в лечении заболеваний класса новообразования лишь 4 группы в МАЛП 2019 содержат препараты, применяемые в лечении этих нозологий, представленные 10 МНН, а именно: 5 МНН из группы Пищеварительный тракт и обмен веществ (A) – ранитидин, фамотидин, омепразол, бифидобактерии бифидум и панкреатин; 2 МНН из группы Сердечно-сосудистая система (C) – спиронолактон и атенолол, 2 МНН из группы Гормональные препараты системного действия, кроме половых гормонов и инсулинов (H) – гидрокортизон и дексаметазон и 1 МНН из группы Противомикробные препараты системного действия (J) – флуконазол. Итого, всего 10 МНН из 142, используемых в терапии заболеваний класса новообразования присутствуют в МАЛП 2019, что составляет 7,04%. Однако, если посчитать данное соотношение по количеству торговых наименований, то увидим другую картину: 10 МНН соответствуют 123 ТН, всего в терапии исследуемой нозологии применяется около 809 ТН, и соответственно 15,2% препаратов, используемых в терапии заболеваний класса новообразования входят в МАЛП 2019. Такая разница в соотношении легко объяснима, данные препараты являются широко используемыми не только в данной группе заболеваний, производятся многими отечественными и зарубежными компаниями.

Разнообразие лекарственных форм очень важно с фармакологической точки зрения, так как наличие на фармацевтическом рынке одного препарата в разных лекарственных формах позволяет применять его расширенному кругу пациентов (включает как возрастной показатель, так и психоэмоциональный фактор, особенности физиологии). В таблице 3 представлены все ЛФ, имеющиеся среди противоопухолевых препаратов, а также отражено распределение количества ЛП в соответствии с возрастными категориями пациентов. Согласно таблице, в перечень входит

порядка 53 ЛФ, среди которых как препараты для парентерального введения (большая часть), внутреннего применения, малая часть препаратов для местного и наружного применения. Большая часть препаратов, более 50%, предназначена для пациентов старше 18 лет, недостаточно разнообразие для пациентов детского возраста, в особенности категорий от 0 до 1 года, от 1 года до 3 лет (табл. 3).

Таблица 3. Разнообразие лекарственных форм противоопухолевых препаратов, входящих в перечень ЖНВЛП 2019 с распределением по возрастным категориям пациентов

ЛФ	Возраст					
	0-1	1-3	3-6	6-12	12-18	18+
Гель для местного и наружного применения	1	1	1	1	1	1
Имплант	-	-	-	-	-	1
Капсулы	20	22	44	45	46	97
Капсулы для подкожного введения пролонгированного действия	-	-	-	-	-	2
Капсулы мягкие	-	-	-	-	-	4
Капсулы пролонгированного действия	1	1	1	1	1	1
Концентрат для приготовления р-ра для в/в введения	1	1	1	1	1	2
Концентрат для приготовления раствора для инфузий	15	23	27	28	28	120
Концентрат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения	4	4	4	4	4	4
Концентрат для приготовления раствора для инфузий и внутрибрюшинного введения	2	2	2	2	2	2
Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления р-ра для инфузий	-	-	-	3	3	15
Лиофилизат для приготовления р-ра для в/в введения	16	16	16	18	18	27
Лиофилизат для приготовления р-ра для в/в и в/м введения	4	4	4	4	4	4
Лиофилизат для приготовления р-ра для в/в и подкожного введения	-	-	1	1	1	10
Лиофилизат для приготовления р-ра для внутрисосудистого введения	1	1	1	1	1	1
Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения	-	3	4	4	4	12
Лиофилизат для приготовления р-ра для инфузий	7	8	9	11	12	36
Лиофилизат для приготовления р-ра для инъекций	11	11	12	12	12	13
Лиофилизат для приготовления р-ра для внутрисосудистого и внутрипузырного введения	15	15	15	15	15	15
Лиофилизат для приготовления р-ра для внутриартериального, внутрипузырного введения и инфузий	1	1	1	1	1	14
Лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения	2	2	2	2	3	3
Лиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения	-	-	-	-	-	3
Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного и подкожного введения с пролонгированным высвобождением	-	-	-	-	-	2
Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия	2	2	2	2	2	4
Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного и подкожного введения пролонгированного действия	-	-	-	-	-	1
Лиофилизат для приготовления суспензии для внутрипузырного введения	-	-	-	-	-	1
Мазь для наружного применения	-	-	1	1	1	1
Порошок для приготовления концентрата для приготовления р-ра для инфузий	-	-	-	-	-	1
Порошок для приготовления р-ра для в/в введения	8	8	8	8	8	8
Порошок для приготовления р-ра для в/в и в/м введения	2	2	2	2	2	2
Порошок для приготовления р-ра для инъекций	1	1	1	1	1	2
Порошок для приготовления р-ра для инфузий	2	2	2	2	2	2
Порошок для приготовления суспензии для в/м и подкожного введения пролонгированного действия	-	-	-	-	-	1
Порошок для приготовления концентрата для приготовления р-ра для инфузий	-	-	-	-	-	1

Продолжение табл. 3

Р-р для в/в введения	1	1	1	1	1	2
Р-р для внутриглазного введения	-	-	-	-	-	1
Р-р для в/м введения	-	-	-	-	-	1
Р-р для внутрисосудистого введения	-	-	-	-	-	1
Р-р для внутрисосудистого и внутриполостного введения	-	-	-	-	-	6
Р-р для инфузий	1	1	1	1	1	2
Р-р для инъекций	1	1	8	8	8	8
Р-р для подкожного введения	2	4	6	6	9	36
Р-р для внутривенного и подкожного введения	4	4	6	6	6	6
Р-р для приема внутрь	1	1	1	1	1	2
Суппозитории вагинальные и ректальные	1	1	1	1	1	1
Суспензия для в/м введения	-	-	-	-	-	1
Спрей назальный дозированный	2	2	2	2	2	2
Таблетки	4	4	8	9	10	32
Таблетки, покрытые оболочкой	2	2	4	4	4	4
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	6	6	12	12	27	146
Таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой	-	-	-	-	-	2
Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой	-	-	-	1	1	2
Таблетки диспергируемые	-	-	-	-	-	2
Всего:	141	157	211	222	239	670

По результатам маркетингового анализа сформирован макроконтур ассортимента целевого сегмента фармацевтического рынка препаратов, отражающий потенциал лекарственной помощи (рис. 2).

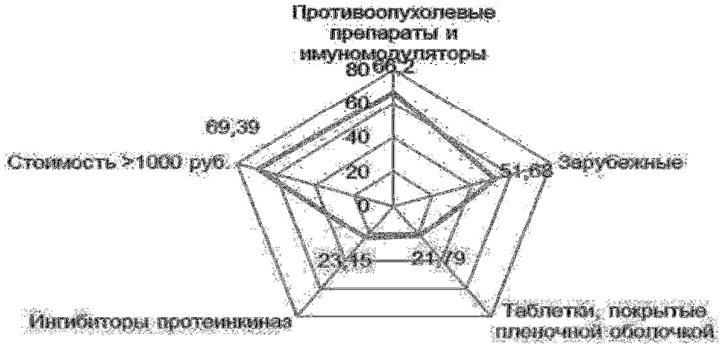


Рис. 2. Ассортиментный макроконтур лекарственных препаратов для лечения заболеваний класса новообразования

Изучение ассортимента препаратов, используемых в лечении заболеваний класса новообразования показало, что он представлен большей частью МНН (66,20%) класса противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы (L) в виде 418 ТН преимущественно зарубежного производства (51,68%). Ведущей подгруппой АТС-группы L являются «Ингибиторы протеининаз» (23,15%). Основной лекарственной формой ЛП для терапии заболеваний класса новообразования являются Таблетки, покрытые пленочной оболочкой (21,79%).

Заключение

Структура АТХ классов ЛП, входящих в перечни ЖНВЛП и МАЛП имеет существенные отличия. В ассортименте лекарственных препаратов, применяемых для лечения заболеваний класса новообразования, включенных в перечень ЖНВЛП, отмечается тенденция к расширению, количество МНН в период с 2017 по 2019 г. увеличилось в 1,47 раза. Это объясняется как принятием новых государственных нормативных актов в сфере развития здравоохранения, так и появлением новых лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке. Результаты анализа позволили охарактеризовать сложившуюся номенклатуру и структуру ЛП, входящих в перечни, выявить тенденции их развития и формирования. В то же время, причины сформировавшихся тенденции требуют дальнейшего анализа.

Литература (references)

1. Федеральный закон №61-ФЗ от 12.04.2010 (ред. от 06.06.2019) «Об обращении лекарственных средств». [*Federal'nyj zakon №61-FZ ot 12.04.2010 (red. ot 06.06.2019) «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv».* Federal Law No. 61-FZ of 12.04.2010 (as amended on 06.06.2019) "On the Circulation of Medicines". (in Russian)]
2. Федеральный закон N 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [*Federal'nyj zakon N 323-FZ ot 21.11.2011 «Ob osnovah ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federacii».* Federal Law N 323-FZ of November 21, 2011 "On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation." (in Russian)]
3. Федеральный закон N 178-ФЗ от 17.07.1999 «О государственной социальной помощи». [*Federal'nyj zakon N 178-FZ ot 17.07.1999 «O gosudarstvennoj social'noj pomoshchi».* Federal Law N 178-FZ of 17.07.1999 "On State Social Assistance"]
4. Постановления Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 (ред. от 20.11.2018) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [*Postanovleniya Pravitel'stva RF ot 28.08.2014 N 871 (red. ot 20.11.2018) «Ob utverzhdenii Pravil formirovaniya perechnej lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennyh preparatov, neobhodimyh dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi».* Resolutions of the Government of the Russian Federation of 08/28/2014 N 871 (as amended on 11/20/2018) "On approval of the Rules for the formation of lists of drugs for medical use and the minimum range of drugs necessary for the provision of medical care." (in Russian)]
5. Указ Президента РФ от 7 мая 2018 г. N 204 "О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года" [*Ukaz Prezidenta RF ot 7 maya 2018 g. N 204 "O nacional'nyh celyah i strategicheskih zadachah razvitiya Rossijskoj Federacii na period do 2024 goda"* Decree of the President of the Russian Federation of May 7, 2018 N 204 "On national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period until 2024" (in Russian)]
6. Постановление Правительства РФ от 01.12.2004 года № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих». [*Postanovleniya Pravitel'stva RF ot 01.12.2004 N 715 «Ob utverzhdenii perechnja social'no znachimyh zabolevanij i perechnja zabolevanij, predstavljajushhih opasnost' dlja okruzhajushhih».* Resolutions of the Government of the Russian Federation of 12/01/2004 N 715 "On approval of the list of socially significant diseases and the list of diseases that pose a danger to others" (in Russian)]
7. Максимкина Е.А. Государственная политика в области лекарственного обеспечения населения Российской Федерации // Новая аптека – 2014. – №6. – С. 13-14. [*Maksimkina E.A. Novaya apteka.* New pharmacy. – 2014. – N.6. – P. 13-14. (in Russian)]
8. Максимкина Е.А. Институциональная среда фармацевтического рынка // Доклад Международной конференции.Фармацевтическое дело - прошлое, настоящее, будущее. – М.: 2002. – С. 185-186. [*Maksimkina E.A. Doklad Mezhdunarodnoj konferencii.Farmacevticheskoe delo - proshloe, nastoyashchee, budushchee.* Report of the International Conference. Pharmaceutical Business – Past, Present, Future. – M.: 2002. – P. 185-186. (in Russian)]
9. Самощенкова И.Ф., Гаранкина Р.Ю., Качмарская Л.М. и др. Анализ лекарственных препаратов применяемых в терапии заболеваний класса новообразования, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов 2019 года // Материалы Международной научно-практической конференции. Кемерово, 29 ноября 2019 г. – Кемерово, 2019 – С. 232-237. [Samoshchenkova I.F., Garankina R.Yu., Kachmarskaya L.M. i dr. *Materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii.* Materials of the Science-Practical Conference. – Kemerovo, 2019. – P. 232-237. (in Russian)]
10. Самощенкова И.Ф., Качмарская Л.М., Бобкова Е.А., Хмарина А.К. Внутригрупповой анализ ассортимента жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, применяемый в лечении злокачественных новообразований // Материалы III Международной научно-практической конференции. III EUROPEAN SCIENCE FORUM. Петрозаводск, 12 марта 2020 г. – Петрозаводск, 2020. – С. 90-94. [Samoshchenkova I.F., Kachmarskaya L.M., Bobkova E.A., Hmarina A.K *Materialy III Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii. III EUROPEAN SCIENCE FORUM*. Materials of the Science-Practical Conference. III EUROPEAN SCIENCE FORUM. – Petrozavodsk, 2020. – P. 90-94.(in Russian)]
11. Самощенкова И.Ф., Мелешенко А.В., Доронина Ю.Н., Омельченко А.А. Комплексный анализ перечня минимального ассортимента лекарственных препаратов аптечной организации // Материалы VII Международной научно-практической конференции. – Казань, 2020. С. 23-28. [Samoshchenkova I.F., Meleshenko A.V., Doronina Yu.N., Omel'chenko A.A. *Materialy VII Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii.* Materials of the VII International Science-Practical conference. – Kazan', 2020. P. 23-28. (in Russian)]

12. Самощенкова И.Ф., Бувина И.В., Гаранкина Р.Ю. Анализ обязательного минимального ассортимента аптечных организаций с позиции импортозамещения на российском фармацевтическом рынке // APRIORI: Электронный научный журнал. – 2016. URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=26020173 [Samoshchenkova I.F., Buvina I.V., Garankina R.YU. *APRIORI: Elektronnyj nauchnyj zhurnal.* Science Internet Journal. – 2016. URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=26020173 (in Russian)]
13. Тельнова Е.А. Розничный фармацевтический рынок: основные проблемы и пути их решения // Вестник Росздравнадзора. – 2014. – № 6. – С.594. [*Tel'nova E.A. Vestnik Roszdravnadzora.* Roszdravnadzor Bulletin. - 2014. – N.6. – P.594. (in Russian)]
14. Garankina R.Y., Zakharochkina E.R., Samoshchenkova I.F., Lebedeva N.Y., Lebedev A.V. Blockchain Technology and Its Use in the Area of Circulation of Pharmaceuticals // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2018. – T.10(11). – C. 2715-2717. [Garankina R.Y., Zakharochkina E.R., Samoshchenkova I.F., Lebedeva N.Y. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2018. – V.10(11). – P. 2715-2717. (in English)]
15. Garankina R.Y., Zakharochkina E.R., Samoshchenkova I.F., Kachmarskaya L.M., Lebedev A.V. Marketing analysis of the required drugs in pharmacies // Journal of Advanced Pharmacy Education & Research - Октябрь-декабрь 2019. – T.9. – C. 76-82. [Garankina R.Y., Zakharochkina E.R., Samoshchenkova I.F., Kachmarskaya L.M. Journal of Advanced Pharmacy Education & Research. – Oct-Dec 2019. – V.9. – P.76-82. (in English)]
16. Samoshchenkova I.F., Kachmarskaya L.M., Snimschikova I.A., Garankina R.Y., Bekhorashvili N.U., A system of adaptive management of a pharmacy's list of essential medicines // Research J. Pharm. and Tech. – 2019. – № 12(12). – C. 5739-5744. [Samoshchenkova I.F., Kachmarskaya L.M., Snimschikova I.A., Garankina R.Y. Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2019. – N12(12). – P. 5739- 5744. (in English)]
17. Государственный Реестр лекарственных средств. Электронная версия. – М. – 2010. URL:http://grls.rosminzdrav.ru [*Gosudarstvennyj Reestr lekarstvennyh sredstv. Elektronnaya versiya.* State Register of Medicines. Electronic version. – M. – 2010. URL:http://grls.rosminzdrav.ru (in Russian)]
18. Перечни жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения. [Электронный ресурс] – URL: https://base.garant.ru/72123048/ [*Perechni zhiznenno neobhodimyh i vazhnejshih lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya. [Elektronnyj resurs]* Lists of vital and essential medicines for medical use. [Electronic source] – URL: https://base.garant.ru/72123048/ (in Russian)]
19. Официальный сайт федеральной службы государственной статистики РФ. [Электронный ресурс] – URL: http://www.gks.ru [*Oficial'nyj sajt federal'noj sluzhby gosudarstvennoj statistiki RF. [Elektronnyj resurs]* Official site of the Federal State Statistics Service of the Russian Federation. Electronic resource. – URL: http://www.gks.ru]
20. Статистические материалы департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. [Электронный ресурс]. – URL: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskie-materialy [*Statisticheskie materialy departamenta monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdravoohraneniya. [Elektronnyj resurs]*. Statistical materials of the department of monitoring, analysis and strategic development of health care. [Electronic resource]. – URL: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskie-materialy]

Информация об авторах

Самощенкова Ирина Федоровна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева». E-mail: samoshchenkova.i@yandex.ru

Гаранкина Римма Юрьевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры регуляторных отношений обращения лекарственных средств и медицинских изделий ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)». E-mail: rimma-garankina@yandex.ru

Лебедев Александр Валерьевич – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева». E-mail: a1964vl@yandex.ru

Бобкова Екатерина Александровна – студентка факультета педиатрии, стоматологии и фармации ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева». E-mail: bobkovaed@yandex.ru

*Омельченко Анна Александровн*а – студентка лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. E-mail: klovas4@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 614.2 14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.29

ЗАРАБОТНАЯ ПЛАТА ВРАЧЕЙ И РАБОТНИКОВ С ВЫСШИМ ОБРАЗОВАНИЕМ ПРЕДОСТАВЛЯЮЩИХ МЕДИЦИНСКИЕ УСЛУГИ В РФ

© Шахабов И.В.[1], Мельников Ю.Ю.[2], Смышляев А.В.[2]

[1]ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 109029, Москва, ул. Калитниковская Ср., 28/1

[2]ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации», Россия, 127254, Москва, ул. Добролюбова, 11

Резюме

Цель. Изучить динамики изменений средней заработной платы врачей (включая работников с высшим образованием предоставляющих медицинские услуги) и оценить индекс стоимости жизни в Российской Федерации в период 2013-2019 гг.

Методика. В исследовании использовались данные, взятые из отчетных форм Росстата. Методом дескриптивной статистики проанализирована изменений средней заработной платы врачей и работников с высшим образованием предоставляющих медицинские услуги в Российской Федерации в период 2013-2019 гг. Была проведена статистическая обработка материала.

Результаты. В Центральном, Северо-западном, Уральском и Дальневосточном ФО разница между минимальным и максимальным значением средней заработной платы среди субъектов РФ более чем в 3 раза. В то время как в остальных ФО (Южный, Северо-кавказский, Приволжский, Сибирский) различия между минимальным и максимальным значением средней заработной платы колеблется от 1,2-1,4 раза. К 2019 году разница между средними заработными платами работников среди субъектов РФ с максимальным и с минимальным уровнем средней заработной платы составила более чем в 4 раза, индекс стоимости жизни в административных центрах данных субъектов РФ составляет 1,62 (г. Анадырь) и 0,78 (г. Магас) раза соответственно. Данный тренд характерен для всего изучаемого периода (2013-2019 гг.).

Заключение. В настоящее время существует значительный разрыв в уровне жизни среди различных субъектов РФ. При этом индекс стоимости жизни не демонстрирует синхронные различия. Текущие социально-экономические условия не способствуют равнодоступному распределению врачебных кадров по регионам. Необходимо разработать и внедрить «региональный коэффициент» для балансировки уровня оплаты труда медицинских работников по всем регионам страны.

Ключевые слова: заработная плата, врачи, здравоохранение

SALARIES OF DOCTORS AND WORKERS WITH HIGHER EDUCATION PROVIDING MEDICAL SERVICES IN THE RUSSIAN FEDERATION

Shakhabov I.V.[1], Melnikov Yu.Yu.[2], Smyshlyaev A.V.[2]

[1]Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department, 109029, Moscow, Russian Federation

[2]Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, 127254, Moscow, Russian Federation

Abstract

Objective. To study the dynamics of changes in the average salary of doctors (including workers with higher education who provide medical services) and estimate the cost of living index in the Russian Federation in the period 2013-2019.

Methods. The study used data taken from reporting forms for Rosstat. The method of descriptive statistics was used to analyze the changes in the average salary of doctors and workers with higher

education who provide medical services in the Russian Federation in the period 2013-2019. Statistical processing of the material was carried out.

Results. In the Central, Northwestern, Ural and Far Eastern FDs, the difference between the minimum and maximum average wages among the subjects of the Russian Federation is more than 3 times. While in other FDs (South, North Caucasian, Volga, Siberian) the differences between the minimum and maximum average wages range from 1.2-1.4 times. By 2019, the difference between the average wages of workers among the subjects of the Russian Federation with the maximum and with the minimum level of average wages was more than 4 times, the index of the cost of living in the administrative centers of these subjects of the Russian Federation is 1.62 (Anadyr) and 0.78 (Magas) times, respectively. This trend is typical for the entire studied period (2013-2019).

Conclusions. Currently, there is a significant gap in the standard of living among various subjects of the Russian Federation. However, the cost of living index does not show synchronous differences. The current socio-economic conditions are not conducive to an equitable distribution of medical personnel across regions. It is necessary to develop and implement a "regional coefficient" to balance the level of wages of medical workers in all regions of the country.

Keywords: salaries, doctors, healthcare

Введение

Заработная плата является важнейшим элементом системы поощрения труда работников и в соответствии с современными представлениями социально-экономического развития рассматривается как инструмент влияния на уровень эффективности (результативности) деятельности сотрудников [1]. Размер оплаты труда находиться в прямой зависимости от уровня мотивации работника занимать ту или иную должность. Заработная плата имеет дуальную природу. С одной стороны, это поощрение за проделанную работу, с другой, мотивационный инструмент, побуждающий к выполнению тех или иных функций [2]. В современном государственном управлении вопрос мотивации сотрудников приобретает наибольшую актуальность. Мотивация к той или иной деятельности, к занятию той или иной должности, к расширению компетенций и многое другое имеет непосредственное отношения к эффективности труда и ее конечным результатам [3]. Заработная плата это основной источник дохода для большинства работников в нашей стране. Она является основой для роста производительности труда. Это объясняется тем, что зарплата - это цена, которую платит работодатель за выполненный объём работы. Более того, в Российской Федерации (далее – РФ) заработная плата является социально значимым индикатором качества жизни населения т. к. в большинстве случаев является единственным источником дохода. Отсюда понимание того, что уровень зарплаты фактически означает уровень жизни населения, это средство существования и инструмент прямого влияния на профессиональную мотивацию наших граждан. Производительность труда - это фактор роста заработной платы, а заработная плата может быть фактором роста производительности. На разных этапах роль того или иного компонента различна [4].

Рассматривая роль заработной платы в здравоохранении, можно с высокой долей вероятности говорить о ее ключевой роли в профессиональной мотивации медицинского персонала занимать те или иные должности. Регулирование ее уровня – это механизм государственного управления в сфере кадрового обеспечения отрасли. Поэтому, с точки зрения верхнего управленческого уровня, рост заработной платы неминуемо должен повлиять к повышению притока кадров в отрасль. Повышение уровня оплаты труда работников бюджетной сферы, в том числе медицинских работников, отражено в Указе Президента РФ от 7 мая 2012 г. №597 «О мероприятиях по реализации государственной социальной политики» (далее – Указ Президента РФ №597). Согласно положениям Указа Президента РФ № 597, к 2018 году увеличение заработной платы в бюджетной сфере (педагоги, медицинские работники, научные сотрудники и др.) должно существенно повысить уровень жизни данной категории работников и повысить престиж этих профессий [5]. В соответствии с положениями Указа Президента РФ № 597 Правительству РФ предписывалось разработать ряд мер по достижению целевых показателей. Предусмотрено «привязать» размер заработной платы медицинского персонала к среднему уровню оплаты труда наемных работников в соответствующем субъекте РФ. Авторами нормативно-правового акта предполагалось к 2018 г. довести размер зарплаты врачебного персонала до 200%, среднего медицинского персонала до 100% от средней оплаты труда (наемных работников) по соответствующему региону [6].

Отношение к повышению уровня заработной платы и привязка ее к средней оплате труда наемных работников по соответствующему региону была оценена не однозначно со стороны экспертов. Так, варианты реализации майский указов, которые связаны с бюджетным процессом, могли привести к негативным результатам в здравоохранении. По мнению Стародубова В. И., если выполнить «майские» указы, то 90-95% всех расходов в отрасли уйдет на заработную плату и сопутствующие расходы. Более того, он заявил, что «если ассигнования на остальные статьи бюджета не будут адекватно повышены, в системе останется мизерное количество денег, что приведет к тому, что обеспечение медикаментами, расходными материалами, медицинской техникой будет очень сильно страдать» [7]. Таким образом, чтобы достигнуть ожидаемых показателей в отношении средней продолжительности жизни в стране, необходимо увеличить «реальное» финансирование отрасли на четверть, а «подушевое» – до 20 тыс. руб. Предстоит либо «увеличивать расходы на другие статьи бюджета здравоохранения, либо скорректировать указы Президента» [8]. В связи с вышеизложенным, представляется актуальным исследование уровня заработной платы медицинских работников в различных субъектах РФ в период реализации Указа Президента РФ №597.

Целью исследования являлось изучение динамики изменений средней заработной платы врачей (включая работников с высшим образованием предоставляющих медицинские услуги) и оценить индекс стоимости жизни в Российской Федерации в период 2013-2019 гг.

Методика

В исследовании использовались данные, взятые из отчетных форм по заработной плате и индексу стоимости жизни Федеральной службы государственной статистики РФ (далее – Росстат) [9, 10]. Методом дескриптивной статистики проанализирована изменений средней заработной платы врачей и работников с высшим образованием предоставляющих медицинские услуги в Российской Федерации в период 2013-2019 гг. Был произведен расчет среднего значения и показателя наглядности заработной платы в различных ФО РФ.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно статистическим данным, средний уровень средней заработной платы врачей и работников с высшим образованием предоставляющих медицинские услуги в государственной системе здравоохранения в Центральном федеральном округе Российской Федерации с 2013-2019 гг. увеличился на 88,8% и достиг к концу исследуемого периода 64,6 тыс. руб.. Наибольший уровень зарплаты в 2019 году зарегистрирован в городе Москва (147,6 тыс. руб.) и Московской области (98,6 тыс. руб.). Наименьшие зарплаты были зафиксированы в Ивановской (48,3 тыс. руб.), Брянской (51,1 тыс. руб.), Орловской (51,1 тыс. руб.) и Тамбовской (51,7 тыс. руб.) областях. В 2019 году разница в уровне заработной платы в ЦФО РФ достигла более чем в 3 раза в то время как индекс стоимости жизни в административных центрах составил 1,29 (Москва) и 0,99 раза (Иваново).

Средний уровень средней заработной платы врачей и работников с высшим образованием предоставляющих медицинские услуги в государственной системе здравоохранения в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации с 2013-2019 гг. увеличился на 80,6% и достиг к концу исследуемого периода 87,8 тыс. руб. Наибольший уровень зарплаты в 2019 г. зарегистрирован в Ненецком АО (167,1 тыс. руб.). Наименьшие зарплаты были зафиксированы в Псковской (54,2 тыс. руб.) и Новгородской (57,3 тыс. руб.) областях. В 2019 году разница в уровне заработной платы в СЗФО РФ достигла 3 раза, индекс стоимости жизни в административных центрах составил 1,41 (г. Нарья-Мар) и 1,00 раза (Псков).

Средний уровень средней заработной платы врачей и работников с высшим образованием предоставляющих медицинские услуги в государственной системе здравоохранения в Южном федеральном округе Российской Федерации с 2013-2019 гг. увеличился на 90,5% и достиг к концу исследуемого периода 56,6 тыс. руб. Наибольший уровень зарплаты в 2019 году зарегистрирован в Краснодарском крае (62,2 тыс. руб.), Архангельской области (60,7 тыс. руб.) и городе Севастополь (60,4 тыс. руб.). Наименьшая зарплата была зафиксирована в Республике Калмыкия (46,6 тыс. руб.). Разница в уровне заработной платы в ЮФО РФ достигла в 2019 году 1,3 раза, индекс стоимости жизни в административных центрах составил 0,98 (г. Краснодар) и 0,92 раза (Элиста).

Средний уровень средней заработной платы врачей и работников с высшим образованием предоставляющих медицинские услуги в государственной системе здравоохранения в Северо-

Кавказском федеральном округе Российской Федерации с 2013-2019 гг. увеличился на 79,5% и достиг к концу исследуемого периода 47,4 тыс. руб. Наибольший уровень зарплаты в 2019 году зарегистрирован в Ставропольском крае (54,0 тыс. руб.). Наименьшая зарплата была зафиксирована в Республике Ингушетия (44,6 тыс. руб.). Разница в уровне заработной платы в СКФО РФ достигла в 2019 году 1,2 раза, индекс стоимости жизни в административных центрах составил 0,96 (г. Ставрополь) и 0,78 раза (Магас).

Средний уровень средней заработной платы врачей и работников с высшим образованием предоставляющих медицинские услуги в государственной системе здравоохранения в Приволжском федеральном округе Российской Федерации с 2013-2019 гг. увеличился на 83,9% и достиг к концу исследуемого периода 58,3 тыс. руб. Наибольший уровень зарплаты в 2019 году зарегистрирован в Республиках Татарстан (67,1 тыс. руб.) и Башкортостан (65,4 тыс. руб.). Наименьшая зарплата была зафиксирована в Республике Мордовия (49,5 тыс. руб.) и Ульяновской области (50,3 тыс. руб.). Разница в уровне заработной платы в ПФО РФ достигла в 2019 году 1,3 раза, индекс стоимости жизни в административных центрах составил 0,90 (Казань) и 0,86 раза (Ижевск).

Средний уровень средней заработной платы врачей и работников с высшим образованием предоставляющих медицинские услуги в государственной системе здравоохранения в Уральском федеральном округе Российской Федерации с 2013-2019 гг. увеличился на 74,0% и достиг к концу исследуемого периода 103,4 тыс. руб. Наибольший уровень зарплаты в 2019 году зарегистрирован в Ямало-ненецком АО (186,1 тыс. руб.). Наименьшая зарплата была зафиксирована в Курганской области (64,7 тыс. руб.). Разница в уровне заработной платы в УФО РФ достигла в 2019 г. 2,8 раза, индекс стоимости жизни в административных центрах составил 1,32 (г. Салехард) и 0,98 раза (Курган).

Средний уровень средней заработной платы врачей и работников с высшим образованием предоставляющих медицинские услуги в государственной системе здравоохранения в Сибирском федеральном округе Российской Федерации с 2013-2019 гг. увеличился на 74,5% и достиг к концу исследуемого периода 68,6 тыс. руб. Наибольший уровень зарплаты в 2019 году зарегистрирован в Красноярском крае (83,7 тыс. руб.). Наименьшая зарплата была зафиксирована в Республике Алтай (53,6 тыс. руб.). Разница в уровне заработной платы в СФО РФ достигла в 2019 г. 1,4 раза, индекс стоимости жизни в административных центрах составил 1,00 (Красноярск) и 1,04 раза (Горно-Алтайск).

Средний уровень средней заработной платы врачей и работников с высшим образованием предоставляющих медицинские услуги в государственной системе здравоохранения в Дальневосточном федеральном округе Российской Федерации с 2013-2019 гг. увеличился на 90,5% и достиг к концу исследуемого периода 112,6 тыс. руб. Наибольший уровень зарплаты в 2019 г. зарегистрирован в Чукотском АО (191,4 тыс. руб.). Наименьшая зарплата была зафиксирована в Республике Бурятия (66,4 тыс. руб.) и Забайкальском крае (69,1 тыс. руб.). Разница в уровне заработной платы в ДФО РФ достигла в 2019 году 2,8 раза, индекс стоимости жизни в административных центрах составил 1,62 (Анадырь) и 0,98 раза (Улан-Удэ).

Согласно официальным данным, средняя зарплата медицинского персонала в РФ на текущий момент достигла целевых показателей, обозначенных в Указе Президента РФ №597 (в 2019 г. составила 202,2,0% от среднемесячной заработной платы наемных работников для врачей). Согласно результатам исследования в Центральном, Северо-западном, Уральском и Дальневосточном ФО разница между минимальным и максимальным значением средней заработной платы среди субъектов РФ более чем в 3 раза. В то время как в остальных ФО (Южный, Северо-кавказский, Приволжский, Сибирский) различия между минимальным и максимальным значением средней заработной платы колеблется от 1,2-1,4 раза. К 2019 г. разница между средними заработными платами наемных работников среди субъектов РФ составила более чем в 4 раза. При этом в 2019 году индекс стоимости жизни (в среднем за год, в разах) в административных центрах субъектов РФ с максимальным (Чукотский АО – 191,4 тыс. руб.) и с минимальным (Республика Ингушетия – 44,6 тыс. руб.) уровнем средней заработной платы составляет 1,62 (Анадырь) и 0,78 (Магас) раза соответственно. Данный тренд характерен для всего изучаемого периода (2013-2019 гг.). В 2019 г. в СФО уровень заработной платы и индекс стоимости жизни обратно пропорциональны (индекс стоимости жизни в административном центре субъекта РФ с наименьшей средней заработной платой выше чем аналогичный показатель в субъекте РФ с наибольшей средней заработной платой), что говорит о «критическом» дисбалансе между доходами населения и уровнем жизни в данном регионе.

Заключение

Уровень средней заработной платы является одним из показателей экономического развития региона. Исходя из этого можно констатировать тот факт, что в настоящее время существует значительный разрыв в уровне жизни среди различных субъектов РФ. При этом индекс стоимости жизни, который является одним из показателей, расширяющих информационный и аналитический состав показателей статистики потребительских цен не демонстрирует синхронные различия. Данный факт говорит о диспропорциях в социально-экономическом уровне развития среди субъектов РФ. Диссонанс усиливается и тем фактом, что согласно действующему законодательству медицинская помощь на всех публичных уровнях власти (федеральном, региональном и муниципальном) является бесплатной и равнодоступной, но социально-экономические условия (стоимость жизни и оплата труда) диспропорциональны между собой и не равномерны в целом по РФ. Таким образом, текущие социально-экономические условия не способствуют равнодоступному распределению врачебных кадров по регионам. Отсутствие «гибких» механизмов распределение медицинского персонала и адекватного «госзаказа» на определённые специальности усугубляют положение дел.

Привязка средней заработной платы медицинских работников к средней оплате труда по соответствующему субъекту (региону) приведет к усиление кадровых диспропорций в целом по РФ. Так, в 2018 г. в рамках VI международной конференции и выставке «Оргздрав-2018. Эффективное управление медицинской организацией», Стародубов В. И. подчеркнул в своем выступлении, что выполнение «майских указов» (в т. ч. Указ Президента РФ №597) «привело к кадровому диссонансу в здравоохранении». Разница между зарплатами врачей из разных субъектов РФ увеличилась в два раза, что приведет к «необоснованным кадровым перетокам». Безусловно, повышение уровня жизни медицинского персонала, а вместе с ним и престижа (имиджа) профессии через увеличение уровня заработной платы имеет положительную тенденцию.

Привязка зарплаты медицинских работников к средней заработной плате наемных работников в соответствующем регионе может привезти в диспропорциям в кадровом обеспечении среди субъектов РФ. Данный фактор не именуемо окажет влияние в долгосрочной перспективе на доступность и качество медицинской помощи через снижение показателей кадрового обеспечения и «оттока» конкурентоспособных специалистов в регионах с низким уровнем жизни. Необходимо разработать и внедрить «региональный коэффициент» для балансировки уровня оплаты труда медицинских работников. Данный инструмент должен привести, в первую очередь, к повышение оплаты труда медицинских работников в «депрессивных» регионах тем самым снизить «переток» кадров между субъектами РФ.

Литература (references)

1. Мигранова Л.А. Оплата труда в России и мире: сравнительный анализ // Народонаселение. – 2018. – Т.21, №3. – С. 52-67. [Migranova L.A. *Narodonaselenie.* Population. – 2018. – V.21, N3. – P. 52-67. (in Russian)]
2. Обухова О.В. Зарплаты медработников в 2017 году вырастут // Здравоохранение. – 2017. – №3. – С. 42-43. [Obukhova O.V. *Zdravoohranenie.* Healthcare. – 2017. – N3. – P. 42-43. (in Russian)]
3. Филатов В.Н., Кадыров Ф.Н., Югай М.Т. Проблемы введения эффективного контракта в сфере здравоохранения: возможности и риски // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2014. – Т.6, №1. – С. 87-97. [Filatov V.N., Kadyrov F.N., Yugay M.T. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I. I. Mechnikova.* Bulletin of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2014. – V.6, N1. – P. 87-97. (in Russian)]
4. Колесникова С.В. Эффективность использования трудовых ресурсов // Вопросы экономики и управления. – 2016. – Т.5, №7. – С. 153-154. [Kolesnikova S.V. *Voprosy ekonomiki i upravleniya*. Issues of Economics and Management. – 2016. – V.5, №7. – P. 153-154. (in Russian)]
5. Габуева Л.А. Актуальные вопросы совершенствования оплаты труда медицинских работников в условиях эффективных контрактов // Здравоохранение. – 2015. – №5. – С. 104-111. [Gabueva L.A. *Zdravoohranenie.* Health. – 2015. – №5. – P. 104-111. (in Russian)]
6. Духанина И.В. Персонализированная оценка труда медицинского персонала как метод повышения результативности медицинской помощи. Здравоохранение Российской Федерации. – 2016. – №3. – С. 35-39. [Dukhanina I.V. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii.* Health of the Russian Federation. – 2016. – №3. – P. 35-39. (in Russian)]
7. РИА АМИ. Владимир Стародубов: «Если мы выполним майские указы, то 95% всех расходов в здравоохранении уйдут на заработную» // Официальный сайт Профессионального союза работников здравоохранения РФ. 21.08.20. URL:http://www.przrf.ru/news/full/main_news/Vladimir-Starodubov-Esli-my-

vypolnim-majskie-ukazy/ [RIA AMI. *Oficial'nyj sajt Professional'nogo soyuza rabotnikov zdravoohraneniya RF*. Official site of the Professional Union of Healthcare Workers of the Russian Federation. 21.08.20. URL:http://www.przrf.ru/news/full/main_news/Vladimir-Starodubov-Esli-my-vypolnim-majskie-ukazy (in Russian)]

8. Шевченко Р. Владимир Стародубов: «майские указы» привели к кадровому диссонансу в здравоохранении // Medvestnik.ru. 21.08.20. URL:https://medvestnik.ru/content/news/Vladimir-Starodubov-maiskie-ukazy-priveli-k- kadrovomu-dissonansu-v-zdravoohranenii.html [Shevchenko R. *Medvestnik.ru.* Medvestnik.ru. 21.08.20. URL:https://medvestnik.ru/content/news/Vladimir-Starodubov-maiskie-ukazy-priveli-k-kadrovomu-dissonansu-v-zdravoohranenii.html (in Russian)]
9. Рынок труда, занятость и заработная плата // Официальный электронный ресурс Федеральной службы государственной статистики. 21.08.20. URL:https://www.gks.ru/i labor_market_employment_salaries [*Oficial'nyj elektronnyj resurs Federal'noj sluzhby gosudarstvennoj statistiki.* Official electronic resource of the Federal State Statistics Service. 21.08.20. URL:https://www.gks.ru/labor_market_employment_salaries (in Russian)]
10. Индекс стоимости жизни по отдельным городам Российской Федерации // Официальный электронный ресурс Федеральной службы государственной статистики. 21.08.20. URL:https://rosstat.gov.ru/storage/ mediabank/itogi_isj-2009-2019.pdf [*Oficial'nyj elektronnyj resurs Federal'noj sluzhby gosudarstvennoj statistiki.* Official electronic resource of the Federal State Statistics Service. 21.08.20. URL:https://rosstat. gov.ru/storage/mediabank/itogi_isj-2009-2019.pdf (in Russian)]

Информация об авторах

Шахабов Ислам Висханович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела развития качества радиологии ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы». E-mail: islam75@mail.ru

Мельников Юрий Юрьевич – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения научных основ оказания амбулаторной помощи ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ». E-mail: melnikoff16@mail.ru

Смышляев Алексей Викторович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения научных основ оказания амбулаторной помощи ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ». E-mail: alexeysmishlyaev@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 61(09)<<65>> 07.00.10 История науки и техники

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.30

БОЛЕЗНИ И ВРАЧЕВАНИЕ У НАРОДОВ ПРИЧЕРНОМОРЬЯ ЭПОХИ АНТИЧНОСТИ

© Белова Л.И., Чернышева И.В.

Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1

Резюме

Цель. Рассмотреть особенности состояния здоровья, заболеваний, а также развития медицинских практик, приемов врачевания у народов, населяющих территории Причерноморья в античную эпоху.

Методика. Авторы исходят из понимания того, что традиционная медицина у народов Причерноморья, сочетает в себе как рациональную составляющую, которая опирается на многовековой опыт народной медицины, так и иррациональную. Компаративный метод позволяет увидеть общее и различное, как в практиках врачевания, так и состоянии здоровья этих народов.

Результаты. Территория Причерноморья – фронтирная территория, представляет несомненный научный интерес, поскольку здесь на протяжении многих веков шли активные миграции, способствующие взаимодействию многочисленных племен, имеющих своеобразную культуру и собственные традиции врачевания. Анализ палеопатологических исследований и письменных источников позволил выяснить состояние здоровья и особенности заболеваний у кочевых народов, во многом связанные с образом и условиями жизни. Исторические свидетельства античных авторов представили информацию о различных сторонах повседневной жизни, быта и врачевания, у народов, населяющих территории фронтира.

Заключение. На основе сопоставления письменных и археологических свидетельств систематизированы сведения о развитии традиционной медицины у народов, населяющих территории Причерноморья, в период античности, выявлено влияние образа жизни на возникновение и развитие типичных заболеваний, а также особенности их лечения.

Ключевые слова: античные источники, врачевание, кочевые племена, традиции, медицинская культура

DISEASES AND HEALING AMONG THE PEOPLES OF THE BLACK SEA IN THE ERA OF ANTIQUITY

Belova L.I., Chernysheva I.V.

Volgograd State Medical University, 1, Pavshich Bortsov Sq., 400131,Volgograd, Russia

Abstract

Objective. To consider the features of the state of health, diseases, as well as the development of medical practices, methods of healing among the peoples inhabiting the territory of the Black Sea region in the period of Antiquity.

Methods. The authors proceed from the statement that traditional medicine of the peoples of the Black Sea region combines both a rational component, which is based on the centuries-old experience of traditional medicine, and irrational. The comparative method gives an opportunity to understand the common and different, both in the practice of healing and in the state of health of these peoples. On the basis of the comparative method the general and specific approaches in the study of diseases and the development of healing practices of the peoples of the ancient Black Sea coast are distinguished.

Results. The territory of the Black Sea region is a frontier territory, which is of a certain scientific interest, as a territory of active migrations over many centuries, contributing to the interaction of numerous tribes having a unique culture and their own methods of healing. An analysis of paleopathological data and written sources made it possible to determine the health status and specific diseases of nomadic peoples, which are basically related to the living conditions and everyday life. The

historical evidence of ancient authors provided information on various aspects of everyday life, healing, among the peoples inhabiting the territory of the frontier.

Conclusion. Based on a comparison of written and archaeological evidence, information on the development of traditional medicine of the peoples inhabiting the Black Sea region in Antiquity is systematized. The influence of lifestyle on the appearance and development of typical diseases, as well as the ways of the treatment are revealed.

*Keywords***:** historical sources, healing, nomadic tribes, traditions, medicine-related culture

Введение

Одной из наиболее сложных проблем в истории медицины является выявление преемственности и обмена знаниями между регионами и культурами. Именно поэтому, особый интерес представляют территории «фронтира» – особой контактной зоны [20], в условиях которой идет активное взаимовлияние и формируется своеобразная культурная модель. Одним из таких уникальных регионов, где на протяжении столетий шли процессы переселения, происходило взаимодействие многочисленных племен, имеющих свои традиции и культуру, без сомнения, является Причерноморье и прилегающие к нему степные территории. Этот регион издревле является своеобразным «перекрестком цивилизаций и культур», где процессы социокультурного взаимодействия и взаимовлияния проявляются особенно ярко.

Цель публикации – рассмотреть особенности состояния здоровья, заболеваний, а также развития медицинских практик, приемов врачевания у народов, населяющих территории Причерноморья в античную эпоху.

Методика

В разные исторические периоды в Причерноморье проживало множество племен и народов. Некоторые исчезли, не оставив заметного следа, другие, напротив, оставили большое количество памятников материальной культуры, упоминаний в письменных источниках (преимущественно античных). Первые представления греков о побережье Понта Эвксинского находят отражение в мифах и сказаниях, а с появлением здесь греческих колоний, вступавших во взаимоотношения с местными племенами, интерес к данному региону со стороны эллинов возрастает, и число сведений о нём в греческой литературе увеличивается.

Важную информацию об этом крае, занятиях населения, в том числе о врачебной практике и медицинской культуре, содержат работы греческих авторов, в том числе Геродота, который посвятил описанию данного региона значительную часть своего труда «История».

Результаты исследования и их обсуждение

Одними из первых, упоминаемых в источниках племен, были киммерийцы. Навыки врачевания у киммерийцев были связаны с лечением различного рода травм с использованием лекарственных трав и продуктов кочевого скотоводства [24]. На рубеже VII – VI вв. до н.э. киммерийцы были вытеснены скифами. О врачевании у скифских племен мы имеем более обширные сведения. О некоторых особенностях врачевания скифов упоминают в своих трудах Гиппократ, Геродот, Плиний Старший и др.

Скифы-врачеватели были хорошими травниками. О скифских травах: «безыменке», ирном корне, заячьем корне, понтийской шандре, «скифском корне» упоминается в греческих и римских источниках. На основе этих трав лекари делали лечебные настойки, которыми лечили, в том числе, «поражения груди и предсердия, кровохаркание» [18]. Широкое применение в скифской медицине имели также лекарственные средства животного происхождения: бобровая струя, жиры, мозг, панты оленя, кумыс, змеиный яд [13].

Гиппократ отмечает, что многие болезни скифов были вызваны постоянным нахождением в седле мужчин «благороднейших», которые страдали от болей в суставах, язвы на бедрах и хромоту (евнухоидизм). Для облегчения этих болей скифы применяли кровопускание: «…открывают обе

вены позади ушей, и когда кровь истечет, то вследствие слабости охватываются сном и засыпают» [7]. Хирургические манипуляции, которые проводили врачеватели, были отражением образа жизни скифов-кочевников: это и вправление вывихов, и лечение переломов, вскрытие абсцессов, ампутация конечностей, и даже удаление зубов [7].

Особая категория врачевателей у скифов – энареи, о которых упоминал Геродот, утверждали, что болезни могут возникнуть как в результате естественных причин, так и верили в их сверхъестественное происхождение [9]. Гигиенические обычаи скифов во многом связаны со скифской баней. Для устройства такой бани, как описал Геродот, не нужна вода, а нужна войлочная юрта и раскаленные камни, на которые бросаю конопляное семя: «От этого поднимается такой сильный дым и пар, что никакая эллинская паровая баня не сравнится с такой баней. Это парение служит им вместо бани, так как водой они вовсе не моются» [9].

Скифские женщины, занимавшиеся в основном хозяйством, были не менее воинственны и выносливы, чем мужчины. Во время всеобщего ополчения они сражались наравне с мужчинами, вооруженные луками и верхом на лошадях. А потом еще и ухаживали за ранеными. Средняя продолжительность жизни скифских женщин составляла всего 33-35 лет. Но в кургане у села Колбино на Среднем Дону был найден женский скелет, исследование которого предоставило интересную информацию о состоянии здоровья его обладательницы. Это была женщина преклонного возраста 50-60 лет, страдавшая при жизни острыми болями в позвоночнике, на что указывали выраженные формы склеротических изменений. Украшения, найденные в кургане, свидетельствовали о высоком положении женщины, но при этом ее верхняя челюсть была практически лишена зубов. Причиной тому длительный воспалительный процесс [11].

Находки в Колбино дают весьма интересный материал и о внешнем виде скифов. В нашем устоявшемся представлении скифы-воины, это мужчины крепкого телосложения, мужественные, выносливые. Но вот у того же Гиппократа в трактате «О воздухах, водах и местностях» встречается описание скифов, которое совсем не совпадает с нашим представлением о них: «… По внешнему виду скифы толсты, мясисты, нерасчлененны, влажны и слабы; … вследствие тучности и гладкости тела по внешнему виду все похожи друг на друга … такая природа не может быть плодовитою» [10]. Подтверждением слов Гиппократа стали костные останки, найденные в Колбино. После изучения костного материала 32 взрослых индивидов, палеопатологи обнаружили на 6 черепах (3 мужских и 3 женских) костные разрастания, характерные для заболевания «лобный внутренний гиперостоз» (синдром Морганьи). Причиной такого заболевания является изменения гормональной деятельности организма. Реконструкция внешнего вида скифов из Колбино выглядит следующим образом: люди с повышенным жироотложением, вследствие высокого уровня мужских гормонов у женщин и недостаточного уровня мужских гормонов у мужчин. Причиной таких изменений у скифов, как считают антропологи, может быть «калорийное питание с большой долей жиров и углеводов, приводящим к ожирению организма и приобретенному диабету» [4]. Основу питания скифов составляли продукты животноводства: вареное мясо, кобылье молоко (кумыс), иппаку (сыр из кобыльего молока. Греки познакомили степных кочевников с продуктами пчеловодства, хлебом, рыбой, вином [21].

К востоку и северо-западу от скифов жили сарматские и савроматские племена. Близость между скифами и сарматами позволяла Страбону утверждать, что сарматы были одним из скифских племен. Отрывочные сведения о врачевании у данных племен также можно найти у античных авторов. В частности упоминается обряд «выжигания правой груди» у женщин, чтобы «вся сила и богатство соков переходило в правое плечо и руку» [21]. Данные обычай может свидетельствовать, что у сармато-савроматских и скифских племен бытовали представления об организме как целостной системе, что было распространено в античной медицине. Данные идеи сходны у греков и скифско-сарматских народов и могут трактоваться как идея холизма (от греч. holos целое), которая подразумевает, что разумно то, что стремится к сохранению целостности [1].

Сохранились сообщения древних писателей об обычае сарматов раскрашивать себе тела. Так, Клавдий Элиан (II-начало III веков н. эры) сообщает: «Я замечаю, что некоторые из чужеземных племен употребляют известные травы для раскрашивания своих тел ради красоты и постоянного обычая. По крайней мере, женщины у варварских народов намазывают себе разными растительными мазями лицо, а у даков и сарматов даже мужчины расписывают себе тела». [14]. Вместе с тем следует отметить, что данный обычай мог представлять собой вид лечебной магии или трактоваться, как отголоски более ранних ритуалов.

Ценный материал о продолжительности жизни, травмах, заболеваниях сарматов представляют данные антропологии и палеопатологии. Исследованные костные останки сарматов из курганов на территории Нижнего Поволжья и Подонья сообщают о том, что средняя продолжительность жизни мужчин составляет 36-38,5 лет, что на 2 года больше, чем у женщин. Травматические повреждения свода черепа и лицевого отдела (травмы носовых костей, повреждения верхней и

нижней челюсти), а также рубленые ранения, полученные в результате удара тяжелым острым предметом (меч или топор) встречаются в основном у мужчин, но нечасто. Комплексные ранения и вдавленные переломы костей свода черепа характерны для мужчин молодого возраста. Хотя один раз боевое ранение наблюдалось у женщины 40-45 лет. Полные переломы нижних конечностей были зафиксированы и у мужчин, и у женщин. Но самое главное, все они со следами заживления, т.е. пострадавшим своевременно была оказана медицинскую помощь [16].

Исследования специалистов также показали, что сарматы страдали от болезней суставов и позвоночника. Зафиксировано, что артрозы и артриты чаще встречались у мужчин. Появлялись арторозы еще в молодости и своего пика достигали к 55-60 годам. Болезни позвоночника: остеохондроз, остеофит и др. были характерны как для мужчин, так и для женщин, хотя остеофитоз шейного и поясничного отделов, встречаются чаще на костях женщин. Болезни суставов и позвоночника связаны с физической деятельностью и серьезными перегрузками, которые испытывало все сарматское население. Кроме того, сарматы были профессиональными наездниками, и изношенность костно-составного аппарата на верхних конечностях и травматизм нижних – есть последствие кочевого образа жизни.

Палеопатологи обнаружили на костных останках сарматов такую же патологию, как и скифов, а именно лобный внутренний гиперостоз, для которого характерные такие эндокринные нарушения, как недостаток женского полового гормона у женщин и избыток его у мужчин. Сегодня известно, что эта патология может передаваться по наследству преимущественно по женской линии [16].

Головные боли, внутричерепное давление были характерны и для кочевых народов. Так при изучении 199 черепных коробок на 49 из них были выявлены следы гипертензионного синдрома в виде пальцевидных вдавлений, что, по мнению Д.Г. Рохлина, может быть следствием воспалительных и опухолевых заболеваний головы. Обычно такое высокое внутричерепное давление сопровождается постоянными головными болями и даже может приводить к потере зрения [19].

Также археологические материалы свидетельствуют, что среди сарматов прослеживается интересный обычай искусственной деформации черепа [12]. Однако находки деформированных черепов относительно редки и в основном связаны с богатыми погребениями, что наталкивает на вывод о том, что подобные деформации имели скорее социальное, нежели медицинское назначение.

Исследование зубов сарматов показывают, что при жизни кочевники имели такие патологические состояния, как зубной камень и пародонтоз. Причины их возникновения связаны, как с несбалансированным питанием, так и с отсутствием гигиены ротовой полости [16].

Таким образом, костные останки из сарматских захоронений дают нам свидетельства о болезнях позвоночника, деформирующих артрозов суставов, трепанации и целого ряда ранений, лобного внутреннего гиперостоза и др. заболеваний [19]. Вместе с тем множество прижизненных заживлений после лечения, в том числе и оперативного, которые демонстрирует археологический материал, свидетельствуют о высоком уровне развития врачевания.

Еще одним крупным народом Причерноморского региона были фракийцы. К V в. до н.э. они освоили территории западного побережья Чёрного моря, а также северо-востока Балкан. Геродот отмечал, что это второй по численности народ и «будь фракийцы только единодушны и под властью одного владыки, то, я думаю, они были бы непобедимы и куда могущественнее всех народов» [9]. Однако, по свидетельству Ксенофонта, они были разделены на враждующие племена, ведущие внутренние войны. Одним из фракийских племен были геты, оставившее большое количество материальных памятников, и упоминаний у античных авторов. По мнению Геродота «геты, самые храбрые и честные среди фракийцев» [9], ожесточенно сопротивлявшиеся Дарию. Возможно, их воинственность и привлекала внимание античных авторов, вместе с тем она обусловила определенный характер травм и ранений, что способствовало развитию хирургических практик. Среди археологических свидетельств таких практик – комплект из 18 хирургических инструментов, найденный в селе Караново, на юге Болгарии при раскопках некрополя конца I - начала II века н.э. с 26 могильными курганами. Они изготовлены из бронзы, инкрустированы серебром и золотом. На основании их изучения доктор Красимир Коев, доцент кафедры глазных болезней медицинского университета Софии, сделал вывод о весьма развитой медицине фракийцев, поскольку инструменты «незначительно отличаются от современных: например, инструмент, удивительно похожий на ложку Давиэля, с помощью которой производятся операции при катаракте, или кюретка, напоминающая ту, которая используется при операции по удалению халязиона, – хронического образования на веках. Также найдено несколько пинцетов, идентичных сегодняшним хирургическим пинцетам» [25]. Найденный комплект медицинских инструментов,

наряду с другими особенностями захоронения, свидетельствуют о высоком социальном статусе врача и значении, которое придавали фракийцы медицинской науке и практике.

Еще одним предположением доктора К. Коева было то, что столь разнообразные инструменты использовались при сложных манипуляциях группой из нескольких человек, что в свою очередь может свидетельствовать о наличии организованной формы лечения. Это косвенно подтверждается письменными источниками, упоминающими о гето-дакских священниках и целителях. Например, в диалоге «Хармид» у Платона описывается встреча с врачевателем «фракийского правителя Залмоксиса, владеющего мастерством наделять бессмертием» [17]. Греки считали, что Залмоксис, «действительно существовал, и был учеником Пифагора. От него он получил знания по наукам и небесам и, обретя свободу, вернулся во Фракиию и начал обучать своих соплеменников доктрине Пифагора, искусствам цивилизации и земледелию» [8]. Геродот же считал, что «этот Залмоксис жил задолго до Пифагора. Был ли он простым человеком или, в самом деле, богом готов - не ведаю…» [9].

Согласно Платону, Залмоксис был почитаем как бог-врачеватель, а служители его культа назывались «лекари Залмоксиса» и лечили они лучше греческих. В диалоге «Хармид» содержатся и сведения о подходах гетов к врачеванию: «Как не следует пытаться лечить глаза отдельно от головы и голову отдельно от тела, так не следует лечить тело, не леча душу. У эллинских врачей именно тогда бывают неудачи при лечении многих болезней, когда они не признают необходимости заботиться о целом, а между тем если целое в плохом состоянии, то и часть не может быть в порядке» [17]. Фракийский врачеватель указывает, что греческие целители испытывают неудачи при лечении, т.к. не обращают внимание на организм в целом.

Вместе с тем, врачеватели, признающие идею целостности организма, при лечении использовали и заклинания: «надо преимущественно лечить душу, если хочешь, чтобы и голова, и все остальное тело хорошо себя чувствовали. Лечить же душу должно известными заклинаниями. Ныне, распространенной среди людей ошибкой является попытка некоторых из них лечить либо одним из этих средств, либо другим» [17]. Таким образом, последователи Залмоксиса воздействовали травами и заклинаниями на весь организм, а не только на больную его часть, что свидетельствует о распространении у фракийцев идей холизма в сочетаниие с методами народной медицины.

Интересные сведения о Залмоксисе и медицине фракийцев можно встретить и у Страбона: «гет, по имени Замолксий, был рабом Пифагора. Он получил от философа некоторые сведения о небесных явлениях, а другие – от египтян… По возвращении на родину Замолксий достиг почета … а потом его самого объявили богом» [21]. Геты настолько почитали Замолксиса, что: «ему удалось возродить свой народ и возвысить его путем физических упражнений, воздержания настолько, что за несколько лет он основал великую державу…». У Страбона упоминается, что геты «по религиозным соображениям воздерживаются от употребления всякого мяса и довольствуются медом, молоком и брынзой» [21]. Также Замолксис убедил гетов вырубить виноградную лозу и жить без вина [21]. Химический состав костей всех, захороненных в царском некрополе Сборяново, свидетельствует, что они действительно были вегетарианцами [8]. Таким образом, геты под влиянием идей Пифагора и Замолксиса, практиковали диету и физические упражнения, что было хорошей профилактикой и благоприятно сказывалось на состоянии здоровья племени в целом.

Говоря о личной гигиене, следует отметить, что фракийцы предпочитали одежду из натуральных тканей: «фракийцы изготовляют из конопли одежды, настолько похожие на льняные, что человек, не особенно хорошо разбирающийся, даже не отличит – льняные ли они или из конопли» [9]. Предпочтение фракийцами конопляной ткани состоит в том, что она прочная, долговечная, а главное, хорошо впитывает влагу.

Достоверно неизвестно, что произошло с культом Залмоксиса после включения Дакии в состав Римской империи (106 г. н.э.), но можем предположить, что традиции врачевания частично уцелели, претерпев изменения в условиях романизации [26].

Заключение

Таким образом, исторические источники [6] позволяют изучить особенности врачевания, состояния здоровья народов Причерноморья и южнорусских степей – уникального места многовекового активного взаимодействия этносов и культур. На фронтирной территории утверждались модели медицины, органически объединявшие в себе различные приёмы врачевания, формы и содержание медицинских знаний, гигиенические и профилактические навыки, традиции и обычаи, связанные с сохранением здоровья.

Литература (references)

1. Авходеева Е.А. Этика отношения к живому в китайской культурной традиции // Биоэтика. – 2015. – №1(15). – С.10-13. [Avhodeeva E.A. *Biojetika*. Bioethics. – 2015. – N1(15). – P. 10-13. (in Russian)]
2. Античные государства Северного Причерноморья /под ред. Г.А. Кошеленко, И.Т. Кругликовой, В.С. Долгорукова. –М.: Наука, 1984. – 392с. [*Antichnye gosudarstva Severnogo Prichernomor'ja /pod red. G.A. Koshelenko, I.T. Kruglikovoj, B.C. Dolgorukova.* Antique States of the Northern Black Sea Region / Ed. G.A. Koshelenko, I.T. Kruglikova, B.C. Dolgorukov – M.: Science, 1984. – 392 p. (in Russian)]
3. Балабанова М.А. Краниология сарматского населения, оставившего курганные группы Абганеровского могильника Историко-археологические исследования в Нижнем Поволжье. – Волгоград: ВолГУ, 1997. – С. 267-286. [Balabanova M.A. *Kraniologija sarmatskogo naselenija, ostavivshego kurgannye gruppy Abganerovskogo mogil'nika Istoriko-arheologicheskie issledovanija v Nizhnem Povolzh'e.* The craniology of the Sarmatian population, who left the mound groups of the Abganerov's burial ground Historical and archaeological research in the Lower Volga region. - Volgograd: VolSU, 1997. – P.267-286. (in Russian)]
4. Брилёва О. Скифы страдали ожирением? //Наука и жизнь. – 2009. – №5. [Briljova O. *Nauka i zhizn*'. Science and life. – 2009. – N5. (in Russian)]
5. Бужилова А.П., Соколова М.А., Перерва Е.В. Об эндокринных нарушениях у кочевых народов (на примере отдельных представителей сарматской культуры) // Opus: Междисциплинарные исследования в археологии. – М.: ИА РАН, 2005. – С. 203-216. [Buzhilova A.P., Sokolova M.A., Pererva E.V. *Opus: Mezhdisciplinarnye issledovanija v arheologii.* Opus: Interdisciplinary research in archeology. – M.: IA RAS, 2005. – P. 203-216. (in Russian)]
6. Великая Степь в античных и византийских источниках: Сборник материалов / сост. и ред. А. Н. Гаркавца. – Алматы: Баур, 2005. – 1304 с. [*Velikaja Step' v antichnyh i vizantijskih istochnikah: Sbornik materialov / sost. i red. A. N. Garkavca.*The Great Steppe in ancient and Byzantine sources: Collection of materials /Ed. A.N. Garkavets. – Almaty: Baur, 2005. – 1304 p. (in Russian)]
7. Воробьёв А.А., Петрова И.А. Хирургия в изобразительном искусстве. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 368 с. [Vorobyov A.A., Petrova I.A. *Hirurgija v izobrazitel'nom iskusstve*. Surgery in the visual arts. - M.: GEOTAR-Media, 2009. – 368 p. (in Russian)]
8. Гергова Д. Сборяново священная земля гетов. – София: Национальный музей болгарской книги и полиграфии, 2004. – 84 с. [Gergova D. *Sborjanovo svjashhennaja zemlja getov*. Sbornyanovo, the sacred land of the Getae. – Sofia: National Museum of Bulgarian Book and Printing, 2004. – 84 p. (in Bulgaria)]
9. Геродот. История в девяти книгах. – Л.: Наука,1972. – 600 с. [Gerodot. *Istorija v devjati knigah.* History in nine books. – L.: Science, 1972. – 600 p. (in Russian)]
10. Гиппократ. Избранные книги. – М.: Гос. издательство биол. и мед. литературы 1936. – 736 с. [Gippokrat. *Izbrannye knigi.* Selected books. - M.: State. publishing house biol. and honey. lit. 1936. – 736 p. (in Russian)]
11. Гуляев В.И. Необычный курган скифского времени на Среднем Дону // Журнал Исторического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова. – 2017. – №8. – С. 73-93. [Guljaev V.I. *Zhurnal Istoricheskogo fakul'teta MGU imeni M.V. Lomonosova*. Journal of the History Department of Moscow State University named after M.V. Lomonosov. – 2017. – N8. – P. 73-93. (in Russian)]
12. Гуляева Е.Ш. Белова Л.И., Чернышева И.В. Исторические свидетельства о медицинской культуре народов Нижнего Поволжья с раннего железного века до распада Золотой Орды. // Известия Волгоградского государственного университета. – 2016. – №3(107).– С.204-209. [Guljaeva E.Sh. Belova L.I., Chernysheva I.V. Izvestija Volgogradskogo gosudarstvennogo universiteta. Bulletin of the Volgograd State University. – 2016. – N3(107). – P.204-209. (in Russian)]
13. Зигуненко С.Н. 100 великих тайн медицины. – М.: Вече, 2013. – 416 с. [Zigunenko S.N. *100 velikih tajn mediciny.* 100 great secrets of medicine. – M.: Veche, 2013. – 416 p. (in Russian)]
14. Лунин Б.В. Очерки истории Подонья-Приазовья. – Ростов-на-Дону: Ростиздат, 1949. – 184 с. [Lunin B.V. *Ocherki istorii Podon'ja-Priazov'ja*. Essays on the history of the Don-Azov region. – Rostov-on-Don: Rostizdat, 1949. – 184 p. (in Russian)]
15. Мирский М.Б. Медицина России X-XX веков: очерки истории. – М.: РОССПЭН, 2005. – 632с. [Mirsky M.B. *Medicina Rossii X-XX vekov: ocherki istorii*. Medicine of Russia X-XX centuries: essays on history. – M.: ROSSPEN, 2005. – 632 p. (in Russian)]
16. Перерва Е.В. К вопросу о палеопатологических особенностях у сарматов IV–I вв. до н.э. // Вестник Волгоградского государственного университете. Сер.4, История. – 2015. – №5(35). – С.53-63. [Pererva E.V. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo universitete. Ser.4, Istorija.* Bulletin of Volgograd State University. Ser. 4, History. – 2015. – N5(35). – P.53-63. (in Russian)]
17. Платон. Диалоги. – М.: Мысль, 1986. – 607 с. [Platon. *Dialogi.* Dialogues. - M.: Thought, 1986. – 607p. (in Russian)]
18. Плиний Старший. Естественная история. – М.: Государственное издательство географической литературы, 1953. – 376 с. [Pliny the Elder. *Estestvennaja istorija*. Natural history. – M.: State Publishing House of Geographical Literature, 1953. – 376 p. (in Russian)]

19. Рохлин Д.Г. Болезни древних людей: (Кости людей различных эпох: нормальные и патологические изменения). – М.; Л.: Наука, 1960. – 302 с. [Rohlin D.G. *Bolezni drevnih ljudej: (Kosti ljudej razlichnyh jepoh: normal'nye i patologicheskie izmenenija).* Diseases of ancient people: (Bones of people of different eras: normal and pathological changes). – M.; L.: Science, 1960. – 302 p. (in Russian)]
20. Рыблова М.А. Мужские сообщества донских казаков как социокультурный феномен XVI - первой трети XIX в.: автореф. дис… докт. ист. наук: 24.00.01, Волгоград, 2009. – 52с. [Ryblova M.A. *Muzhskie soobshhestva donskih kazakov kak sociokul'turnyj fenomen XVI - pervoj treti XIX v. (doctoral dis.).* M.A. Male communities of the Don Cossacks as a sociocultural phenomenon of the 16th - first third of the 19th century. (Author's Abstract of Doctoral Thesis).24.00.01, Volgograd, 2009. – 52 p. (in Russian)]
21. Страбон. География. – М.: Ладомир, 1994, Кн.XI. – 501с. [Strabon. *Geografija.* Geography. – M.: Ladomir, 1994, V. XI. – 501 p. (in Russian)]
22. Финкельштейн М.А. Рентгенологические исследования палеопатологических материалов из могильников у сел Новоникольского и Верхнее Погромное / Очерки по истории древних племен Нижнего Поволжья. Л.: Наука, 1975. С. 205-207. [Finkelstein M.A. *Ocherki po istorii drevnih plemen Nizhnego Povolzh'ja.* Essays on the history of ancient tribes of the Lower Volga. L.: Science, 1975. – P. 205-207. (in Russian)]
23. Черёмушникова И.К. И.В. Чернышева, Л.И. Белова, Медицинская культура кочевых народов Нижнего Поволжья. // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – №10-4(41). – С.54-55. [Cherjomushnikova I.K. I.V. Chernysheva, L.I. Belova, *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal.* International Research Journal. – 2015. – N10-4(41). – P. 54-55. (in Russian)]
24. Chernysheva I., Belova L. Historical records on medical culture of Northern Black Sea region people //Научный альманах стран Причерноморья. – 2017. – №1(9). – С. 1-6. [Chernysheva I., Belova L. *Nauchnyj al'manah stran Prichernomor'ja.* Scientific almanac of the Black Sea countries. – 2017. – N1(9). – C. 1-6. (in Russian)]
25. Коев К. Медицина древних фракийцев // Radio Bulgaria. 2011. URL: http://bnr.bg/ru/post/100128674/medicina-drevnih-frakiicev [Koev K. *Radio Bolgaria.* Radio Bulgaria. 2011. URL: http://bnr.bg/en/post/100128674/medicina-drevnih-frakiicev (in Bulgaria)]
26. Мирча Элиаде. От Залмоксиса до Чингиз-хана //Кодры. – 1991. – №7. URL:: http://lib.ru/FILOSOF/ ELIADA/ zalmoxis.txt_with-big-pictures.html [Mircha Jeliade. *Kodry.* Curls – 1991. – №7. URL: http://lib.ru/ FILOSOF/ ELIADA/zalmoxis.txt_with-big-pictures.html (in Bulgaria)]

Информация об авторах

Белова Любовь Ивановна – кандидат исторических наук, доцент кафедры истории и культурологи ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

E-mail: belovalubov@gmail.com

Чернышева Ирина Валерьевна – кандидат философских наук, доцент кафедры истории и культурологи, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: iravale@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЮБИЛЕЙ

УДК 61:001:378

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.31

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ РАБОТА СМОЛЕНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА – ИТОГИ КОНКУРСА К 100-ЛЕТИЮ ОБРАЗОВАНИЯ ВУЗА

© Бекезин В.В., Платонов И.А.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, ул. Крупской, 28

Резюме

Одним из важных направлений деятельности Смоленского государственного медицинского университета является научно-исследовательская работа. В связи со 100-летием университета среди научно-педагогических работников вуза был объявлен конкурс по итогам их научно-исследовательской деятельности за период 2015-2019 гг. Исследование материала проведено методами сравнительного анализа абсолютных и стандартизированных показателей. Интегрированная оценка всех показателей осуществлена на основании калиброванной оценочной равномерной шкалы (качественная интегрированная оценка). В результате представленных аналитических данных конкурсная комиссия определила победителей по каждой номинации конкурса. Победители и призеры были награждены кубками и дипломами.

Ключевые слова: Смоленский государственный медицинский университет, научно-исследовательская деятельность, итоги юбилейных конкурсов

SCIENTIFIC RESEARCH WORK OF SMOLENSK STATE MEDICAL UNIVERSITY - RESULTS OF THE COMPETITION FOR THE 100TH ANNIVERSARY OF THE UNIVERSITY FOUNDATION

Bekezin V.V., Platonov I.A.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, st. Krupskaya, 28

Abstract

One of the important activities of the Smolensk State Medical University is research work. In connection with the 100th anniversary of the university, a competition was announced among the scientific and pedagogical workers of the university based on the results of their research activities for the period 2015-2019. The study of the material was carried out by methods of comparative analysis of absolute and standardized indicators. An integrated assessment of all indicators was carried out on the basis of a calibrated assessment uniform scale (qualitative integrated assessment). As a result of the presented analytical data, the competition committee determined the winners for each nomination of the competition. The winners were awarded with cups and diplomas.

Keywords: Smolensk State Medical University, research activities, results of anniversary competitions

Введение

Смоленский государственный медицинский университет (СГМУ) был образован как факультет Смоленского государственного университета в соответствии с постановлением Государственного ученого совета РСФСР от 4 апреля 1920 г. Эта дата считается основанием университета. СГМУ прошел путь от медицинского факультета (в составе университета) до самостоятельного государственного университета. В 2020 г. СГМУ отмечает 100-летие своего образования.

В соответствии с положением Ученого совета вуза «О внутривузовских грантах и финансовой поддержке ученых, успешно выполняющих научно-исследовательскую работу» от 16 мая 2013 г. (протокол №5) и в связи со 100-летием университета администрацией вуза в 2020 г/ был объявлен конкурс по нескольким номинациям в рамках научно-исследовательской работы за период 2015-2019 гг.

Методика

В соответствии с приказом ректора СГМУ от 22.11.2019 г. №463 «О создании конкурсной комиссии в рамках празднования 100-летия СГМУ» были объявлен конкурс по шести номинациям:

1. «Лучшая монография (2015-2019 гг.)»,
2. «Лучшее подразделение – кафедра/научное подразделение (2015-2018 гг.)»,
3. «Лучший научный руководитель (2015-2019 гг.)»,
4. «Лучший ученый по результатам интеллектуальной деятельности (2015-2019 гг.)»,
5. «Лучший грантоискатель/грантополучатель (2015-2019 гг.)»,
6. «Лучший молодой ученый до 35 лет (2015-2019 гг.)».

Научно-педагогические работники университета приняли активное участие в пяти объявленных номинациях конкурса по итогам научно-исследовательской деятельности, подавая в конкурсную комиссию личное заявление, а также заполненную анкету и информационную таблицу с личными достижениями. Номинация «Лучшее подразделение – кафедра/ научное подразделение (2016-2019 гг.)» оценивалась по ежегодно представляемым отчетам по разделу «наука» [1-4].

В прилагаемой информационной таблице в зависимости от номинации конкурса указывали личные достижения: количество статей, монографий, результаты интеллектуальной деятельности (РИД), данные о грантах, о руководстве научными исследованиями. Оценка личных достижений проводилась по балльной шкале с учетом особенностей каждой номинации.

Исследование поданных материалов проведено методами сравнительного анализа абсолютных и стандартизированных показателей. Интегрированная оценка всех показателей осуществлена на основании калиброванной оценочной равномерной шкалы качественной интегрированной оценки. Полученные в процессе анализа результаты представлены далее в статье.

Результаты

В номинации «Лучшее подразделение-кафедра, научное подразделение (2015-2018 гг.)» проведена комплексная оценка всех структурных подразделений (71 подразделение) по итогам их научно-исследовательской деятельности за период 2015-2018 гг. (табл. 1).

Таблица 1. Структура групп подразделений СГМУ (по функциональному признаку), участвовавших в конкурсе

Группа подразделений	Количество подразделений
1. Теоретические подразделения	*22*
1.1. Общетеоретическая группа	10
1.2. Клинико-теоретическая группа	12
2. Клинические подразделения	*46*
2.1. Хирургическая группа	14
2.2. Терапевтическая группа	14
2.3. Педиатрическая группа	6
2.4. Стоматологическая группа	6
2.5. Другие подразделения группы «Клиническая»	6
3. Научные подразделения	*3*

По однородности выполняемых функций подразделения были разделены на три группы: «теоретические», «клинические» и «научные подразделения». С учетом особенностей научно-практической деятельности в группе «клинические подразделения» были выделены пять подгрупп: «хирургическая», «терапевтическая», «педиатрическая», «стоматологическая», «другие подразделения группы «клиническая», а «теоретическая» группа – на 2 подгруппы: «общетеоретические подразделения» и «клинико-теоретические подразделения». Такое дифференцированное деление позволяет более объективно проводить сравнительный анализ работы подразделений.

Итоги номинации подведены по сумме баллов, полученных по ежегодным отчетам подразделений за 2015-2018 гг. (к дате подведения итогов конкурса (22.11.2019 г.) отчеты за 2019 г. еще не представлялись).

При анализе итоговой суммарной оценки показателей работы учитывались различия в количественном составе подразделений, определяющих их научные возможности. Стандартизация показателей групп подразделений проведена путем расчета итогового суммарного балла на одну ставку научно-педагогических работников подразделения. Такая оценка отражает коллективную эффективность групп подразделений в научно-исследовательской деятельности. Суммарный балл на одну ставку является скорректированным итоговым баллом – стандартизированным показателем, позволяющим объективно оценивать результат научной деятельности.

Для итогового анализа за исследуемый период 2015-2018 гг. выделены группы из пяти наиболее эффективных подразделений с максимальным стандартизированным показателем количества баллов на одну ставку (табл. 2). Данный показатель имеет значительные колебания как по годам, так и по группам подразделений. Наиболее высоким стандартизированный показатель был в группе научных подразделений, основной функцией которых являются научные исследования и разработки.

Таблица 2. Стандартизированный показатель ежегодного максимального количества баллов на одну ставку пяти наиболее эффективных подразделений в период 2015-2018 гг.

Группа подразделений	Отчетный год				Сумма
	2015	2016	2017	2018	2015-2018
Группа клинических подразделений	86,4	72,43	105,23	79,54	343,6
Группа теоретических подразделений	59,0	33,06	54,88	78,2	225,14
Группа научных подразделений	223,25	644,5	356,75	462,1	1686,6

Представленные колебания ежегодного стандартизированного показателя (табл. 2) не позволили установить лидерство в номинации «Лучшее подразделение». В связи с этим в анализ был введен параметр «стандартизированная сумма четырехлетнего показателя количества баллов на одну ставку» (табл. 3). Данный показатель вычислялся как сумма баллов подразделения за период 2015-2018 гг. деленный на среднее количество ставок в этом подразделении. Он является интегрированным показателем, позволяющим дать объективную оценку вклада групп подразделений в научную деятельность. Наиболее высокое значение «стандартизированной суммы четырехлетнего показателя количества баллов на одну ставку» было выявлено в группе научных подразделений.

Таблица 3. Стандартизированная сумма четырехлетнего показателя количества баллов на одну ставку в период 2015-2018 гг.

Группа подразделений	Минимальный	Максимальный
Группа клинических подразделений	3,41	191,87
Группа теоретических подразделений	3,71	176,98
Группа научных подразделений	124,34	1686,6

По условиям конкурса «Лучшее подразделение - кафедра, научное подразделение (2015-2018 гг.)» лауреатами определялись три подразделения (1-3 места), показавшие наилучшие результаты. В группе научных подразделений (НИИ антимикробной химиотерапии, научно-исследовательский центр, ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии») по условиям конкурса места не распределялись.

В группе клинических подразделений на основании проведенного анализа по количеству баллов на одну ставку стандартизированная сумма четырехлетнего показателя равнялась 191,87 баллов. Это вторая позиция в рейтинге групп всех подразделений университета (табл. 3.). Лидирующую позицию в группе клинических подразделений заняла кафедра «детских болезней лечебного и стоматологического факультетов» (табл. 4). Суммарный показатель количества баллов на одну ставку за исследуемый период (2015-2018 гг.) составил 191,87 балла. Второе и третье места заняли кафедры «онкологии» и «кожных и венерических болезней с курсом медицинской косметологии» при незначительной разнице менее одного балла.

Таблица 4. Стандартизированный показатель по годам количества баллов на одну ставку (2015-2018 гг.) среди призеров в группе клинических кафедр

Подразделение (кафедра)	Отчетный год				Сумма
	2015	2016	2017	2018	2015-2018
детских болезней лечебного и стоматологического факультетов	56,32	62,6	64,45	8,5	191,87
онкологии	40,16	40,1	48,38	40,27	168,91
кожных и венерических болезней с курсом медицинской косметологии	40,09	54,5	48,83	24,55	167,97

При анализе итогов в группе теоретических подразделений первое место заняла кафедра «управления и экономики фармации». Суммарный показатель количества баллов на одну ставку на этой кафедре составил 176,98 балла. Кафедры «оперативной хирургии и топографической анатомии» и «нормальной физиологии» заняли второе и третье места с суммарными показателями количества баллов на одну ставку 144,58 и 96,88 баллов (табл. 5).

Таблица 5. Стандартизированный показатель по годам количества баллов на одну ставку (2015-2019 гг.) среди призеров в группе теоретических кафедр

Подразделение (кафедра)	Отчетный год				Сумма
	2015	2016	2017	2018	2015-2018
управления и экономики фармации	18,02	25,88	54,88	78,2	176,98
оперативной хирургии и топографической анатомии	59	8,375	7,13	70,07	144,575
нормальной физиологии	31,28	12,97	14,83	37,8	96,88

Номинация конкурса «Лучшая монография 2015-2019 гг.» проводилась по заявке автора (ученого университета). Данная номинация конкурса была разделена на несколько конкурсных групп: лучшая монография по клиническим научным темам (номинация «Клиническая медицина»), лучшая монография по теоретическим научным темам (номинация «Фундаментально-прикладная медицина»), лучшая монография по научным темам о здоровье человека, гуманитарным и экологическим проблемам человека (номинации «Профилактическая медицина» и «Гуманитарные науки»). По условиям конкурса монография представлялась авторами в печатном виде при соответствии следующим требованиям: тираж не менее 300 экз., объем не менее 10 п.л., не менее 70% материалов собственных исследований в тексте монографии. Конкурсная комиссия рассмотрела 12 представленных на конкурс учеными университета монографий и определила победителей в конкурсных группах номинации (табл. 6).

Таблица 6. Победители в номинации конкурса «Лучшая монография 2015-2019 гг.»

ФИО автора	Название	Конкурсные группы номинации
Доросевич А.Е., Романов Н.А.	Исторический аспект анатомии	Гуманитарные науки
Шестакова В.Н., Сосин Д.В. и др.	Одаренные дети (3 тома)	Профилактическая медицина
Покусаева В.Н., Никифоровский Н.К.	Ожирение у женщин (3 главы)	Клиническая медицина
Борсуков А.В., Гельт Т.Д., Ковалев А.В., Морозова Т.Г. и др.	Эластография сдвиговой волны: анализ клинических примеров	Фундаментально-прикладная медицина

В номинации конкурса на лучшего научного руководителя по заявке претендента комиссия рассматривала три оценочных критерия: количество подготовленных кандидатов наук, количество подготовленных докторов наук, количество подготовленных аспирантов с защитой научно-квалификационной работы. Результаты номинации оценивались в балльной системе. Победителем номинации конкурса стал д.м.н., профессор Борсуков Алексей Васильевич – заведующий ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии».

Номинация конкурса «Лучший ученый по результатам интеллектуальной деятельности (2015-2019 гг.)» проводилась по заявке претендента. В номинации учитывались результаты пяти показателей: количество патентов на изобретение, количество патентов на полезную модель, количество

свидетельств на программу для ЭВМ, количество свидетельств на базу данных и количество удостоверений на рационализаторское предложение. Каждый показатель по данной номинации оценивался по балльной системе. Победителем данной номинации конкурса стал д.м.н., профессор Борсуков Алексей Васильевич – заведующий ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии». Алексей Васильевич Борсуков стал также победителем в номинации конкурса «Лучший грантоискатель/грантополучатель (2015-2019 гг.)».

В номинации конкурса «Лучший молодой ученый до 35 лет (2015-2019 гг.)» принимали участие по личному заявлению молодые ученые – научно-педагогические работники университета. Критериями оценки номинации данного конкурса являлись: статьи в изданиях 2015-2019 гг.; научные монографии и руководства, изданные в 2015-2019 гг.; результаты интеллектуальной деятельности в 2015-2019 гг.; гранты по научному направлению в 2015-2019 гг.; защита диссертации; выступление на конференциях российского и международного уровней в 2015-2019 гг. Каждая критерий оценивался дифференцировано в баллах. Интегрированная оценка всех показателей участников номинации конкурса осуществлялась на основании калиброванной оценочной равномерной шкалы качественной интегрированной оценки.

При подведении итогов номинации конкурса конкурсной комиссией было принято решение об объявлении победителями данной номинации двух молодых ученых вуза ввиду практического равенства набранных ими баллов. Победителями в номинации конкурса «Лучший молодой ученый до 35 лет 2015-2020 гг.» стали научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии А.Г. Виноградова и младший научный сотрудник ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» Д.Ю. Венидиктова. Кроме этого конкурсная комиссия дополнительно наградила участника данной номинации конкурса – доцента кафедры патологической анатомии Ю.С. Корневу дипломом «За вклад в развитие молодежной вузовской науки».

Заключение

После подведения итогов по всем номинациям конкурса 2020 года на основании решения конкурсной комиссии ректорат университета провел награждение победителей кубками и дипломами (рис. 1), объявил благодарность коллективам подразделений и ученым университета. Итоги проведенного конкурса в 100-летний юбилей Смоленского государственного медицинского университета еще раз показали значительный научный потенциал вуза (научных подразделений и кафедр) и самое главное желание научно-педагогических работников активно участвовать в жизни университета и содействовать его поступательному инновационному развитию в XXI веке.

Литература (references)

1. Бекезин В.В., Платонов И.А. Анализ результатов конкурса научно-исследовательской работы СГМУ за 2017 год // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – №3. – С. 42-48. [Bekezin V.V., Platonov I.A. // *Smolenskij medicinskij al'manah.* Smolensk Medical Almanac. – 2018. – № 3. – P. 42-48. (in Russian)]
2. Бекезин В.В., Платонов И.А. Анализ результатов научно-исследовательской работы смоленского государственного медицинского университета за 2018 год // Смоленский медицинский альманах. – 2019. – №2. – С.131-137. [Bekezin V.V., Platonov I.A. // *Smolenskij medicinskij al'manah.* Smolensk Medical Almanac. – 2019. – №2. – P. 131-137. (in Russian)]
3. Платонов И.А. Анализ НИР СГМУ по показателям публикационной и инновационной деятельности научных и научно-педагогических работников за 2017 г. // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – №3. – С.119-125. [Platonov I.A. // *Smolenskij medicinskij al'manah.* Smolensk Medical Almanac. – 2018. – № 3. – P. 119-125. (in Russian)]
4. Платонов И.А., Бекезин В.В. Сравнительный анализ основных показателей публикационной активности научно-педагогических и научных работников смоленского государственного университета за период с 2006 по 2015 гг. // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – №4. – С. 268-276. [Platonov I.A., Bekezin V.V. // *Smolenskij medicinskij al'manah.* Smolensk Medical Almanac. – 2016. – №4. – P. 268-276. (in Russian)]

Информация об авторах

Бекезин Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smolenskbvv@yandex.ru

Платонов Игорь Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sgma-dasi@yandex.ru

Кубки победителей и призеров в номинации конкурса «Лучшее подразделение – кафедра/научное подразделение (2015-2018 гг.)» среди клинических (столбец А) и теоретических (столбец Б) кафедр

НЕКРОЛОГ

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.32

15 декабря 2020 года на 69-м году ушел из жизни Деев Леонид Алексеевич, заведующий кафедрой глазных болезней, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации.

Деев Леонид Алексеевич был талантливым руководителем, высококвалифицированным специалистом в области здравоохранения, опытным педагогом, врачом высшей категории, владеющим современными методами диагностики и лечения.

Леонид Алексеевич родился в 1952 г. После окончания Смоленского государственного медицинского института, пройдя целевую аспирантуру (1984-1987 гг.) на кафедре глазных болезней Московского медицинского стоматологического института, молодой ученый посвятил себя работе в Смоленском государственном медицинском университете, где вначале работал ассистентом, доцентом кафедры глазных болезней. С 1992 г. он стал бессменным заведующим кафедрой глазных болезней, занимался подготовкой высококвалифицированных медицинских специалистов.

За время своей профессиональной деятельности Леонид Алексеевич внес большой вклад в развитие отечественной офтальмологии. Им опубликована 351 научная статья в международной, центральной и местной печати, зарегистрировано 22 патента на изобретение, получено одно авторское свидетельство на изобретения и два удостоверения на рационализаторские предложения, написано 31 учебно-методическое пособие для студентов. Под его руководством выполнены 8 кандидатских и 1 докторская диссертация.

Осуществляя оперативную и лечебную работу, он ежегодно выполнял более 900 операций различного уровня сложности. Консультировал пациентов не только Смоленской области, но и других регионов России.

На высоком уровне он проводил лекционные и практические занятия с обучающимися и молодыми специалистами. Блестящий врач и ученый, воспитавший большую плеяду своих учеников. Он пользовался огромным авторитетом среди коллег, был примером для студентов. Его

жизненный оптимизм, превосходное чувство юмора, доброжелательность, простота в общении создавали вокруг него особую атмосферу.

Леонид Алексеевич активно занимался общественной деятельностью: был членом правления и президиума общества офтальмологов России, действительным членом академии РАЕН по Санкт-Петербургскому отделению образования и развития науки, председателем Смоленского регионального отделения общества офтальмологов РФ, членом редколлегии журнала «Вестник офтальмологии», экспертом Российского фонда фундаментальных исследований, членом ученого совета Смоленского государственного медицинского университета, председателем квалификационно-сертификационной комиссии по офтальмологии Смоленской области.

8 октября 2012 года профессору Дееву Л.А. присуждена Национальная премия Петра Великого РАЕН за выдающиеся заслуги на благо Отечества в номинации «Медицина». Также 22 июня 2012 г. на Федоровских чтениях – 2012 г. профессор Л.А. Деев награжден дипломом «За вклад в сохранение наследия академика С.Н. Федорова».

Светлая память о Леониде Алексеевиче навсегда останется в сердцах его родных, коллег, друзей, учеников на долгие, долгие годы.

Коллектив Смоленского государственного медицинского университета, профессорско-преподавательский состав, студенты, ординаторы, аспиранты глубоко скорбят по поводу смерти Деева Леонида Алексеевича и выражают искренние соболезнования его родным и близким.

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.33

5 декабря 2021 года на 76 году ушел из жизни заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики, профессор, доктор медицинских наук, Заслуженный врач России Никифоровский Николай Константинович.

Николай Константинович родился в 1945 г. в селе М. Городище Новгородской области. Дитя послевоенного времени, он познал все тяготы и лишения, приходившиеся на долю советских людей. Рано умер его отец Константин Сергеевич, участник партизанского движения, кавалер ордена Красной Звезды. С подросткового возраста воспитанием сына занималась мать Нина Ивановна. Благодаря заложенному родителями воспитанию, трудолюбию, необычайной любви к чтению, природному интеллекту и упорству в достижении цели, Николай Константинович всегда все в своей жизни делал на «отлично». С золотой медалью окончил школу в г. Хмельник Украинской ССР, с первой попытки поступил в Смоленский государственный медицинский институт, был прекрасным студентом, серьезно занимался общественной работой.

Длительное время возглавлял комсомольскую организацию института. Был активным участником движения строительных отрядов на Смоленщине. Общественная работа не мешала будущему профессору прекрасно учиться и заниматься наукой. Окончив с отличием лечебный факультет Смоленского государственного медицинского института в 1969 г., он продолжил обучение в клинической ординатуре, а затем в аспирантуре на кафедре акушерства и гинекологии. В 1975 г. защитил кандидатскую, а в 1991 г. – докторскую диссертации.

Общий стаж работы Николая Константиновича 50 лет, и все 50 лет он проработал в одном коллективе. Работал последовательно на кафедре ассистентом, доцентом, а с 1991 г. бессменно возглавлял кафедру акушерства и гинекологии, которая за это время приобрела курс пренатальной диагностики. Он был чутким и внимательным руководителем, в меру строгим, в меру демократичным. Независимо от возраста и регалий подчиненного, всегда относился к нему с неизменным уважением. Николай Константинович всегда стремился к новаторству. Еще в конце восьмидесятых годов он одним из первых начал внедрение компьютерной техники в институте, вместе с молодыми коллегами овладевал азами компьютерной грамотности, убеждая всех, вне зависимости от возраста, переходить «от печатной машинки к ЭВМ».

Николай Константинович постоянно побуждал коллектив двигаться вперед и развиваться, поддерживал инициативу, всегда помогал продвигать свои идеи и воплощать их в жизнь. В воспитании учеников он всегда придерживался принципа «Ты меня только подсади в седло, а уж поскачу я сам». Научный руководитель 24 кандидатских и 3 докторских диссертаций, соавтор 2-х изобретений, 17 учебно-методических пособий, 3 монографий. Последняя, «Ожирение у женщин», написанная совместно с Научным медицинским центром эндокринологии, была признана лучшей клинической монографией ВУЗа в 2020 г. Николай Константинович награжден большим числом Почетных Грамот разного уровня, в том числе, и Министерства здравоохранения РФ, медалями «За доблестный труд» и «Ветеран труда».

В 2003 г. ему присвоено звание Заслуженного врача РФ. Не будет преувеличением сказать, что Николай Константинович был одним из самых любимых педагогов нашего ВУЗа. Интеллигентный, глубоко начитанный, прекрасный оратор. Его лекции пользовались неизменным успехом. Считалось большим везением попасть к нему в группу на практические занятия: содержательно, необыкновенно увлекательно, а, главное, полезно для будущей практической деятельности.Для многих поколений врачей он был примером беззаветного исполнения врачебного долга, вдумчивого и бережного отношения к пациенткам, решительности и твердости в сложных ситуациях, надежности и абсолютной безотказности тогда, когда нужно подставить свое плечо коллегам. Немало женщин, спасенных благодаря врачебному таланту Николая Константиновича, называли сыновей в честь своего спасителя.Николай Константинович много времени и внимания уделял лечебному процессу, внедрению новых технологий. Во многом благодаря ему на Смоленщине раньше, чем в других городах России, появились ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии.

По его инициативе был открыт первый на Смоленщине кабинет пренатальной диагностики, который сегодня превратился в пренатальный консилиум медико-генетической консультации Перинатального центра. При его активном участии открыто и начало работать первое в Смоленске, и одно из немногих в то время в России, отделение эндоскопической гинекологии. Николай Константинович был непререкаемым авторитетом для коллег. Своим учителем его считают не только врачи Смоленщины, но и Калуги, Калининграда, Брянска, Орла, Пскова и других сопредельных областей, где работают его благодарные ученики. Он был членом Правления Российского общества акушеров-гинекологов, редакционных советов ведущих журналов «Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии» (Россия) и «Вопросы охраны материнства и детства» (Беларусь). Николай Константинович был прекрасным дедушкой, отцом и мужем.

Глубокое уважение и светлая память о Николае Константиновиче навсегда сохранятся в сердцах коллег, учеников, пациенток. Выражаем глубокие соболезнования семье и близким Николая Константиновича.

СОДЕРЖАНИЕ ЖУРНАЛА «ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ» ЗА 2020 год (том 19)

№1

Козлов Р.С., Бекезин В.В. Место вузовской науки и Смоленского государственного медицинского университета в период реализации национального проекта «Наука»: проблемы и перспективы. – №1. – С. 6-11.

Евсеев А.В., Сурменев Д.В., Беленький Э.А., Переверзев В.А., Евсеева М.А., Андрюк О.А., Журович М.В., Побожий М.А. Влияние редокс-активных металлокомплексов на маркеры гипоксии плазмы крови. – №1. – С. 12-19.

The role of sialidases in reversion of malignant phenotype of tumour cells derived from muscle and neural tissye. Proshin S.N, Makushina A.A., Koroleva Yu.A., Zhukova T.Yu., Djabrailova M.M., Kolesnik Ya.O., Saigidmagomedov M.A., Dzeitov A.Hk., Hkalturina P.B., Veizer V.O. – №1. – С. 20-30.

Лямец Л.Л., Евсеев А.В., Деревцова С.Н., Адамов П.Г., Фролова О.А., Козлова Е.К., Колпакова М.А., Соловьева И.Н., Кошеварова Н.П., Дмитриева Е.В., Петров И.Е. Апроксимация каузальных зависимостей в фармакологических исследованиях. – №1. – С. 31-40.

Новиков В.Е., Левченкова О.С., Иванцова Е.Н. Перспективы применения антигипоксантов в лечении митохондриальных дисфункций. – №1. – С. 41-55.

Фаращук Н.Ф. Вода как структурная матрица жизни. – №1. – С. 56-70.

Бекезин В.В., Козлова Л.В., Борсуков А.В., Дружинина Т.В., Пересецкая О.В., Олейникова В.М., Факих И.М., Козлова Е.Ю., Короткая Н.Н., Полякова О.М. Донозологическая диагностика первичной артериальной гипертензии у детей и подростков: факторы риска, первичная профилактика. – №1. – С. 71-84.

Легонькова Т.И., Штыкова О.Н., Степина Т.Г., Войтенкова О.В., Столярова Л.А. Роль нутриентов для здоровья детей: отдаленные последствия дефицита и связь с заболеваниями. Преемственность научных исследований. – №1. – С. 85-94.

Авдеева Т.Г., Острейков И.Ф., Евсеев А.В., Усачев Р.К. Клинико-возрастная характеристика детей и подростков, получивших плановые и экстренные оперативные вмешательства под общим наркозом. – №1. – С. 95-101.

Clinical case of leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation. Simonenko V.V., Vakal T.N., Mikhalik D.S., Zhukov G.V., Nikolaenkova L.I., Egorova A.O. – №1. – С. 102-107.

Гаврюшенко Н.С., Батраков С.Ю., Баламетов С.Г. Сравнительная характеристика механико-прочностных свойств углеродного наноструктурного имплантата и нативной кости. – №1. – С. 108-115.

Иванишкина Е.В., Карук М.В., Баненис М.Г., Волк С.В., Загубная Е.С. Оценка клинико-лабораторных данных и результатов электрокардиографического исследования у больных хроническим панкреатитом в Смоленской области. – №1. – С. 116-123.

Уласень Т.В., Авдеева Т.Г., Марченкова О.Н. Диагностическая ценность методики определения неспецифических адаптационных реакций крови в оценке психического статуса у детей и подростков. – №1. – С. 124-130.

Блажко А.С., Переверзев В.А., Сикорский А.В., Евсеев А.В., Осипова Н.Н., Никитина О.С., Юреня Е.В., Еремейчик С.М., Вэлком М.О., Разводовский Ю.Е., Переверзев Е.В. Распространенность гипергликемических нарушений углеводного обмена у здоровых молодых людей с разным отношением к употреблению алкоголя. – №1. – С. 131-141.

Левина Ю.В., Фаращук Н.Ф., Козырев О.А., Литвинова И.А., Кирсова М.П. Динамика соотношений водных фракций цельной крови, плазмы и форменных элементов у пациентов в остром периоде инфаркта миокарда. – №1. – С. 142-147.

Дмитриев И.В., Киреева О.К. Сложности диагностики в случае летального исхода от геморрагической лихорадки с почечным синдромом. – №1. – С. 148-155.

Пунин А.А., Бекезин В.В., Молотков А.О., Тряпышко А.А., Петрунина Н.Е., Пунина А.А., Шувалов А.Д. Муковисцидоз: от диагностики до трансплантации легких. Разбор клинического случая. – №1. – С. 156-160.

Шиманец С.В., Карман А.В., Захарова В.А., Рыбалко Я.С., Набебина Т.И., Летковская Т.А., Красный С.А. Ультразвуковая эластография сдвиговой волны с магнитно-резонансной томографией в планировании биопсии предстательной железы. – №1. – С. 161-171.

Shashmurina V.R., Kupreeva I.V., Devlikanova L.I., Mishutina O.L., Volchenkova G.V., Shashmurina A.B. Evaluation of the effectiveness of treatment of hyperesthesia of hard dental tissues in dental practice. – №1. – С. 172-1179.

Кузьмина Е.В., Сотникова М.В., Коротченкова Н.С., Костюченкова Я.А., Куфтырев Д.А. Повышение безопасности местной анестезии в стоматологии путем увеличения эффективности проведения аспирационной пробы. – №1. – С. 180-184.

Забелин А.С., Шкитин В.А. Изменения центральной гемодинамики и сократительной способности миокарда у больных флегмонами челюстно-лицевой области. – №1. – С. 185-190.

Степанова Т.С., Кузьминская О.Ю., Фадеева О.М. Фторпрофилактика кариеса как важный компонент сотрудничества ребенка и стоматолога. – №1. – С. 191-195.

Алимова И.Л. Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия у детей и подростков. – №1. – С. 196-210.

Данилов А.И., Козлов С.Н., Николина Е.А. Инфекционный эндокардит: современное состояние проблемы. – №1. – С. 211-215.

Яйленко А.А. Роль макро- и микронутриентов в профилактике и коррекции когнитивных рассторойств у детей. – №1. – С. 216-226.

Лосенкова С.О., Новиков В.Е. Экспериментальное исследование влияния трансдермального этилметилгидроксипиридина сукцината на процессы свободнорадикального окисления в гомогенате ткани головного мозга крыс. – №1. – С. 227-232.

Козлова Л.В., Крикова А.В., Михайлова О.С. Обзор законодательной базы, регламентирующей аспекты оказания медицинской и фармацевтической помощи детям и подросткам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. – №1. – С. 233-244.

Тихонова Н.К., Гаврилов С.Н., Дехнич С.Н., Каманин Е.И., Тихонов В.Г. Проблемы стандартизации здравоохранения: отношение врачей к стандартам и врачебные ошибки. – №1. – С. 245-249.

Гуденков М.А., Крикова А.В., Евсеев А.В., Зайцева В.М., Дмитриева Е.В. Туберкулез: оценка эпидемической ситуации в Смоленской области. – №1. – С. 250-255.

Голованова Е.Д., Шлягер Е.В., Титова Н.Е. Развитие гериатрической службы Смоленской области (исторический обзор). – №1. – С. 256-265.

Алиова И.Л., Ибатулин А.Г., Новикова О.Б., Пашинская Н.Б., Плескачевская Т.А. Кафедра госпитальной педиатрии с курсом неонатологии факультета дополнительного профессионального образования: к 50-летию со дня образования. – №1. – С. 266-276.

Легонькова Т.И., Степина Т.Г., Войтенкова О.В., Штыкова О.Н., Столярова Л.А. Преемственность, научные и педагогические традиции кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии (к 50-летию кафедры). – №1. – С. 277-280.

№2

Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю., Дорошенко Е.М. Свободные аминокислоты плазмы крови крыс после однократного введения субтоксической дозы цинка диаспартата. – №2. – С. 6-10.

Новогродская Я.И., Дорошенко Е.М., Курбат М.Н. Эффекты гипергомоцистеинемии на показатели пула низкомолекулярных серосодержащих соединений в печени крыс. – №2. – С. 11-16.

Разводовский Ю.Е., Смирнов В.Ю., Дорошенко Е.М., Короткевич Т.В., Переверзев В.А., Максимович Н.Е., Семененя И.Н. Влияние L-name на фонд аминокислот и биогенных аминов гиппокампа крыс при субтотальной ишемии головного мозга. – №2. – С. 17-22.

Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М. Гистологические изменения нейронов теменной коры головного мозга крыс с субтотальной и тотальной ишемией. – №2. – С. 23-27.

Максимович Н.Е., Бонь Е.И., Троян Э.И. Влияние L-name на изменения показателей окислительного стресса и морфофункциональные нарушения головного мозга у крыс ссубтотальной церебральной ишемией. – №2. – С. 28-34.

Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Фармакологическое прекондиционирование: возможности и перспективы. – №2. – С. 35-49.

Лямец Л.Л., Евсеев А.В., Данилов А.И. Способ принятия статистических решений о состояниях, вызванных фармакологическим воздействием, на основе критерия минимального среднего риска. – №2. – С. 50-60.

Фейсханова Л.И., Ибрагимова Л.Г., Тютюгина Ю.В. Особенности кардиальной патологии у пациентов со вторичным остеоартрозом на фоне ревматоидного артрита. – №2. – С. 61-66.

Иванишкина Е.В., Крикова А.В., Диденко В.Н., Волк С.В., Нанкевич И.Н., Евсеев А.В., Матюхина О.А., Ковалева А.С., Новикова М.Е. Оценка риска метаболического синдрома у обучающихся смоленского государственного медицинского университета. – №2. – С. 67-74.

Иванишкина Е.В., Диденко В.Н., Крикова А.В., Евсеев А.В., Дмитриева Е.В., Зайцева В.М., Волк С.В., Нанкевич И.Н. Результаты анкетирования больных с патологией гепатобилиарной системы на фоне зависимости от алкоголя. – №2. – С. 75-82.

Подковина М.И., Костючкова Е.С., Баженова Д.С., Голованова Е.Д. Гериатрические синдромы – распространенность, диагностика, профилактика. – №2. – С. 83-87.

Иванов Д.О., Деревцов В.В. Оценка перспектив реабилитационных мероприятий у младенцев, рожденных с замедлением внутриутробного роста. – №2. – С. 88-96.

Синюкова Т.А., Коваленко Л.В., Каспарова А.Э., Мордовина И.И. Микробиологические и морфологические параллели при восходящем инфицировании последа. – №2. – С. 97-105.

Чайковская И.В., Забродняя В.К. Изучение гуморальной защиты при генерализованном пародонтите у инсулинзависимых пациентов. – №2. – С. 106-112.

Кушнарев В.А., Смирнова В.О., Чирский В.С., Тимофеев И.В., Артемьева А.С., Кудайбергенова А.Г., Криворотько П.В., Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.Ф. Цифровой и количественный анализ экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона (er, pr) в инвазивных карциномах молочной железы на целых срезах. – №2. – С. 113-118.

Мельникова А.Б., Покусаева В.Н., Гуркина О.В., Кретова М.В., Мариновичева Е.И. Клиническое наблюдение врожденного листериоза с благоприятным исходом. – №2. – С. 119-123.

Копьёв М.В., Чайковский Ю.Я. Мукоцеле червеобразного отростка как редкая интраоперационная находка. собственное клиническое наблюдение. – №2. – С. 124-128.

Павлова М.В., Зубков С.К., Базина И.Б., Мамаева В.А., Никольский А.В. Тактика ведения больного с разрывом ушка правого предсердия в сочетании с политравмой (клинический случай). – №2. – С. 129-133.

Доронин Н.Г., Хорошков С.Н., Ярыгин Н.В., Ванин А.А., Боравков Р.И. Отличительные особенности результатов оперативного лечения внутрисуставных и внесуставных переломов у вич-инфицированных пациентов. – №2. – С. 134-142.

Дмитриев И.В. Жировая эмболия, как один из возможных факторов тромбоза сосудов в лёгких. – №2. – С. 143-148.

Молохова Е.И., Тарасевич В.Н. Экспериментальное обоснование состава основы мазей репаративного действия. – №2. – С. 149-154.

Замараева А.И., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Количественный анализ и стабильность новой лекарственной формы «метронидазоль». – №2. – С. 155-162.

Полупанова Ю.В., Качкин К.В. Фармакогностический анализ створок разных сортов фасоли обыкновенной (Phaseolus vulgaris L.). – №2. – С. 163-170.

Позднякова Т.А., Бубенчиков Р.А. Разработка числовых показателей качества для стандартизации травы астрагала шерстистоцветкового (Astragalus dasyanthus L.). – №2. – С. 171-178.

Мирович В.М., Посохина А.А., Петухова С.А., Цыренжапов А.В. К разработке компонентного состава растительной композиции ангиопротекторного действия. – №2. – С. 179-184.

Компанцева Е.В., Луценко Д.Н., Кодониди И.П., Червонная Н.М. Изучение возможности идентификации нового биологически активного вещества кардиопротекторного действия. – №2. – С. 185-190.

Рябинина Е.И., Никитина Т.Н., Зотова Е.Е., Пономарева Н.И., Терских А.П. Энтеросорбент двойного назначения на основе яблочных выжимок. – №2. – С. 191-196.

Боков Д.О., Красикова М.К. Цикламен косский (*Cyclamen coum* mill.): ботанико-фармакогностическая характеристика и перспективы применения в медицине. – №2. – С. 197-207.

Муслимова Н.Н., Грибова Я.В., Гарифуллина Г.Х. Анализ эффективности профессиональной подготовки провизоров-организаторов в последипломном образовании. – №2. – С. 208-216.

Шестакова Т.В., Кирщина И.А. Фармацевтическая грамотность пожилых граждан: сравнительная оценка городского и сельского населения. – №2. – С. 217-223.

Конопляник О.В., Гусакова Н.В., Гомоляко А.В., Кульчик Э.О., Мартемьянова Л.А. Анализ заболеваемости и выживаемости при первичном раке печени в гомельской области. – №2. – С. 224-230.

Котикова А.В., Нагорная С.В., Теремов Д.Д. Известное имя забытого ученого: профессор В.А. Тихомиров. – №2. – С. 231-236.

Черёмушникова И.К., Чернышева И.В. Новации в медицинской практике XIX века: увлечение модой или поиск научных оснований? – №2. – С. 237-245.

Торшина И.Е. История, настоящее и будущее кафедры дерматовенерологии, косметологии и ДПО (к 100-летию СГМУ). – №2. – С. 246-252.

№3

Разводовский Ю.Е., Смирнов В.Ю., Дорошенко Е.М., Бонь Е.И., Переверзев В.А., Максимович Н.Е., Семененя И.Н. Влияние совместного введения L-аргинина и n-нитро-L-аргининметилового эфира на фонд аминокислот и биогенных аминов гиппокампа крыс при субтотальной ишемии головного мозга. – №3. – С. 5-10.

Узлова Е.В., Зиматкин С.М. Распределение АТФ-синтазы в структурах мозга крысы. – №3. – С. 11-16.

Бузник Г.В., Шабанов П.Д. Фармакотерапия нарушений астенического спектра у хирургических пациентов и пострадавших с сочетанными травмами с помощью сукцинатсодержащих препаратов. – №3. – С. 17-30.

Бузник Г.В., Шабанов П.Д. Сравнение эффективности лечения астенических нарушений вследствие невротических и связанных со стрессом расстройств феназепамом и сукцинатсодержащими метаболическими протекторами. – №3. – С. 31-39.

Яковлева Е.Е., Брусина М.А., Бычков Е.Р., Пиотровский Л.Б., Шабанов П.Д. Противопаркинсоническая активность новых лигандов глутаматного NMDA-рецепторного комплекса – производных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот. – №3. – С. 40-47.

Лукьянова Ю.С., Покровский М.В., Гуреев В.В., Колесниченко П.Д. Сравнение фармакологической активности препаратов Венарус Плюс, Венарус и Детралекс 1000 мг. – №3. – С. 48-54.

Барсукова Ю.Н., Мельникова О.А. Использование функции харрингтона для оптимизации состава гемостатического средства, содержащего наночастицы. – №3. – С. 55-60.

Лямец Л.Л., Евсеев А.В., Данилов А.И. Математическое описание фармакокинетических зависимостей в фармакологических исследованиях. – №3. – С. 61-69.

Можейко Л.А. Морфофункциональная характеристика звездчатых клеток эндокринных островков поджелудочной железы. – №3. – С. 70-75.

Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Фармакодинамика и клиническое применение нейропептида АКТГ$_{4-10}$. – №3. – С. 76-86.

Дехнич Н.Н., Шемеровский К.А., Сафонова К.А., Силинкина Е.Д., Баврина А.Е., Ивако К.Д., Львова П.О., Хардикова А.В., Абушов И.Г. Выявление факторов риска, влияющих на развитие брадиаритмии кишечника у студентов-медиков. – №3. – С. 87-92.

Введенский Д.В., Гришечкин В.Ю., Микулич А.О. Морфометрические особенности непарных ветвей аорты у женщин. – №3. – С. 93-98.

Пунин Д.А. Информативность вопросников CAT и mMRC у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при наличии сердечно-сосудистой патологии. – №3. – С. 99-106.

Пунин А.А., Кравцива А.В., Прошина Д.А. Диагностика и лечение синдрома обструктивного сонного апноэ. – №3. – С. 107-111.

Морозова Т.Г., Симакина Е.Н. ASL-перфузия печени при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусными гепатитами. – №3. – С. 112-116.

Молоткова С.А., Волк Т.Г., Гуревич О.В., Дехнич Н.Н. Клинический случай эритремии с трехростковой гиперплазией у пациентки молодого возраста. – №3. – С. 117-121.

Крутикова Н.Ю., Тещенков А.В., Крикова А.В., Дмитриева Е.В. Оценка состояния костной прочности у детей с латентной туберкулезной инфекцией методом количественной ультрасонометрии в амбулаторно-поликлинических условиях. – №3. – С. 122-126.

Прилуцкая В.А., Сукало А.В., Гончарик А.В., Павловец М.В. Антропометрический и гормональный статус новорождённых от матерей с сахарным диабетом. – №3. – С. 127-134.

Андрюхина Е.Д., Мищеряков Е.Е., Сёмченкова М.Ю., Михалик Д.С., Бондаренкова О.А., Жуков Г.В. Влияние курения на минерализующую способность ротовой жидкости. – №3. – С. 135-139.

Кислякова Е.А., Ибрагимова Т.М., Гаджимурадова С.Г. Состояние идеомоторного праксиса у дошкольников и влияние на него их состояния здоровья и образа жизни. – №3. – С. 140-144.

Сатторов Х.И., Ходжамурадов Г.М., Шаймонов А.Х., Хасанов М.А. Применение электростимуляции с целью идентификации моторных порций при проксимальных повреждениях нервов верхних конечностей. – №3. – С. 145-149.

Морозов М.В., Макаров Ю.А., Ермолаев И.В., Михалик Д.С., Жуков Г.В. Дивертикулярная болезнь ободочной кишки. – №3. – С. 150-156.

Корнева Ю.С., Михайлов А.В., Виноградова Т.А. Сравнение морфологических изменений в почках при лечении фитопрепаратами экспериментальной модели мочекаменной болезни. – №3. – С. 157-162.

Дмитриев И.В., Доросевич А.Е. Особенности геморрагических проявлений при неонатальном сепсисе. – №3. – С. 163-171.

Бонь Е.И. Особенности психогенных нарушений сердечно-сосудистой системы. – №3. – С. 172-177.

Евсеев А.В., Авдеева Т.Г., Усачёв Р.К., Данилов А.И., Кречикова О.И. Перспективы изучения патогенетических механизмов течения послеоперационного периода у детей и подростков. – №3. – С. 178-184.

Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Карапетян Г.С., Арсеньев И.Г., Левин А.Н., Кесян О.Г., Шуйский А.А. Эволюция методов лечения внутрисуставных переломов дистального метаэпифиза плечевой кости (обзор литературы). – №3. – С. 185-200.

Шамилов А.А., Поздняков Д.И., Гарсия Е.Р., Черников М.В. Диуретическая активность представителей рода *Prunella* (Lamiaceae). – №3. – С. 201-206.

Гуляев Д.К., Суменкова А.М., Белоногова В.Д., Рудакова И.П., Курицын А.В. Сорбционная активность полисахаридов древесной зелени и шишек сосны обыкновенной. – №3. – С. 207-213.

Глущенко С.Н., Куркин В.А., Шмыгарева А.А., Саньков А.Н. Разработка методики количественного определения антраценпроизводных в листьях алоэ древовидного (Aloe arborescens L.). – №3. – С. 214-219.

Курылёва М.А., Кирщина И.А. Ситуационный анализ выбора средств по уходу за полостью рта для детей – профессиональный взгляд фармацевтического специалиста. – №3. – С. 220-227.

№4

Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М., Аладьева Т.Л., Волчкевич Д.Г. Гистологические изменения нейронов филогенетически разных отделов коры головоного мозга крыс при субтотальной ишемии головного мозга на фоне сочетанного введения L-name и Омега-з полиненасыщенных жирных кислот. – №4. – С. 5-11.

Шереметьева А.С., Дурнова Н.А., Афанасьева Г.А., Пластун В.О. Влияние флавоноидсодержащих растительных экстрактов на содержание продуктов перекисного окисления липидов в крови белых крыс. – №4. – С. 12-16.

Мацюк Я.Р., Федина Е.М., Михальчук Е.Ч. Структурно-цитохимические особенности желудка 15-суточных крыс, полученных от спариваемых самок с самцами, развивавшихся в условиях холестаза у матери. – №4. – С. 17-21.

Бузник Г.В., Востриков В.В., Шабанов П.Д. Фармакологическая реабилитация больных алкоголизмом в постабстинентном периоде метаболическими средствами, содержащими и не содержащими сукцинат. – №4. – С. 22-33.

Крылов Н.Н., Кулешова С.А., Компанцева Е.В., Шевченко А.М. Изучение нейротропной и антигипоксической активности композиции гинкготропил-форте. – №4. – С. 34-39.

Берестина А.В., Бахвалов А.В. Оценка эффективности различных по составу дезинфицирующих средств. – №4. – С. 40-45.

Офицерова Е.С., Алексеева Л.Н., Шкляренко А.А., Яковлев И.П. Биологическая активность новых 2-арил-6-(метилтио)-4-хлор-2*н*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов. – №4. – С. 46-49.

Хайкина Е.В., Жаркова Л.П., Хайкин А.М., Ким Ю.А. Анализ практики самолечения нестероидными противовоспалительными средствами среди жителей города Смоленска. – №4. – С. 50-55.

Можейко Л.А. Ретиноиды панкреатических звездчатых клеток в условиях физиологии и патологии поджелудочной железы. – №4. – С. 56-62.

Bon L.I., Gritsuk A.A, Kulevich M.V. Methodical approaches to simulation of neurosis on animals. – №4. – С. 63-70.

Блажко А.С., Переверзев В.А., Сикорский А.В., Евсеев А.В., Никитина О.С., Разводовский Ю.Е., Вэлком М.О., Пожарицкий А.М., Переверзева Е.В. Распространённость употребления и злоупотребления алкоголем среди белорусских и иностранных студентов разного пола и вероисповедания. – №4. – С. 71-80.

Руссиянов В.В., Руссиянов А.В. Доминирующие нозологические формы по данным эзофагогастро-дуоденоскопии у амбулаторных больных за 2010-2019 гг. – №4. – С. 81-86.

Смирнова О.В., Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Елманова Н.Г., Синяков А.А., Овчаренко Е.С., Москаленко О.Л., Модестов А.А., Шпак В.В., Медведев Д.А., Карапетян А.М. Особенности процессов липопероксидации и активности ферментов системы антиоксидантной защиты в скрининговой диагностике раннего рака желудка патологии. – №4. – С. 87-92.

Лозбенев Ф.С., Морозова Т.Г. Диагностическое значение диффузионно-взвешенного изображения печени при магнитно-резонансной томографии. – №4. – С. 93-99.

Исмаилова Ф.Э., Нагиева С.Э. Исследование причин и сроков перевода детей на смешанное и искусственное вскармливание в республике Дагестан. – №4. – С. 100-104.

Парфёнова И.В., Максимович Н.А. Инвазивные маркеры эндотелиальной дисфункции у детей с острой внегоспитальной пневмонией. – №4. – С. 105-111.

Никифоровский Н.К., Степанькова Е.А., Сухорукова А.О., Никифоровская Е.Н. Фармакоэпидемиологическое исследование диагностики и лечение инфекций мочевыводящих путей у беременных. – №4. – С. 112-116.

Алиев М.Ж., Ниязбеков К.И. Эффективность консервативного лечения эхинококкоза. – №4. – С. 117-122.

Каюмова М.У., Одинаев Ф.И., Турсунов Р.А. Особенности проявления токсокароза при аллергических состояниях. – №4. – С. 123-127.

Украинец Р.В., Корнева Ю.С. Супрессивное влияние эндометриоидной гетеротопии на лейкопоэз как один из механизмов ее выживания. – №4. – С. 128-133.

Лосенкова С.О. Исследование перспективности отечественных научных разработок в области фармацевтической технологии. – №4. – С. 134-146.

Привалова Е.Г., Чебыкин Е.П. Ресурсная характеристика и минеральный состав *Pyrola asarifolia* прибайкальского региона. – №4. – С. 147-151.

Дьякова Н.А. Изучение особенностей накопления флавоноидов травой горца птичьего, произрастающей в различных урбо- и агробиоценозах воронежской области. – №4. – С. 152-157.

Дьякова Н.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П. Особенности накопления биологически активных веществ в корнях одуванчика лекарственного синантропной флоры воронежской области. – №4. – С. 158-163.

Крикова А.В., Михайлова О.С., Козлова Л.В. Анализ номенклатуры гипотензивных лекарственных препаратов, применяемых у детей и подростков. – №4. – С. 164-173.

Самощенкова И.Ф., Гаранкина Р.Ю., Лебедева Н.Ю., Хмарина А.К., Омельченко А.А. Анализ структуры ассортимента ограничительных перечней лекарственных препаратов, применяемых для лечения болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм. – №4. – С. 174-182.

Самощенкова И.Ф., Гаранкина Р.Ю., Лебедев А.В., Бобкова Е.А., Омельченко А.А. Анализ структуры ассортимента ограничительных перечней лекарственных препаратов, применяемых для лечения заболеваний класса новообразования. – №4. – С. 183-191.

Шахабов И.В., Мельников Ю.Ю., Смышляев А.В. Заработная плата врачей и работников с высшим образованием предоставляющих медицинские услуги в РФ. – №4. – С. 192-197.

Белова Л.И., Чернышева И.В. Болезни и врачевание у народов причерноморья эпохи античности. – №4. – С. 198-204.

Бекезин В.В., Платонов И.А. Научно-исследовательская работа Смоленского государственного медицинского университета – итоги конкурса к 100-летию образования вуза. – №4. – С. 205-210.

Некролог памяти профессора, заведующего кафедрой глазных болезней Смоленского Государственного Медицинского Университета Деева Леонида Алексеевича. – №4. – С. 211-212.

Некролог памяти профессора, заведующего кафедрой акашерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики Смоленского Государственного Медицинского Университета Никифоровского Николая Константиновича. – №4. – С. 213-214.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» принимаются материалы по медико-биологическим наукам, по клинической медицине, по фармацевтическим наукам. Формы публикаций – оригинальные статьи и обзоры. По согласованию с редколлегией возможно размещение исторических и юбилейных материалов.

Объем рукописей

Научная статья – до 10 страниц, 4-5 иллюстраций, список литературы 7-10 источников.
Обзоры по проблеме – до 20 страниц, список литературы 30-40 источников.

Структура рукописей

- УДК
- Заглавие – не более 120 знаков, сокращения в заглавии не допускаются.
- Фамилии и инициалы авторов.
- Сведения об учреждении, в котором была выполнена работа, почтовый адрес учреждения.
- Резюме (150-250 слов), включающее разделы: цель, методика, результаты, заключение. Ключевые слова – от 3 до 7. В резюме и ключевых словах допускается использование лишь общепринятых сокращений.
- Перевод на английский язык названия статьи, почтового адреса учреждения, резюме, ключевых слов. Фамилии и инициалы автора (авторов) даются в транслитерации.
- Текст публикации включает разделы: введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы или заключение. Во **введении** должны отражаться актуальность проблемы и цель исследования. **Методика** должна подробно информировать о содержании технологических приемов, формате статистической обработки. При описании экспериментальных и клинических процедур необходимо подтвердить их соответствие российским или международным этическим нормам проведения научных исследований. При описании **результатов исследования** не допускается дублирование данных в тексте, рисунках и таблицах. В **обсуждении результатов исследования** рекомендуется сделать акцент на сопоставление полученных результатов с результатами других авторов, проводивших исследования по близкой тематике. В **выводах (заключении)** не допускается простое повторение данных, изложенных в результатах исследования.
- Список литературы должен включать только те источники, которые упоминаются в тексте и имеют непосредственное отношение к содержанию статьи или обзора. Название источников следует давать без сокращений. Фамилии авторов приводятся в порядке русского, затем латинского алфавитов. Сокращения в русском варианте: для обозначения тома – Т., номера издания – №, страниц – С. В англоязычном варианте: Том – V., номер – N, страницы – P. Электронные источники указываются в конце списка. Не рекомендуется включать в список неопубликованные работы, учебники, учебные пособия, справочники, диссертации, авторефераты диссертаций.
- Внутренняя структура научных обзоров, юбилейных, исторических материалов – на усмотрение авторов.

Требования к графическому оформлению рукописей

Размер страницы – А 4, шрифт – TimesNewRoman (MicrosoftOfficeWord 2003, 2007, 2010), №11 (для таблиц – от №9-10) через 1,5 интервала *без переносов*, стиль Word – обычный, поля – 2 см со всех сторон, *абзац устанавливается системно*. Черно-белые осциллограммы, графики, фотоснимки (файлы в формате *.bmp, *.jpeg, *.jpg, *.tiff) – должны быть вставлены в электронную копию статьи. Не допускаются представление рисунков, выполненных с помощью ресурсов редактора Word. Цветные иллюстрации принимаются по согласованию с редакцией. В подписях к осциллограммам, графикам, фотоснимкам следует расшифровать значения всех букв, цифр и прочих условных обозначений. Математические формулы – вставляются в текст «рисунками». Таблицы создаются средствами редактора Word. Все табличные графы должны иметь заголовки. Минимальная величина табличного шрифта – №9. *Сокращения слов в таблицах не допускается*. Размер таблицы – не более 1 страницы. Толщина сетки (линий) таблицы – 0,25. Единицы измерения даются в системе СИ.

При компьютерном наборе текста следует адекватно расставлять тире « – » и дефис « - ». Аббревиатуры в тексте, не включенные в реестр ГОСТ 7.12-93, 7.11-78, допускаются в количестве не более 3-х. Ссылки на литературные источники даются в прямых скобках. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

Пример оформления

УДК 616.127-005.0-08
Фармакологический профиль нового атипичного нейролептика…
Шабанов П.Д., Карпова И.В.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6

Резюме
Цель. Изучение роли системы дофамина, ГАМК, опиоидов и входящих натриевых каналов нейронов прилежащего ядра для подкрепляющих эффектов ряда психоактивных веществ (психостимуляторов, опиатов, опиоидов) на условную реакцию предпочтения места у крыс.
Методика. Крысам самцам Вистар вживляли микроканюли в прилежащее ядро (система расширенной миндалины) …
Результаты. Большинство исследованных блокаторов уменьшало…
Заключение. Сделан вывод, что в прилежащем ядре сопрягаются…
Ключевые слова: артериальное давление, сердечный выброс, ацетилхолин, гистамин

Pharmacological profile of new atypical neuroleptic …
Shabanov P.D., Karpova I.Yu.
Kirov Military Medical Academy, 6 , Akademika Lebedeva St., 194044, St. Petersburg, Russia

Abstract
Objective. To clear up the significance of dopamine, GABA, opioids and sodium influx ionic currents of the nucleus accumbens neurons for the reinforcing effects of a number of psychotropic drugs (opiates, opioids, psychostimulants) on conditioned place preference (CPP) in experimental rats.
Methods. The microcannules were implanted into the nucleus accumbens (the extended amygdala system) of the Wistar male rats to inject the drugs studied…
Results. The majority of the blockers studied decreased…
Conclusion. Therefore, the different mechanisms…
Keywords: arterial pressure, cardiac output, acetylcholine, histamine

Введение
В ранее проведенных исследованиях [6, 7, 10] было показано снижение академической успеваемости студентов, употребляющих …
Целью работы явилось изучение процессов…

Методика
Исследование выполнено с участием 13-ти испытуемых, молодых мужчин в возрасте 21-23 лет, студентов 4 курса …

Результаты исследования
Обсуждение результатов
Выводы (или заключение)
Литература (references)

Оформление списка литературы научной статьи, обзора

Сначала в алфавитном порядке перечисляются источники на русском языке с транслитерацией, выполненной буквами латинского алфавита, а также с переводом источников на английский язык. Затем продолжают список источники на иностранных языках (без транслитерации). Названия источников приводятся без сокращений.

Примечание: на сайте http://www.translit.ru/ *можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу (вариант BSI).*

Пример ссылки на статью в журнале:
Яснецов В.В. Влияние фракций тимозина на развитие токсического отека-набухания головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1994. – Т.28, №3. – С. 290-291. [Jasnecov V.V. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny.* Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 1994. – T.28, N3. – P. 290-291. (in Russian)]

Ikemoto S. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory // Neuroscience Biobehavioral Review. – 2010. – V.35, N2. – P. 129-150.

Пример ссылки на статью в сборнике:
Лебедев А.А. Поведенческие эффекты алаптида // Эмоциональное поведение / Под ред. Е.С. Петрова. – СПб: Питер, 2000. – С. 56-78. [Lebedev A.A. *Jemocional'noe povedenie / Pod red. E.S. Petrova.* Emotional Behavior / Ed. E.S. Petrov. – Saint-Petersburg: Piter, 2000. – P. 56-78. (in Russian)]

Пример ссылки на монографию:
Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Фармакология антигипоксантов. – СПб: Элби-СПб, 2004. – 224 с. [Zarubina I.V., Shabanov P.D. *Farmakologija antigipoksantov.* Parmacology of Antihypoxants. – Saint-Petersburg: Elbi-SPb, 2004. – 224 p. (in Russian)]

Sutton J.R., Coates G., Remmers J. Hypoxia. – Philadelphia: B.C. Decker, 1990. – 198 p.

Пример ссылки на материалы конференции:
Никитина Г.М., Иванов В.Б. Влияние бемитила на восстановление биохимического гомеостаза после физических нагрузок // Здоровье в XXI веке: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Тула, 2000. – С. 87-89. [Nikitina G.M., Ivanov V.B. *Zdorov'e v XXI veke: Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii.* Health in XXI century: Materials of the All-Russian Science-Practical Conference. – Tula, 2000. – P. 87-89. (in Russian)]

Пример ссылки на патент:
Брук Т.М., Гелетин П.Н., Евсеев А.В. и др. Способ регистрации моторной работы жевательной мускулатуры у человека // Патент РФ на изобретение №2561332. Опубликовано 27.08.2015. Бюллетень №24. [Bruk T.M., Geletin P.N., Evseev .V. i dr. *Sposob registracii motornoj raboty zhevatel'noj muskulatury u cheloveka*. Method of masticatory registration in human being // Patent of Russian Federation N2561332. Publication 12.08.2015. Bulletin N24. (in Russian)]

Пример ссылки на интернет-публикацию:
Сидоров П.И. Особенности обучения детей в младших классах средней школы // Образование: Международный научный интернет-журнал. 21.03.11. URL:http:/www.oim.ru/reader.aspnomer [Sidorov P.I. Obrazovanie: Mezhdunarodnyj nauchnyj internet-zhurnal. International Science Internet Journal. 21.03.11. URL:http:/www.oim.ru/reader.aspnomer (in Russian)]

Примеры ссылки на диссертацию и автореферат диссертации:
Чикунов С.О. Повторная реабилитация пациентов после ранее проведенного ортопедического стоматологического лечения: Дис. … докт. мед. наук. – СПбГМУ, 2014. – 434 с. [Chikunov S.O. *Povtornaja reabilitacija pacientov posle ranee provedennogo ortopedicheskogo stomatologicheskogo lechenija (doctoral dis.).* Repeated rehabilitation of patients after previous orthopedic stomatology therapy (Doctoral Thesis). – SPbSMU, 2014. – 434 p. (in Russian)]

Курчанинова М.Г. Сравнительное изучение эффективности различных методов гигиены полости рта при проведении ортодонтического лечения: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2010. – 26 с. [Kurchaninova M.G. *Sravnitel'noe izuchenie jeffektivnosti razlichnyh metodov gigieny polosti rta pri provedenii ortodonticheskogo lechenija (kand. dis.).* Comparative study of efficiency of different methods of oral cavity hygiene in orthodontic treatment (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2010. – 26 p. (in Russian)]

Представленная в редакцию рукопись на последней странице должна содержать сведения об авторах: фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание, должность по месту работы, e-mail.

Рукопись *подписывается* всеми авторами. Подписи означают согласие на публикацию по правилам журнала, а также гарантию оригинальности рукописи.

Каждая статья подвергаются двустороннему слепому рецензированию (double-blind). По результатам рецензирования принимается решение о целесообразности опубликования статьи. Отклоненные и оформленные не по правилам статьи не возвращаются. Редакция оставляет за собой право сокращать текст статьи, изменять размер рисунков и таблиц. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Пакет документов, направляемых в редакцию, включает текст статьи в 2-х экземплярах, электронную копию, разрешение на публикацию. В случае направления статьи по *электронной почте* в раздел

«Информация об авторах» сканированные подписи инсталлируются в режиме «вставить рисунок». Разрешение на публикацию представляется в цветном PDF формате.

Этические вопросы

Авторство. Все лица, обозначенные как «авторы», должны соответствовать критериям этого понятия. Участие каждого автора в работе должно быть достаточным для того, чтобы принять на себя ответственность за ее содержание. Право называться автором основывается на следующих фактах: 1) значительном вкладе в концепцию и дизайн исследования или в анализ и интерпретацию данных; 2) подготовке текста статьи или внесении принципиальных изменений; 3) окончательном утверждении версии, которая сдается в печать.

Участие, заключающееся лишь в обеспечении финансирования или подборе материала для статьи, не оправдывает включения в состав авторской группы. Общее руководство исследовательским коллективом также не признается достаточным для авторства. Редакция вправе уточнять у авторов вклад каждого в написание статьи. Данная информация может быть опубликована.

Все члены коллектива, не отвечающие критериям авторства, но оказавшие помощь в проведении исследования по сбору, анализу и интерпретации данных, предоставлению материалов и инструментов, должны быть перечислены с их согласия в разделе *«Благодарности»***.** Порядок перечисления авторов определяется их совместным решением.

Конфликт интересов. Конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает в том случае, если один из участников процесса рецензирования или публикации (автор, рецензент или редактор) имеет обязательства, которые могли бы повлиять на его или ее мнение (даже если это и не происходит на самом деле). Наиболее частая причина возникновения конфликта интересов – финансовые отношения (например, связанные с приемом на работу, консультациями, владением акциями, выплатой гонораров и платными заключениями экспертов), прямые или через близких родственников. Возможны и другие причины – личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов.

Авторы при представлении рукописи несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку, а также другое финансовое или личное участие. Должна быть описана роль спонсора/спонсоров в структуре исследования, в сборе, анализе и интерпретации данных.

Авторы должны указывать имена тех, кому, по их мнению, не следует направлять рукопись на рецензию в связи с возможным конфликтом интересов. Если авторы не уверены в наличии конфликта интересов, они должны объяснить ситуацию редактору для её оценки.

Рецензенты должны сообщать редакции обо всех конфликтах интересов, которые могут повлиять на их мнение о рукописи; они должны отказаться от рецензирования конкретной статьи, если считают это оправданным. В свою очередь редакция должна иметь возможность оценить объективность рецензии и решить, не стоит ли отказаться от услуг данного рецензента.

Редколлегия может использовать информацию, представленную в сообщениях о наличии конфликта интересов и о финансовом интересе, как основу для принятия редакционных решений.

Редакторы, которые принимают решения о рукописи, не должны иметь личного, профессионального или финансового интереса/участия в любом вопросе, который они могут решать. Другие члены редакционного коллектива, если они участвуют в принятии решений, должны предоставить редакторам описание их финансовой заинтересованности (так как она может иметь влияние на редакторские решения) и отказаться от участия в принятии решения, если имеет место конфликт интересов.

Соблюдение прав больных и конфиденциальность. Больные имеют право на сохранение конфиденциальности, которую нельзя раскрывать без их согласия. Позволяющая установить личность информация, включая имена больных, инициалы, номера больниц и историй болезни, не должна публиковаться в виде письменных описаний, фотографий и родословных, если только эта информация не представляет большую научную ценность или если больной (или родитель, или опекун) не предоставит (предоставят) письменное согласие на публикацию. Авторы должны сообщить больным, существует ли вероятность того, что материал, позволяющий установить личность, после публикации будет доступен через

Интернет. Авторы должны предоставить в редакцию письменное *информированное согласие* больного на распространение информации и сообщить об этом в статье.

Защита человека и животных при проведении научного исследования. Если в статье имеются описания экспериментов с участием человека/людей, авторы должны указать, проводились ли они в соответствии с этическими стандартами комитета, ответственного за эксперименты с участием человека/людей (входящего в состав учреждения или национального) и Хельсинской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г. В сомнительных случаях авторы должны представить обоснование их подходов и доказательство того, что рецензионный совет учреждения утвердил вызывающие сомнения аспекты исследования. При изложении экспериментов с участием животных авторы должны указать, выполнялись ли требования Европейской конвенции по защите позвоночных животных, требования национального руководства и руководства учреждения по содержанию и использованию лабораторных животных.

Публикация отрицательных результатов. Многие исследования, показывающие отрицательные результаты, в действительности являются нерешающими/неокончательными. Возможность публикации неокончательных результатов исследований рассматривается редколлегией в особом порядке, так как часто такие статьи не имеют биомедицинской ценности и расходуют принадлежащие журналу ресурсы.

Множественные публикации. Редакция не рассматривает рукописи, одновременно представленные для публикации в другие журналы, а также работы, которые в большей части уже были опубликованы в виде статьи или стали частью другой работы, представленной или принятой для публикации каким-либо другим печатным изданием или электронными средствами массовой информации. Эта политика не исключает рассмотрение статьи, не принятой к публикации другим журналом, или полного описания, представленного после публикации предварительных результатов, т.е. тезисов или постерных сообщений, представленных на профессиональных конференциях.

Проверка на неправомерные заимствования. Редакционная коллегия журнала информирует авторов, что статьи, направляемые для опубликования в журнале «Вестник СГМА», проходят проверку на наличие неправомерных заимствований. При наличии неправомерных заимствований редакционная коллегия отклоняет публикацию статьи.

Переписка. Читатели в случае необходимости могут направлять свои комментарии, вопросы или критические замечания к опубликованным статьям, которые будут напечатаны в журнале. При желании авторы статей могут ответить на замечания.

Авторские экземпляры не предусмотрены. Журнал можно получить только по подписке.

С подробным изложением пунктов «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанными Международным комитетом редакторов медицинских журналов, можно ознакомиться на сайте www.ICMJE.org на английском языке, 2010 г., а также на русском языке http://www.scardio.ru/content/images/documents/Trebovania2010.pdf

Адрес редакции:
Россия, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28, СГМУ, кафедра нормальной физиологии, к. 331.

Контактные телефоны:
(4812) 55-47-22 – редакция журнала «Вестник СГМА»,
(4812) 55-31-96 – научная часть СГМУ.

Электронные адреса редакции:
dr.DanAndr@yandex.ru

ПОЛИТИКА ЖУРНАЛА

«Вестник Смоленской государственной медицинской академии»
в отношении содержания публикуемых статей и размещения информационных материалов

Дата принятия: 1 сентября 2017 года

Срок действия: постоянно

Утверждаю

Главный редактор,
чл.-корр. РАН, профессор Р.С. Козлов

Настоящая политика определяет правила формирования портфеля научного журнала, которые должны обеспечивать равноправное отношение ко всем, кого они затрагивают: авторам публикаций, рецензентам, членам редакционной коллегии и редакционного совета, сотрудникам редакции, рекламодателям.

Данная политика принимается в целях обеспечения устойчивого рабочего состояния журнала, строгого соблюдения ценовой политики в отношении материалов рекламного характера.

Материалом рекламного характера признается распространяемая в любой форме с помощью любых средств информация о физическом или юридическом лице, товарах, идеях, начинаниях, предназначенная для широкого круга лиц, формирующая или поддерживающая соответствующий интерес к физическому, юридическому лицу, товарам, идеям, начинаниям и способствующая реализации товаров, идей и начинаний (Федеральный закон «О рекламе от 14.06.1995).

Материалы рекламного характера могут быть размещены на страницах журнала только на платной основе.

Журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» гарантирует равные условия всем организациям-производителям медицинского оборудования, лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения в отношении размещения адекватных информационных материалов на своих страницах.