

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*№4, том 11*

2012





**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**  
**2012, №4, Т.11**

**Рецензируемый научно-практический журнал**  
**Основан в 2002 году**

**Учредитель**

Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего и профессионального образования  
«Смоленская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Журнал зарегистрирован в Министерстве печати РФ**  
Регистрационное свидетельство ПИ № ФС77-47250 от 11 ноября 2011 г.  
ISSN 2225-6016

**Подписка на печатную версию** – индекс издания по каталогу агентства «Пресса России» 43 864з  
**Подписка на электронную версию** – <http://elibrary.ru>

Key title: Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii  
Abbreviated key title: Vest. Smol. gos. med. akadem.

**Главный редактор**  
И.В. Отвагин

**Редакционная коллегия:**

В.В. Бекезин (зам. главного редактора), В.А. Правдивцев (зам. главного редактора),  
А.В. Евсеев (науч. редактор), Н.А. Мицюк (отв. секретарь), А.В. Борсуков, В.А. Готов,  
С.Н. Дехнич, А.Е. Доросевич, А.Н. Иванян, С.А. Касумьян, О.А. Козырев, А.В. Литвинов, Н.Н. Маслова,  
Р.Я. Мешкова, В.А. Милягин, О.В. Молотков, Д.В. Нарезкин, В.Е. Новиков, В.М. Остапенко,  
И.А. Платонов, В.Г. Плешков, А.А. Пунин, В.В. Рафальский, А.П. Рачин, С.В. Сехин,  
А.С. Соловьев, Л.В. Тихонова, Н.Ф. Фаращук, Е.А. Федосов, Г.Н. Федоров,  
В.Е. Шаробаро, В.Р. Шашмурина, А.А. Яйленко

**Редакционный совет:**

А. Ювко (Седльце, Польша), И.И. Балаболкин (Москва),  
Р.С. Богачёв (Калининград), А.Г. Грачёва (Москва), В.В. Демидкин (Смоленск),  
В.В. Давыдов (Харьков), В.М. Зайцева (Смоленск), В.В. Зинчук (Гродно), Н.А. Коваль (Тамбов),  
Р.С. Козлов (Смоленск), О.Е. Коновалов (Москва), З.Ф. Лемешко (Москва),  
Т.А. Панкрушева (Курск), В.А. Переверзев (Минск), Л.С. Персин (Москва), А.Ю. Петренко (Харьков),  
Л.С. Подымова (Москва), В.Н. Прилепская (Москва), Т.В. Русова (Иванова),  
В.Г. Сапожников (Тула), В.А. Снежицкий (Гродно), Е.М. Спивак (Ярославль),  
В.Н. Трезубов (Санкт-Петербург), П.Д. Шабанов (Санкт-Петербург)

**Тех. редактор** В.Г. Иванова

**Отв. за on-line версию** И.М. Лединников – <http://www.sgma.info>

**Адрес редакции**

214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28  
Смоленская государственная медицинская академия  
Тел.: (4812) 55-47-22, факс: (4812) 52-01-51  
e-mail: [normaSGMA@yandex.ru](mailto:normaSGMA@yandex.ru), [vestniksgma@yandex.ru](mailto:vestniksgma@yandex.ru)

Подписано в печать 14.11.2012 г.  
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»  
Тираж 900 экз.

**Отпечатано:**

Печатный салон PrintEX  
Россия, Смоленск  
Тел.: (4812) 40-58-40  
[www.printex.pro](http://www.printex.pro) e-mail:[printex.pro](mailto:printex.pro)

## СОДЕРЖАНИЕ

Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Сопряженность работы ГАМК- и дофаминергических механизмов ядра ложа конечной полоски в обеспечении подкрепляющих эффектов психотропных средств	3	Shabanov P.D., Lebedev A.A. Conjugation in activity of GABA- and dopaminergic mechanisms of the bed nucleus of stria terminalis in supply of the reinforcing effects of psychotropic drugs
Беляева Л.М., Король С.М., Войтова Е.В., Матюшко Т.С., Чижевская И.Д. Ранние проявления метаболических нарушений у подростков с артериальной гипертензией	12	Belyaeva L.M. Korol S.M., Voitova E.V., Matyushko T.S. Chizhevskaya I.D. Early manifestations of metabolic disorders in arterial hypertension teenagers
Бекезин В.В., Козлова Л.В., Федоров Г.Н., Пересецкая О.В. Особенности оксидативного статуса у новорожденных с гипоксическими поражениями ЦНС и способы коррекции его нарушений	19	Bekezin V.V., Kozlova L.V., Fedorov G.N., Peresetskaya O.V. Oxidative status characteristics of newborns with CNS hypoxic injuries and methods of peroxidation process correction
Легонькова Т.И., Матвеева Е.В., Степина Т.Г., Макарова В.Н. Практические аспекты педиатрической диетологии в педиатрии	26	Legonkova T.I., Matveyeva E.V., Stepina T.G., Makarova V.N. Practical aspects of modern dietetics in pediatrics
Сосин Д.В., Евсеев А.В. Острая токсичность селеносодержащих металлокомплексных соединений – эффективных протекторов острой экзогенной гипоксии	40	Sosin D.V., Yevseyev A.V. Acute toxicities of selenium-containing metal-complex substances with high activities in acute exogenous hypoxia
Илюхин С.А., Новиков В.Е. Влияние антигипоксантов на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении	46	Ilyukhin S.A., Novikov V.E. Influence of antihypoxants on acetylsalicylic acid efficiency in acute inflammation
Лосенкова С.О., Федоров Г.Н., Степанова Э.Ф., Гераськина А.П. Исследование токсичности трансдермального пластыря с гипоксеном	52	Losenkova S.O., Fyodorov G.N., Stepanova E.F., Geraskina A.P. Comparative study of transdermal hypoxen plaster toxicity
Фарашчук Н.Ф., Цюман Ю.П. Современные, наиболее употребляемые лабораторные методы исследования антибиотиков	58	Farashchuk N.F., Tsyuman Yu.P. Most common antibiotics research laboratory methods
Семионенкова Н.В., Аргунова И.А. Возможности терапии тревожных расстройств в общей врачебной практике (обзор)	63	Semionenkova N.V., Argunova I.A. Potentials of therapy in anxiety disorders in medical practice: projects of the use of unbenzodiazepine anxiolytic afobazole (review)
Зензин А.В., Михалик Д.С., Павлов А.А. Эндоскопическая резекция слизистой оболочки толстого кишечника при его аденомах с высоким риском малигнизации как альтернатива резекции кишки	72	Zenzin A.V., Mihalik D.S., Pavlov A.A. Endoscopic mucosal resection of the large intestine with adenomas of high malignization risk as an alternative to the bowel resection
Крикова А.В., Осташук М.С. Сезонность аллергических заболеваний как фактор, влияющий на розничную реализацию антигистаминных препаратов (на примере г. Смоленска)	75	Krikova A.V., Ostashuk M.S. Seasonality of allergic diseases as a factor influencing retail sales of antihistamine remedies (Smolensk)
Соловьев В.И., Борсуков А.В., Сафронова М.А. Проект эластографии у больных со злокачественными новообразованиями молочной железы	79	Solovev V.I., Borsukov A.V., Safronova M.A. The project of elastography in patients with malignant breast tumors
Зуй В.С., Соловьев В.И. Современные подходы к лечению больных раком пищевода	81	Zuj V.S., Solovyev V.I. Modern approaches to treatment of gullet cancer
Михалик Д.С., Жуков Г.В., Вишневский С.Е., Николаенкова Л.И., Семченкова М.Ю., Погодина М.В., Максименкова В.В. Роль фекального кальпротектина в дифференциации патологии толстого кишечника	83	Mihalik D.S., Zhukov G.V., Vishnevsky S.E., Nikolaenkova L.I., Syomchenkova M.J., Pogodina M.V., Maximenkova V.V. Role of fecal calprotectin in differentiation of intestinal pathology
Маслова Н.Н., Андреева Е.А. Нейроофтальмологическая составляющая клиники и диагностики демиелинизирующих заболеваний	86	Maslova N.N., Andreeva E.A. Neuroophthalmologic component of clinic and diagnostics demyelinating diseases

## CONTENTS



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 612.82:615.78+569.324.3

СОПРЯЖЕННОСТЬ РАБОТЫ ГАМК- И ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ЯДРА ЛОЖА  
КОНЕЧНОЙ ПОЛОСКИ В ОБЕСПЕЧЕНИИ ПОДКРЕПЛЯЮЩИХ ЭФФЕКТОВ ПСИХОТРОПНЫХ  
СРЕДСТВ

П.Д. Шабанов<sup>1</sup>, А.А. Лебедев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 190444, Санкт-Петербург, ул. Ак. Лебедева, 6

<sup>2</sup>НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Ак. Павлова, 12

Целью исследования явилось выяснение значения системы ГАМК и дофамина в ядре ложа конечной полоски для подкрепляющих эффектов ряда психоактивных веществ (опиатов, опиоидов, психостимуляторов) на самостимуляцию латерального гипоталамуса у крыс. Крысам самцам Вистар вживляли биполярные электроды в латеральный гипоталамус для изучения реакции самостимуляции в камере Скиннера и микроканюли в ядро ложа конечной полоски (система расширенной миндалины) для введения фармакологических веществ (1 мкг в 1 мкл на инъекцию). Для анализа использовали блокатор входящих ионных токов  $\text{Na}^+$  лидокаин, антагонисты ГАМК<sub>A</sub> рецепторов бикукуллин, D<sub>1</sub> рецепторов дофамина SCH23390 и D<sub>2</sub> рецепторов дофамина сульпирид, которые вводили внутривентрикулярно в ядро ложа конечной полоски. Лидокаин >SCH23390 ≈ бикукуллин (вещества расположены в порядке убывания активности) угнетали реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса. На фоне их действия менялись подкрепляющие эффекты психоактивных веществ (фенамина, фентанила, этаминала-натрия и лей-энкефалина). Сделан вывод, что ядра ложа конечной полоски оказывают управляющее влияние на гипоталамус, которое имеет преимущественно ГАМК- и дофаминергическую природу. ГАМК осуществляет отрицательное (тормозящее) действие. Через D<sub>1</sub> рецепторы дофамина реализуется прямое положительное (активирующее) действие на латеральный гипоталамус, а D<sub>2</sub> рецепторы дофамина ядра ложа конечной полоски ограничивают положительные эффекты наркогенов.

*Ключевые слова:* ГАМК, дофамин, ядро ложа конечной полоски, самостимуляция мозга, латеральный гипоталамус, бикукуллин, лидокаин, сульпирид, SCH23390, фенамин, фентанил, этаминал-натрий, лей-энкефалин

CONJUGATION IN ACTIVITY OF GABA- AND DOPAMINERGIC MECHANISMS OF THE BED  
NUCLEUS OF STRIA TERMINALIS IN SUPPLY OF THE REINFORCING EFFECTS OF  
PSYCHOTROPIC DRUGS

P.D. Shabanov<sup>1</sup>, A.A. Lebedev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russia, 190444, St. Petersburg, Ac. Lebedev St., 6

<sup>2</sup>Institute of Experimental Medicine NWB RAMS, Russia, 197376, St. Petersburg, Ac. Pavlov St., 12

The purpose of the investigation was to clear up the significance of GABA and dopamine systems of the bed nucleus of stria terminalis for the reinforcing effects of a number of psychotropic drugs (opiates, opioids, psychostimulants) on self-stimulation of the lateral hypothalamus in rats. The Wistar male rats were implanted bipolar electrodes in the lateral hypothalamus to study self-stimulation reaction in the Skinner box. Simultaneously, the microcannules were implanted into the bed nucleus of stria terminalis to inject the drugs studied (1 µg in 1 µl in volume for each injection). Some drugs, xycaine, or lidocaine, a blocker of sodium influx ionic currents, antagonists of GABA<sub>A</sub> receptors bicuculline, D<sub>1</sub> dopamine receptors SCH23390 and D<sub>2</sub> dopamine receptors sulpiride, which were administered intrastructurally into the bed nucleus of stria terminalis, were used for pharmacological analysis. Xycaine > SCH23390 ≈ bicuculline (the drugs are located in the range of descending inhibition activity) inhibited self-stimulation of the lateral hypothalamus. The reinforcing properties of a number of psychoactive drugs (amphetamine, fentanyl, sodium ethaminal and leu-enkephaline) were changed on the background of their action. It is concluded that the bed nucleus of stria terminalis controls the hypothalamic self-stimulation via GABA- and dopaminergic mechanisms. GABA realizes the negative (inhibitory) action. The direct positive (activating) effect on the lateral hypothalamus is realized through D<sub>1</sub> dopamine receptors, and D<sub>2</sub> dopamine receptors of the bed nucleus of stria terminalis limit the positive effects of narcogenic drugs.

*Key words:* GABA, dopamine, bed nucleus of stria terminalis, self-stimulation, lateral hypothalamus, bicuculline, xycaine, sulpiride, SCH23390, amphetamine, fentanyl, sodium ethaminal, leu-enkephaline

В последние годы убедительно показано, что структуры расширенной миндалины (*extended amygdala*), включая ядро ложа конечной полоски, центральное ядро миндалины и медиальную часть (*shell*) прилежащего ядра, обеспечивает эмоционально-мотивационные эффекты разных наркотенов [3, 8, 12, 13]. Структурно система расширенной миндалины состоит из стриатоподобных ГАМК-ергических клеток и содержит большое количество кортиколиберина (кортикотропинрилизинг гормона; КРГ) [6, 11, 16, 17]. Она рассматривается как основа экстрагипоталамической системы КРГ, влияя на стресс-зависимое поведение, инициируя эмоционально-мотивированные ответы и опосредуя анксиогенные эффекты КРГ [7, 13, 15, 18]. По сути, ядра ложа конечной полоски являются центральным звеном в обеспечении эмоциогенных реакций, опосредуемых психонейроэндокринными механизмами [9, 10, 20, 22]. С этих позиций, ядра ложа конечной полоски посредством ГАМК-ергических нейронов активируют паравентрикулярные ядра гипоталамуса, обеспечивая высвобождение гипоталамического КРГ. С другой стороны, ядра ложа конечной полоски через активацию системы КРГ связаны с голубым пятном, а через него имеют прямой выход на миндалину [3, 21]. Миндалины, в свою очередь, оказывает прямое тормозящее действие на ядра ложа конечной полоски (включаются как ГАМК-ергические, так и КРГ-опосредованные механизмы). Норадренергические связи голубого пятна реализуются возбуждением гиппокампа, посредством глутамата активирующего ядра ложа конечной полоски, и паравентральных ядер гипоталамуса через вентральный норадренергический пучок [16]. Таким образом, ядра ложа конечной полоски выполняют координирующую роль в осуществлении связанных с КРГ и классическими медиаторами (дофамин, ГАМК, норадреналин) эмоциогенных реакций, главным образом реакций стресса.

В предыдущих исследованиях [4, 5, 16] нами показана возможность прямого управляющего действия со стороны центрального ядра миндалины на гипоталамус посредством механизмов, вовлекающих КРГ и дофамин. Этот механизм принципиально значим для реализации подкрепляющих эффектов опиатов и опиоидов [5]. Более того, блокада рецепторов КРГ и дофамина в центральном ядре миндалины устраняет подкрепляющие эффекты опиатов (морфин, фентанил), но не влияет на эффекты психостимулятора фенамина и барбитуратов [5, 16]. Повидимому, этим двум структурам расширенной миндалины – центральному ядру миндалины и ядрам ложа конечной полоски – и принадлежит координирующая роль в формировании эмоциональных стресс-реакций, опосредуемых как медиаторами, так и нейропептидами (КРГ, в частности). Поэтому целью настоящей работы явилось выяснение значения системы ГАМК и дофамина в ядрах ложа конечной полоски для подкрепляющих эффектов ряда психоактивных веществ (опиатов, опиоидов, психостимуляторов) на самостимуляцию латерального гипоталамуса у крыс.

## Методика

Опыты выполнены на 42 крысах самцах Вистар массой 200-250 г, полученных из питомника Рапполово РАМН (Ленинградская область). Животных содержали в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00-20.00 при температуре  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ . Все опыты проведены в осенне-зимний период в полном соответствии с российскими и международными этическими нормами научных исследований

Вживление электродов в мозг крысам проводили под нембуталовым наркозом (50 мг/кг) с использованием стереотаксического прибора фирмы «Medicor», Венгрия. Билатерально в латеральное гипоталамическое ядро вживляли нихромовые монополярные электроды в стеклянной изоляции (диаметр электрода 0,25 мм, длина оголенного кончика 0,25-0,30 мм, его толщина 0,12 мм) по следующим координатам: AP = 2,5 мм назад от брегмы, SD = 2,0 мм латерально от сагиттального шва, H = 8,4 мм от поверхности черепа согласно атласу К. Кёнига и А. Клиппеля [14]. Индифферентный электрод из нихромовой проволоки закрепляли на черепе животного. Электроды фиксировали на черепе животного самотвердеющей пластмассой. Поведенческие эксперименты начинали не ранее 10 дней после операции.

Канюли из нержавеющей стали диаметром 0,25 мм вживляли униполярно в левое ядро ложа конечной полоски (рис. 1) одновременно с гипоталамическими электродами по следующим координатам: AP = 0,5 мм назад от брегмы, SD = 1,5 мм латерально от сагиттального шва, H = 6,7 мм от поверхности черепа [14]. Канюли фиксировали на черепе животного самотвердеющей пластмассой и после операции закрывали специальным колпачком, который временно снимали для введения веществ в структуру мозга.

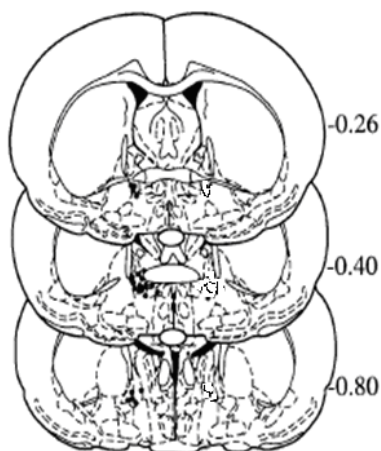


Рис. 1. Морфологическая картина зон микроинъекций веществ в ядро ложа конечной полоски, координаты по атласу К. Кёнига и А. Клиппеля [14]. Показаны фронтальные срезы в мм относительно брегмы

По окончании всех опытов производили морфологический контроль локализации кончиков электродов на серии фронтальных срезов мозга, которые окрашивали по методу Ниссля, предварительно производили коагуляцию через вживленные электроды током силой 1 мА в течение 30 с.

Для воспроизведения самораздражения мозга у крыс использовали классический вариант изучения самостимуляции мозга в виде педальной самостимуляции в камере Скиннера. Через 10 дней после вживления электродов в мозг крыс обучали нажимать на педаль в камере Скиннера для получения электрического раздражения мозга (прямоугольные импульсы отрицательной полярности, длительностью 1 мс, с частотой 100 Гц, в течение 0,4 с, пороговые значения тока в режиме «фиксированных пачек»). Для повторного раздражения животное было вынуждено вновь нажимать на педаль. Частота и длительность нажатий регистрировались автоматически. Анализировали частоту и время каждого нажатия на педаль. На основании этих результатов вычисляли коэффициент «рассогласования» [1, 4]. Фармакологические препараты вводили на 3-й день эксперимента после стабилизации реакции при использовании фиксированного значения силы тока. Регистрировали число нажатий на педаль и коэффициент «рассогласования» в течение 10 мин эксперимента, затем производили внутривентрикулярную микроинъекцию препарата, и через 15-20 мин регистрировали те же показатели (число нажатий на педаль и коэффициент «рассогласования») за 10-минутный интервал времени.

Для фармакологического анализа использовали психомоторный стимулятор фенамин (1 мг/кг), синтетический опиатный анальгетик фентанил (0,1 мг/кг), барбитурат этаминал-натрий (5 мг/кг), опиоид лей-энкефалин (1 мг/кг), которые вводили внутривентрикулярно за 30 мин до изучения самостимуляции (после определения фоновых ее значений). Бикукуллин (антагонист ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов), лидокаин (блокатор входящих Na<sup>+</sup> каналов), сульпирид (антагонист D<sub>2</sub> рецепторов дофамина) и SCH23390 (антагонист D<sub>1</sub> рецепторов дофамина), все по 1 мкг (Sigma, США) вводили внутривентрикулярно в ядро ложа конечной полоски через вживленную в эту мозговую структуру канюлю. Субстанции веществ растворяли в дистиллированной воде и вводили в объеме 1 мкл с помощью микроинъектора СМА-100 (Швеция) в течение 30 с за 10-15 мин до тестирования после определения исходных значений самораздражения латерального гипоталамуса.

Выборка для каждого вещества составила не менее 10-12 опытов. Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента и пакета стандартных программ StatisticaforWindows, версия 4.0.

### Результаты исследования

Исследования показали, что при системном введении фенамин (1 мг/кг) на 37%, фентанил (0,1 мг/кг) на 18%, этаминал-натрий (5 мг/кг) на 27% повышали, а бикукуллин (1 мкг), антагонист ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, лидокаин (1 мкг), ингибитор входящих Na<sup>+</sup> каналов, и SCH23390 (1 мкг), антагонист D<sub>1</sub> рецепторов дофамина, при внутривентрикулярном введении на 7%, 21% и 11%



соответственно снижали самостимуляцию латерального гипоталамуса. Напротив, лей-энкефалин (0,1 мг/кг) достоверно не менял, а сульпирид (1 мкг), антагонист D<sub>2</sub> рецепторов дофамина, при внутривнутриструктурном введении на 24% повышал самостимуляцию мозга. На фоне блокады рецепторов ГАМК в ядре ложа конечной полоски бикикуллином только этаминал-натрий сохранял свое психоактивирующее действие, а фенамин, фентанил и лей-энкефалин его не проявляли (табл. 1).

Таблица 1. Влияние фенамина, этаминал-натрия, фентанила и лей-энкефалина на показатели самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс после введения бикикуллина в ядро ложа конечной полоски

ПРЕПАРАТЫ	Число нажатий на педаль за 10 мин		Коэффициент «рассогласования»	
	До введения	После введения, (%)	До введения	После введения
0,9% раствор NaCl, (контроль)	402,4±28,2	408,4±40,8 (+2)	0,23±0,04	0,20±0,04
Бикикуллин, 1 мкг	305,9±44,8	283,6±25,7 (-7)	0,21±0,03	0,16±0,05
Фенамин, 1 мг/кг	392,0±55,8	537,1±45,7* (+37)	0,20±0,03	0,08±0,02**
Бикикуллин + фенамин	283,6±26,7	301,0±39,2 (+6)	0,25±0,04	0,24±0,04
Фентанил, 0,1 мг/кг	414,6±82,2	489,7±53,9 (+18)	0,20±0,02	0,13±0,02*
Бикикуллин + фентанил	286,4±46,6	298,5±33,4 (+4)	0,25±0,04	0,37±0,04*
Этаминал-натрий, 5 мг/кг	384,9±45,3	503,4±70,4* (+31)	0,18±0,02	0,13±0,02*
Бикикуллин + этаминал-натрий	369,9±23,8	488,9±57,6* (+32)	0,29±0,05	0,14±0,02**
Лей-энкефалин, 0,1 мг/кг	363,6±70,6	323,1±29,1 (-11)	0,23±0,02	0,17±0,02
Бикикуллин + лей-энкефалин	340,6±36,4	366,1±1,4 (+8)	0,25±0,04	0,21±0,05

Примечание. \*p<0,05; \*\*p<0,01 в сравнении с показателями до введения наркогенов

Совершенно иные изменения самостимуляции латерального гипоталамуса наблюдали после введения лидокаина (1 мкг) в ядро ложа конечной полоски. Сам лидокаин на 21% снижал показатели самостимуляции, проявляя сходный с бикикуллином, но более выраженный блокирующий эффект. На его фоне фенамин (1 мг/кг) почти вдвое, а фентанил в 7 раз повышали свое психоактивирующее действие (табл. 2). В то же время лей-энкефалин (0,1 мг/кг) вместо умеренного подавления самостимуляции достаточно активно ее повышал до уровней, характерных для психоактиватора фенамина (+43%), то есть оказывал явное растормаживающее действие. При этом этаминал-натрий (5 мг/кг) не сохранял своего положительного подкрепляющего действия.

Внутриструктурное введение SCH23390 (1 мкг), антагониста D<sub>1</sub>-рецепторов дофамина, в ядро ложа конечной полоски на 9% снижало показатели самостимуляции (на -19% от величины контроля), хотя данные были статистически недостоверными (табл. 3). На этом фоне ни один из наркогенов (фенамин, фентанил, этаминал-натрий и лей-энкефалин) не проявил своего активирующего действия на реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса, все они, за исключением фенамина, несколько ее угнетали (-6 ... -17%), а величина активации фенамина снижалась с +37% до +12% (p>0,05).

Блокада D<sub>2</sub>-рецепторов дофамина в ядре ложа конечной полоски внутриструктурным введением сульпирида (1 мкг) на 24% активировала проявление реакции самостимуляции (табл. 4). На фоне этой блокады фенамин и фентанил сохранили свое обычное для них психоактивирующее действие, а этаминал-натрий и лей-энкефалин резко его усилили: этаминал-натрий повышал самостимуляцию в 2,6 раза, а лей-энкефалин изменил свое угнетающее самостимуляцию действие на выраженное психоактивирующее с -11% до +26%.

Таблица 2. Влияние фенамина, этаминал-натрия, фентанила и лей-энкефалина на показатели самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс после введения лидокаина в ядро ложа конечной полоски

ПРЕПАРАТЫ	Число нажатий на педаль за 10 мин		Коэффициент «рассогласования»	
	До введения	После введения, (%)	До введения	После введения
0,9% раствор NaCl, (контроль)	300,6±22,4	312,6±34,4 (+4)	0,18±0,02	0,17±0,02
Лидокаин, 1 мкг	295,2±26,5	234,1±22,0* (-21)	0,11±0,03	0,25±0,04**
Фенамин, 1 мг/кг	314,5±30,9	430,9±40,9* (+37)	0,19±0,03	0,08±0,03**
Лидокаин + фенамин	210,1±28,9	341,3±32,1** (+62)	0,27±0,04	0,11±0,04**
Фентанил, 0,1 мг/кг	354,6±52,4	418,4±49,6 (+18)	0,23±0,04	0,18±0,03
Лидокаин + фентанил	210,1±23,7	273,6±25,7* (+130)	0,33±0,04	0,22±0,05*
Этаминал-натрий, 5 мг/кг	305,4±30,5	387,9±42,8* (+27)	0,24±0,04	0,18±0,03*
Лидокаин + этаминал-натрий	287,1±22,5	310,6±25,3 (+8)	0,29±0,04	0,23±0,05
Лей-энкефалин, 0,1 мг/кг	311,9±49,2	277,6±28,1 (-11)	0,25±0,05	0,14±0,03*
Лидокаин + лей-энкефалин	256,1±20,9	365,9±48,0* (+43)	0,35±0,04	0,20±0,04**

Примечание. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  в сравнении с показателями до введения наркогенов

Таким образом, блокада ГАМК<sub>A</sub> рецепторов (бикукуллин), входящих ионных токов Na<sup>+</sup> (лидокаин) или D<sub>1</sub>- (SCH23390) дофамина в ядре ложа конечной полоски снижает, а блокада D<sub>2</sub>-рецепторов дофамина (сульпирид) умеренно повышает самостимуляцию латерального гипоталамуса. По степени угнетения самостимуляции вещества можно расположить в следующем порядке: Лидокаин >SCH23390 ≈ бикукуллин (вещества расположены в порядке убывания активности). На фоне блокады рецепторов ГАМК бикукуллином в ядре ложа конечной полоски только этаминал-натрий сохранял свое психоактивирующее действие, а фенамин, фентанил и лей-энкефалин его не проявляли. Блокада D<sub>1</sub> рецепторов дофамина вообще препятствовала развитию подкрепляющих эффектов всех изученных наркогенов. Напротив, внутривенное введение лидокаина в ядро ложа конечной полоски усиливало эффекты фенамина, фентанила и лей-энкефалина, не влияя на действие этаминал-натрия. В то же время блокада D<sub>2</sub> рецепторов дофамина сульпиридом усиливала самостимуляцию и потенцировало положительное подкрепляющее действие этаминал-натрия и лей-энкефалина, не влияя на эффекты фенамина и фентанила.

### Обсуждение результатов

Полученные результаты демонстрируют, что блокада рецепторов ГАМК и дофамина в ядре ложа конечной полоски либо подавляет самостимуляцию латерального гипоталамуса (бикукуллин, лидокаин, SCH23390), либо умеренно активизирует ее (сульпирид, +24%). Это указывает на управляющее влияние со стороны ядра ложа конечной полоски на латеральный гипоталамус и исключает идею об автономности гипоталамуса в плане генерации самораздражения, постулируемого рядом исследователей [19]. Механизмы этого контроля различны. Они положительно реализуются через ГАМК-ергические терминалы и D<sub>1</sub> рецепторы дофамина и не связаны с работой входящих ионных токов натрия (отсутствие прямого угнетающего действия лидокаина). В то же время, D<sub>2</sub> рецепторы дофамина, по-видимому, оказывают не просто активирующий, но и резко усиливающий эффект в отношении действия разных наркогенов. В первую очередь, это касается этаминал-натрия и лей-энкефалина, которые проявляют не всегда стабильный положительный эффект в отношении самостимуляции и имеют разные механизмы

действия: действие этаминал-натрия реализуется через ионофор ГАМК<sub>A</sub>-рецептор/Cl<sup>-</sup> канал, а действие лей-энкефалина через прямую активацию энкефалинергических нейронов. Любопытно отметить, что при введении в центральное ядро миндалины блокаторов рецепторов КРГ (астрессин), лидокаина, SCH23390 или сульпирида мы получили однонаправленный угнетающий эффект в отношении реакции самостимуляции латерального гипоталамуса [5, 6].

Таблица 3. Влияние фенамина, этаминал-натрия, фентанила и лей-энкефалина на показатели самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс после введения SCH23390 в ядро ложа конечной полоски

ПРЕПАРАТЫ	Число нажатий на педаль за 10 мин		Коэффициент «рассогласования»	
	До введения	После введения, (%)	До введения	После введения
0,9% раствор NaCl, (контроль)	322,6±25,8	355,5±35,5 (+10)	0,22±0,04	0,21±0,01
SCH23390, 1 мкг	280,9±33,2	254,5±33,2 (-9)	0,19±0,03	0,21±0,02
Фенамин, 1 мг/кг	312,4±28,1	428,0±40,6* (+37)	0,23±0,04	0,09±0,01**
SCH23390 + фенамин	277,5±31,2	310±26,2 (+12)	0,28±0,02	0,24±0,02
Фентанил, 0,1 мг/кг	311,2±46,7	367,2±43,6 (+18)	0,20±0,03	0,16±0,02*
SCH23390 + фентанил	266,5±32,2	251,1±36,2 (-6)	0,18±0,02	0,28±0,03*
Этаминал-натрий, 5 мг/кг	308,8±30,9	392,2±43,2* (+27)	0,22±0,04	0,16±0,02*
SCH23390 + этаминал-натрий	270,5±33,2	234,5±27,2 (-13)	0,34±0,02	0,28±0,05
Лей-энкефалин, 0,1 мг/кг	322,4±51,6	286,9±29,0 (-11)	0,20±0,03	0,15±0,02
SCH23390 + лей-энкефалин	296,5±25,2	246,8±25,1 (-17)	0,21±0,02	0,13±0,02*

Примечание. \*p<0,05; \*\*p<0,01 в сравнении с показателями до введения наркогенов

По степени угнетения самостимуляции исследованные вещества можно было расположить в следующем порядке: астрессин > лидокаин > сульпирид > SCH23390 (вещества расположены в порядке убывания активности). Как уже отмечалось во введении, ядро ложа конечной полоски, как и центральное ядро миндалины, входит в систему расширенной миндалины. Обе структуры, по-видимому, оказывают управляющее влияние на гипоталамус, выполняя не совсем одинаковые функции. Если управляющие эффекты миндалины в отношении гипоталамуса связаны в первую очередь с реализацией стрессорных реакций, опосредованных как КРГ (гормональный фактор), так и эмоциональными компонентами (через дофаминергические и норадренергические механизмы), то эффекты ядра ложа конечной полоски включают преимущественно ГАМК-ергические и дофаминергические механизмы.

Следует отметить, что как центральное ядро миндалины, так и ядро ложа конечной полоски получают дофаминергическую иннервацию волокнами переднего медиального мозгового пучка, который, начинаясь в среднем мозгу (вентральная область покрышки), восходит к префронтальной коре, давая ответвления в гипоталамус и структуры расширенной миндалины (прилежащее ядро, миндалину, ядро ложа конечной полоски и сублентиккулярную область, или безымянную субстанцию) [2, 11, 18, 20]. Передний медиальный мозговой пучок включает в себя около 50 тысяч аксонов дофаминергических нейронов, поэтому иннервируемые им структуры почти всегда рассматривают как исключительно дофаминергические [6, 13, 22]. Вместе с тем, иммунофлуоресцентными методами показано, что в миндалине концентрируется большое количество рецепторов КРГ, превышающее таковое даже для гипоталамуса [11, 15, 17]. Ядро ложа конечной полоски включает как ГАМК-, так и дофаминергические терминалы, поэтому введение соответствующих блокаторов рецепторов сказывается на управляющих эффектах со стороны этих ядер на гипоталамус.

Таблица 4. Влияние фенамина, этаминал-натрия, фентанила и лей-энкефалина на показатели самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс после введения сульпирида в ядро ложа конечной полоски

ПРЕПАРАТЫ	Число нажатий на педаль за 10 мин		Коэффициент «рассогласования»	
	До введения	После введения, (%)	До введения	После введения
0,9% раствор NaCl, (контроль)	276,4±19,3	284,7±27,6 (+3)	0,24±0,02	0,23±0,01
Сульпирид, 1 мкг	234,3±24,8	290,3±44,7* (+24)	0,22±0,03	0,12±0,03**
Фенамин, 1 мг/кг	309,2±27,8	423,6±40,2* (+37)	0,20±0,02	0,08±0,01**
Сульпирид + фенамин	321,7±44,7	436,6±41,7* (+36)	0,20±0,03	0,11±0,02*
Фентанил, 0,1 мг/кг	304,3±45,6	359,1±42,6 (+18)	0,19±0,02	0,17±0,02
Сульпирид + фентанил	294,7±34,5	344,4±35,8 (+17)	0,20±0,03	0,11±0,02**
Этаминал-натрий, 5 мг/кг	325,9±32,6	413,9±45,6* (+27)	0,22±0,03	0,16±0,02*
Сульпирид + этаминал-натрий	301,7±24,8	511,9±41,8** (+70)	0,29±0,04	0,17±0,01**
Лей-энкефалин, 0,1 мг/кг	301,4±48,2	268,2±27,1 (-11)	0,26±0,03	0,20±0,02
Сульпирид + лей-энкефалин	262,7±34,3	331,2±41,8* (+26)	0,26±0,03	0,14±0,03*

Примечание. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  в сравнении с показателями до введения наркогенов

Ниже мы предлагаем следующую схему функционального взаимодействия структур расширенной миндалины в реализации подкрепляющих эффектов наркогенов (рис. 2).

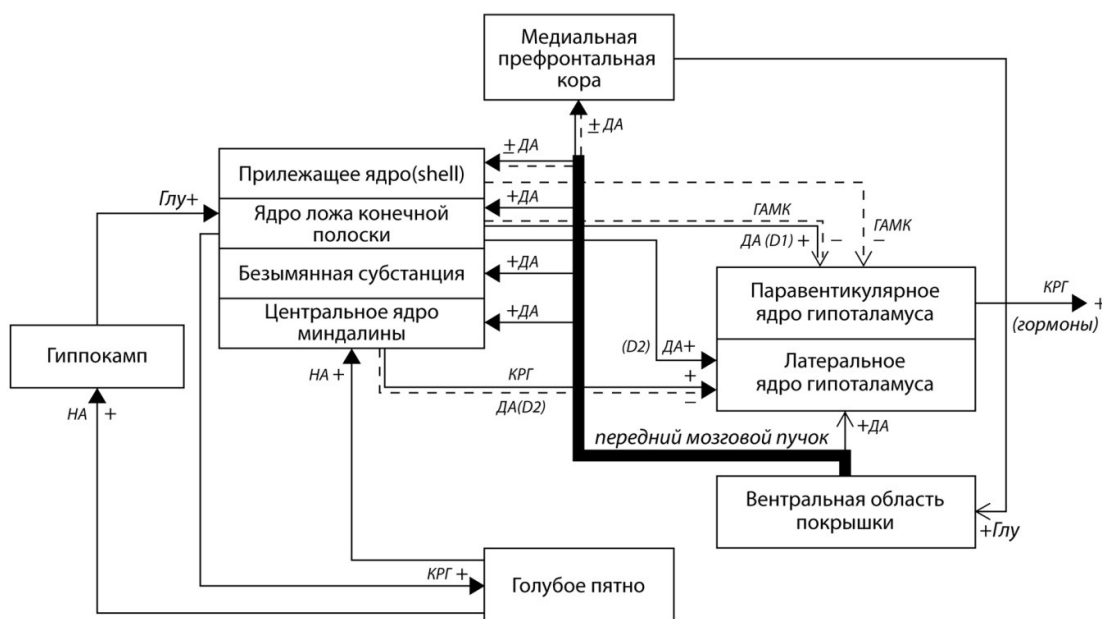


Рис. 2. Функциональное взаимодействие структур расширенной миндалины в реализации подкрепляющих эффектов наркогенов. Сплошными стрелками отмечены положительные влияния, пунктирными – отрицательные влияния. ДА – дофамин, ГАМК – гамма-аминомасляная кислота, Глу – глутамат, КРГ – кортикотропин-рилизинг гормон, НА – норадреналин

Суть ее состоит в том, что структуры расширенной миндалины иннервируются преимущественно дофаминергическими терминалями, отходящими от переднего мозгового пучка. При этом эффект дофамина, выделяющегося из этих терминалей, преимущественно положительный (меняется только в отношении медиальной части, или shell прилежащего ядра и медиальной префронтальной коры на «±»). Напротив, реализующие эффекты со структур расширенной миндалины не одинаковы: они тормозные (опосредованы ГАМК) от прилежащего ядра и ядра ложа конечной полоски на паравентрикулярное ядро гипоталамуса (за исключением положительных D<sub>1</sub>-дофаминергических влияний от ядра ложа) и положительные (через систему КРГ) от центрального ядра миндалины на латеральный гипоталамус. В последнем случае D<sub>2</sub> рецепторы дофамина могут оказывать отрицательное влияние на эту структуру.

Таким образом, представленные данные (как фактические, так и обобщающие) в целом укладываются в современные представления, согласно которым именно структурам системы расширенной миндалины отводится ведущая роль в действии наркогенов [3, 16, 21]. Если в 1980-90-е гг. главное внимание исследователей было приковано к прилежащему ядру и были сформулированы доказательства его определяющего значения в эффектах наркогенов психостимулирующей (кокаин, амфетамин) и опиатной (морфин, героин) направленности [2, 12], то в 2000-е гг. акцент сместился на изучение побудительных (запускающих) механизмов зависимости и механизмов возобновления приема наркогенов, где ведущая роль отводится именно ядру ложа конечной полоски и центральному ядру миндалины (а также более известным и хорошо описанным механизмам через базо-латеральное ядро миндалины на прилежащее ядро и бледный шар с моторными эффектами) [8, 13, 15, 22]. Уточнение функциональной роли каждой из структур и возможностей фармакологического воздействия на них составит предмет наших дальнейших исследований, направленных на разработку принципов биологической профилактики зависимости при использовании наркогенов с немедицинскими целями.

Поддержано грантом РФФИ №10-04-00473а.

### Список литературы

1. Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Сопоставление реакции самостимуляции и условного предпочтения места при введении фенамина у крыс // Журн. высш. нервн. деятельности. – 1992. – Т.42, №4. – С.692-698.
2. Шабанов П.Д. Психофармакология. СПб.: Н-Л, 2008. – 384 с.
3. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Структурно-функциональная организация системы расширенной миндалины и ее роль в подкреплении // Обзоры по клин.фармакол. и лек. терапии. – 2007. – Т.5, №1. – С. 2-16.
4. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. СПб.: Лань, 2002. – 208 с.
5. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Воеводин Е.Е., Стрельцов В.Ф. Блокада рецепторов кортиколиберина в миндалине астрессинном устраняет подкрепляющие эффекты фенамина, морфина и лей-энкефалина на самостимуляцию мозга // Эксперим. и клин.фармакология. – 2006. – Т.69, №3. – С. 14–18.
6. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Стрельцов В.Ф. Гормональные механизмы подкрепления. СПб.: Н-Л, 2008. – 208 с.
7. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Русановский В.В., Стрельцов В.Ф. Поведенческие эффекты кортиколиберина и его аналогов, вводимых в желудочки мозга крыс // Мед.акад. журнал. – 2005. – Т.5, №3. – С. 59–67.
8. Шабанов П.Д., Сапронов Н.С. Психонейроэндокринология. СПб.: Информ-Навигатор, 2010. – 984 с.
9. Шалыпина В.Г., Шабанов П.Д. Основы нейроэндокринологии. СПб.: Элби-СПб, 2005. – 472 с.
10. Alheid G.F., Heimer L. Theories of basal forebrain organization and the «emotional motor system» // Progr. Brain Res. – 1996. – V.107. – P. 461-484.
11. Bruijnzeel A.W., Gold M.S. The role of corticotrophin-releasing factor-like peptide4s in cannabis, nicotine, and alcohol dependence // Brain Res. Rev. – 2005. – V.49. – P. 505–528.
12. Koob G.F. Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, antireward, and emotional memory // Pharmacopsychiatry. – 2009. – V.42, Suppl. 1. – P. S32-S41.
13. Koob G.F. Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction. Neuropharmacology. – 2009. – V.56, Suppl. 1. – P. 18-31.
14. König K.P., Klippel A.A. A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. Baltimore, 1963. – 214 p.
15. Sarnyai Z., Shaham Y., Heinrichs S.C. The role of corticotropin-releasing factor in drug addiction // Pharmacol. Rev. – 2001. – V.53. – P. 209-243.

16. Shabanov P.D. The extended amygdala CRF receptors regulate the reinforcing effect of self-stimulation // *Int. J. Addiction Res.* – 2008. – V.1, N1. – P. 200-204.
17. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Nozdrachev A.D. Extrahypothalamic corticoliberin receptors regulate the reinforcing effects of self-stimulation // *Dokl. Biol. Sci.* – 2006. – V.406. – P. 14-17.
18. Swanson L.W., Petrowich G.D. What is the amygdala? // *Trends Neurosci.* – 1998. – V.21. – P. 323-331.
19. Vellely L. The role of intrinsic neurons in lateral hypothalamic selfstimulation // *Behav. Brain Res.* – 1986. – V.22, N2. – P. 141-152.
20. Waraczynski M. Lidocaine inactivation demonstrates a stronger role for central versus medial extended amygdala in medial forebrain bundle self-stimulation // *Behav. Brain Res.* – 2006. – V.173, N2. – P. 288-298.
21. Waraczynski M. GABA receptor agonism in the sublenticular central extended amygdala impairs medial forebrain bundle self-stimulation but GABA blockade does not enhance it // *Behav. Brain Res.* – 2008. – V.187, N2. – P. 396-404.
22. Waraczynski M., Salemme J., Farral B. Brain stimulation reward is affected by D2 dopamine receptor manipulations in the extended amygdala but not the nucleus accumbens // *Behav. BrainRes.* – 2010. – V.208, N2. – P. 626-635.

УДК 616.12-008.331.1-053.2-056.52-036.1-008.9

#### РАННИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Л.М. Беляева, С.М. Король, Е.В. Войтова, Т.С. Матюшко, И.Д. Чижевская*

*Белорусская медицинская академия последипломного образования, Респ. Беларусь, 220013, Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3*

В статье рассмотрены причины появления артериальной гипертензии, клиническая картина ее проявления и профилактика борьбы с нею у подростков. У всех подростков выявлено снижение содержания альфа-холестерина, повышение липопротеидов низкой плотности и коэффициента атерогенности по сравнению со здоровыми подростками. Для большинства подростков со стабильной артериальной гипертензией оказалась характерна инсулинорезистентность. Установлено достоверное повышение уровня кортизола в сыворотке крови пациентов всех клинических групп, что в сочетании с дислипидемией и инсулинорезистентностью можно рассматривать в качестве дополнительных признаков метаболического синдрома.

*Ключевые слова:* артериальная гипертензия, подростки, метаболические нарушения

#### EARLY MANIFESTATIONS OF METABOLIC DISORDERS IN ARTERIAL HYPERTENSION TEENAGERS

*L.M. Belyaeva, S.M. Korol, E.V. Voitova, T.S. Matyushko, I.D. Chizhevskaya*

*Belarusian State Medical Academy of Post-Graduate Education, Rep. Belarus, 220013, Minsk, P. Brovki St., 3, build. 3*

The article discloses causes of arterial hypertension, its clinical manifestations and prophylaxis in teenagers. The study conducted has found decrease of alpha-cholesterol content, increase of both low-density lipoproteins and quotient of atherogeneity in comparison with healthy teenagers. The majority of teenagers with stable arterial hypertension have insulin resistance. High blood serum cortisol level is detected in all clinical groups of patients with dyslipidemia and insulin resistance that may be considered as additional signs of metabolic syndrome.

*Key words:* arterial hypertension, teenagers, metabolic disorders

Проблема артериальной гипертензии (АГ) остается одной из наиболее актуальных в современной медицине. В последние десятилетия в структуре страдающих АГ значительно возрос удельный вес лиц молодого возраста [1, 4]. В результате популяционных исследований установлено, что распространенность АГ у детей школьного возраста, особенно у подростков, составляет 8-15%, причем число случаев АГ в возрасте до 18 лет достигает своего максимума именно в подростковом периоде (в возрасте 12-17 лет) [3, 9].

Уже установилось общее мнение, что особое значение в патогенезе АГ имеют метаболические нарушения [6, 11]. Проблема АГ в сочетании с избыточной массой тела и ожирением практически стала ведущей в современной медицине, так как угрожает ранней инвалидизацией, повышенным риском осложнений и сокращает продолжительность жизни [2, 15]. Большинство исследователей разделяет мнение, что условия для возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых существуют уже в детском и подростковом возрасте [3, 9, 11]. Проблема профилактики и лечения АГ у детей и подростков занимает приоритетное положение в детской кардиологии. Недостаточная эффективность профилактических программ у взрослых обосновывает необходимость поиска новых ранних превентивных мероприятий и их смещения в более ранние возрастные периоды. Совершенствование профилактики, ранняя диагностика и эффективное лечение артериальной гипертензии у детей и подростков имеют первостепенное значение для улучшения здоровья взрослых и увеличения продолжительности жизни.

Цель исследования – определить комплекс ранних проявлений метаболических нарушений у подростков с артериальной гипертензией, имеющих избыточную массу тела или ожирение.

## Методика

Диагностику стабильной АГ и лабильной АГ (на фоне вегетативной дисфункции) осуществляли по критериям Второго отчета рабочей группы по диагностике и лечению АГ у детей (1987 г.) с учетом дополнений 1996 г., а также согласно Рекомендациям ВНОК и Ассоциации детских кардиологов России (2003 г.) [13, 14].

Наличие избыточной массы тела и ожирения определяли по показателям индекса массы тела (индекс Кетле), превышающим 91-й и 97-й процентиль соответственно для данного пола и возраста. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле:  $\text{ИМТ} = \text{масса тела (в кг)} / \text{рост (в м)}^2$ . Степень ожирения определяли по рекомендациям Ю.А. Князева [10]. Для определения характера распределения жира использовали показатель отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). При  $\text{ОТ/ОБ} > 0,85$  у девочек и  $> 0,9$  у мальчиков констатировали абдоминальный тип ожирения.

Для выявления органной патологии использовали общеклинические методы исследования, включающие комплекс лабораторных, функциональных и инструментальных диагностических исследований: общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, анализ мочи по Зимницкому, электрокардиографию (ЭКГ), кардиоинтервалографию (КИГ), реоэнцефалографию (РЭГ), электроэнцефалографию (ЭЭГ), эхокардиографию (ЭхоКГ) с доплеркардиографией, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости, магниторезонансную томографию (МРТ) головного мозга, а также консультации узких специалистов (окулиста, невролога, ЛОР-врача, эндокринолога).

В ходе выполнения работы были определены основные показатели липидного обмена: содержание общих липидов (ОЛ), общих фосфолипидов (ОФЛ), общего холестерина (ОХ),  $\alpha$ -холестерина ( $\alpha$ -ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПНОП). Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле:  $\text{КА} = (\text{ОХС} - \alpha\text{-ХС}) / \alpha\text{-ХС}$  [8].

Статистическую обработку данных, полученных в результате исследований, проводили традиционными методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программ «Statistica 6.0», Statsoft (США), «PrimerofBiostatistics» (Version 4.03 byStantonA.Glantz) [5]. Применяли методы непараметрической статистики с использованием критерия Крускала-Уоллиса (H) для множественных сравнений с последующим применением скорректированного T-критерия Манна-Уитни. Оценка значимости различия частот наблюдений проводилась на основе многопольных таблиц с расчетом дисперсии по критерию  $\chi^2$ . Для оценки степени взаимного влияния и связи между изучаемыми показателями использовался корреляционный анализ, для чего рассчитывали непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена –  $r_s$ .

Все исследования соответствовали этическим стандартам комитетов по биомедицинской этике, входящих в состав учреждения, где выполнялась работа. Все лица, принимавшие участие в исследованиях, дали информированное согласие на участие.

## Результаты исследования и обсуждение

На базе ревматологического отделения УЗ «4-я детская городская клиническая больница» г. Минска и Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) БелМАПО обследовано 90 подростков в возрасте 12-17 лет, из них 50 пациентов, страдающих стабильной артериальной гипертензией (СтАГ) (средний возраст –  $15,98 \pm 0,14$  лет), и 40 подростков с лабильной АГ (ЛАГ) на фоне вегетативной дисфункции (средний возраст –  $15,73 \pm 0,1$  лет). Среди пациентов с ЛАГ у 25 человек отмечалась нормальная масса тела (МТ), у 15 – избыточная МТ. Среди пациентов с СтАГ у 30 человек отмечалась нормальная МТ, у 20 – избыточная МТ.

Пациенты были разделены на четыре клинические группы. В I группу вошли 25 подростков с ЛАГ и нормальной МТ (средний возраст –  $15,82 \pm 0,43$  лет), во II группу – 15 подростков с ЛАГ и избыточной МТ (средний возраст  $15,64 \pm 0,52$  лет), в III группу – 30 подростков со СтАГ и нормальной МТ (средний возраст  $15,47 \pm 0,21$  лет), в IV группу – 20 подростков со СтАГ и избыточной МТ (средний возраст  $15,94 \pm 0,16$  лет)

В качестве статистического контроля дополнительно обследовано 30 практически здоровых детей в возрасте 12-17 лет (средний возраст  $15,71 \pm 0,35$  лет) с нормальной массой тела. Здоровыми считали детей I–II групп здоровья, не болевших острыми респираторными инфекциями в течение



месяца перед обследованием. Среднестатистические показатели индекса массы тела и артериального давления представлены в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных подростков

ПОКАЗАТЕЛИ	I группа. Подростки с ЛАГ и нормальной МТ, n=25	II группа. Подростки с ЛАГ и избыточной МТ, n=15	III группа. Подростки с СтаГ и нормальной МТ, n=30	IV группа. Подростки с СтаГ и избыточной МТ, n=20	Контрольная группа, n = 20
САД, мм рт. ст.	125,75±3,14	127,18±3,3***	141,27±2,19*	146,27±2,34*	118,4±2,16
ДАД, мм рт. ст.	69,83±2,31	75,09±3,23	80,83±1,17**	84,32±1,83*	68,74±2,38
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,5±0,38	25,51±0,56*	19,33±0,38	26,05±1,34*	18,6±0,59

Примечание: достоверность при сравнении с контрольной группой \* – P<0,001; \*\* – P<0,01; \*\*\* – P<0,05

У подростков всех клинических групп показатели САД были выше, чем у здоровых подростков, причем у подростков II, III, и IV клинической групп достоверно (P<0,001-0,005). Кроме этого, отмечено достоверное повышение САД у пациентов III и IV групп по сравнению с I клинической группой (P<0,001). Показатели ДАД были достоверно выше у больных III и IV клинических групп по сравнению со здоровыми подростками (P<0,05-0,01) и пациентами I клинической группы (P<0,001), а также у подростков IV группы по сравнению со II группой (P<0,05) (таблица 1).

При анализе генеалогического анамнеза у большинства обследованных детей установлена наследственная отягощенность по АГ, ожирению и сахарному диабету, причем у трети пациентов имелось сочетание ожирения и АГ у родственников. Сочетание АГ, ожирения и сахарного диабета выявлено лишь у 5 (5,6%) родственников наблюдаемых детей. Установлено, что наследственная отягощенность по АГ по материнской линии встречалась в 55,6% случаев, по отцовской линии – у 21,1% обследованных больных, а по линии обоих родителей – у 24,4% пациентов

Изучение анамнеза жизни позволило установить неблагоприятный перинатальный период у 60% подростков с СтаГ и избыточной массой тела, у 50% подростков с СтаГ и нормальной массой тела, у 40% пациентов с ЛАГ и нормальной массой тела. Наиболее часто выявлялись токсикозы беременности (32% больных I клинической группы, 40% пациентов II группы и 50% подростков III и IV групп), угроза прерывания беременности (32% пациентов I клинической группы, 40% подростков II группы, 30% больных III группы и 50% больных IV группы), преждевременные роды (по 10% случаев в III и IV группах), оперативное родоразрешение (20% больных II группы и 30% пациентов III группы).

Анализ питания в раннем возрасте позволил установить, что 32% подростков I клинической группы, 40% пациентов II и III группы, а также 50% больных IV группы находились на естественном вскармливании непродолжительное время (менее 3-х месяцев).

Жалобы, предъявляемые обследованными подростками, условно разделены на 3 группы: 1) обусловленные нарушением регуляции сосудистого тонуса (головные боли, головокружение, мелькание «мушек» перед глазами); 2) кардиальные жалобы (кардиалгии, сердцебиение, перебои в сердце, нарушения ритма); 3) жалобы вегетативного характера (повышенная раздражительность, снижение трудоспособности, особенно в первой половине дня, нарушение сна).

Жалобы, обусловленные нарушением регуляции сосудистого тонуса и кардиальные встречались с одинаковой частотой у пациентов всех клинических групп. Жалобы невротического характера несколько чаще регистрировались у подростков с СтаГ на фоне избыточной массы тела (40%), в сравнение с пациентами, страдающими СтаГ или ЛАГ и имеющими нормальную массу тела (по 20% случаев в каждой группе).

Кардиальный синдром при СтаГ (50% случаев) и ЛАГ (60%) характеризовался болями, неприятными ощущениями в области сердца, сердцебиением, одышкой, чувством замирания, покалыванием, перебоями, которые появлялись обычно при волнении, физической нагрузке, во время пробуждения после сна.

При наличии астеновегетативного синдрома большинство пациентов (70% больных с СтаГ и 70% детей с ЛАГ) жаловались на явления общей слабости, физической и психической утомляемости, эмоциональной нестабильности, тревожности, чаще отмечались пароксизмальные состояния, обычно протекающие по вагоинсулярному типу. У части детей наблюдались жалобы на

непереносимость душных помещений (40% больных СтАГ и 30% детей с ЛАГ), одышку, «вздохи» (20% больных СтАГ и 10% пациентов с ЛАГ), ощущение зябкости (10% больных СтАГ и 10% детей с ЛАГ).

Наиболее распространенным у подростков с СтАГ и ЛАГ являлся церебральный синдром (80% пациентов с ЛАГ и 80% пациентов с СтАГ). У обследованных преобладали жалобы на головные боли, которые отмечены у 76% подростков с СтАГ и у 80% больных с ЛАГ. Возникновение головной боли зависело не только от времени суток (чаще в первой половине дня), но также и от метеоусловий, сезона года (чаще весной) и характера течения заболевания. Головная боль чаще носила распирающий или давящий характер, реже пульсирующего и мигренеподобного характера с локализацией чаще в лобно-височной или лобно-теменной, реже в затылочной области. Головные боли часто сопровождалась другой мозговой симптоматикой – головокружением, общей слабостью, ослаблением памяти, нарушениями ритма сна, вялостью и апатией.

Кардиальный синдром при СтАГ (50% случаев) и ЛАГ (60%) характеризовался болями, неприятными ощущениями в области сердца, сердцебиением, одышкой, чувством замирания, покальванием, перебоями, которые появлялись обычно при волнении, физической нагрузке, во время пробуждения после сна. Кардиальный синдром чаще сочетался со значениями АД, не превышающими 5%-отрезную точку шкалы центильного распределения.

При наличии астеновегетативного синдрома большинство пациентов (70% больных СтАГ и 70% детей с ЛАГ) жаловались на явления общей слабости, физической и психической утомляемости, эмоциональной нестабильности, тревожности: чаще отмечались пароксизмальные состояния, обычно протекающие по вагоинсулярному типу. У части детей наблюдались жалобы на непереносимость душных помещений (42% больных СтАГ и 42,5% детей с ЛАГ), одышку, «вздохи» (16% больных СтАГ и 17,5% пациентов с ЛАГ), ощущение зябкости (12% больных СтАГ и 12,5% детей с ЛАГ).

При проведении электрокардиографического исследования были диагностированы следующие изменения: нарушения функции возбуждения (у 20% подростков I группы, у 26,7% пациентов II группы, у 50% пациентов III группы и у 60% подростков IV группы), номотопные нарушения ритма (у 12% пациентов I группы, у 13,3% пациентов II группы, у 20% подростков III группы и у 30% больных IV группы), гетеротопные нарушения ритма: суправентрикулярные экстрасистолы (у 13,3% пациентов II группы и у 30% пациентов IV группы), желудочковые экстрасистолы (у 40% подростков IV клинической группы); нарушения проведения импульса: блокады ножек пучка Гиса (32% пациентов I группы, у 40% подростков II группы, у 50% пациентов III группы и у 50% больных IV группы), синоатриальные (у 13,3% пациентов II группы и у 30% – IV группы), или атриовентрикулярные блокады (20 % пациентов II группы и 10% подростков III группы), синдром ранней реполяризации желудочков (у 20% пациентов I группы, у 33,3% пациентов II группы, у 30% подростков III группы и у 40% больных IV группы). В единичных случаях регистрировалась гипертрофия задней стенки левого желудочка у подростков IV клинической группы.

При ультразвуковом сканировании сердца патологические изменения в виде различных вариантов малых сердечных аномалий выявлены у 52 % подростков I группы, у 60% подростков II группы, у 60% пациентов III группы и у 70% больных IV группы, из них: пролабирование сердечных клапанов диагностировано у 70% больных с СтАГ и избыточной массой тела, у 40% пациентов с СтАГ на фоне нормальной массы и у 30% подростков с ЛАГ. Степень пролабирования створок митрального клапана у всех пациентов не превышала 4-6 мм (ПМК I степени), митральная регургитация отмечена не была. Дополнительные хорды в полости левого желудочка (ДХЛЖ) выявлены у 20% пациентов I группы, у 20% больных II группы, у 50% подростков III группы и у 50% больных IV группы

При изучении показателей липидного спектра сыворотки крови у подростков II и IV клинической групп установлено достоверное снижение содержания  $\alpha$ -холестерина в сыворотке крови ( $P<0,05$ ) достоверное повышение липопротеидов низкой плотности ( $P<0,05$ ) и коэффициента атерогенности ( $P<0,05$ ) (рис. 1).

Значение повышения триглицеридов (ТГ) как независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний неоднозначно. Считается, что желаемый уровень ТГ составляет  $<1,7$  ммоль/л у взрослых. У подростков по данным, полученным в рамках Национальной образовательной программы по холестерину NSEP ATP III (National cholesterol education program adult treatment panel III), высокими считаются ТГ  $>1,1$  ммоль/л, что соответствует кривой процентильного распределения для юношей и девушек [11].

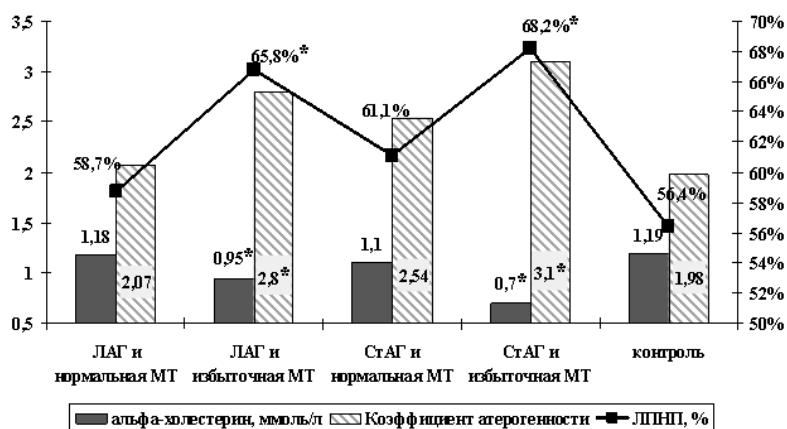


Рис. 1. Показатели липидного спектра у подростков с артериальной гипертензией.

\* – P<0,05 при сравнении с контрольной группой

По результатам проведенного исследования гипертриглицеридемия (>1,1 ммоль/л) встречалась у 20% детей и подростков с ЛАГ и нормальной МТ, у 40% больных ЛАГ и избыточной МТ, у 30% больных с СтаГ и нормальной МТ, у 50% пациентов с СтаГ и избыточной МТ. Уровни ТГ в сыворотке крови всех пациентов с СтаГ были достоверно выше, чем в контрольной группе (P<0,05 для), а также по сравнению с пациентами с ЛАГ (P<0,05) (рис. 2).

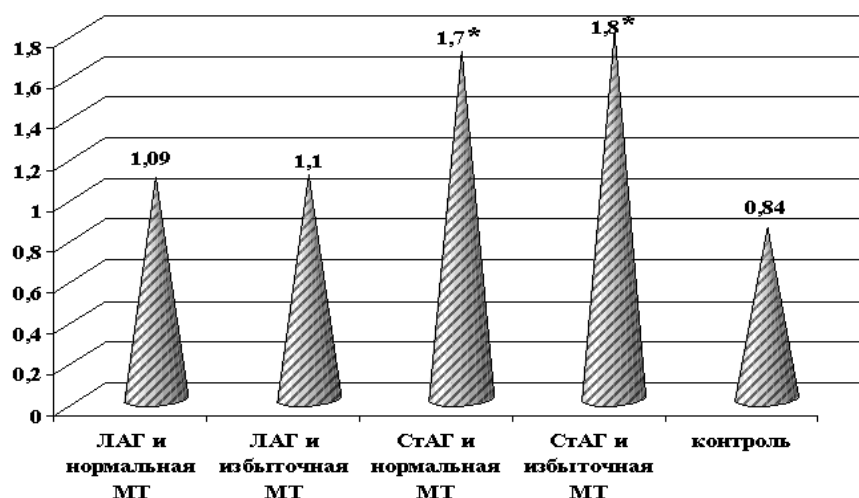


Рис. 2. Содержание триглицеридов в сыворотке крови подростков с артериальной гипертензией.

\* – P<0,05 при сравнении с контрольной группой

Наиболее частым вариантом дислипидемии, характерным для метаболического синдрома считается липидная триада: сочетание гипертриглицеридемии, низкого уровня ХС ЛПВП и повышения фракции мелких плотных частиц ЛПНП [11, 12].

Для детей и подростков с СтаГ и ЛАГ на фоне избыточной МТ оказался характерным вариант дислипидемии, проявляющийся гипоальфахолестеринемией в сочетании с гипертриглицеридемией. Именно этому типу дислипидемии в последнее время придают большое значение в связи с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений.

Роль инсулина в регуляции обмена веществ выходит за рамки регуляции уровня глюкозы в крови. Установлено, что при длительно сохраняющейся гиперинсулинемии чувствительность рецепторов к инсулину постепенно снижается вплоть до развития инсулинорезистентности. Это приводит к дальнейшему повышению глюкозы в крови и накоплению жировой ткани. В свою очередь накопление жировой ткани, в особенности абдоминальной, способствует гиперинсулинемии. Развитие гиперинсулинемии на фоне ожирения, по мнению ряда исследователей, может быть обусловлено увеличением синтеза жирных кислот [7].

В табл. 2 представлены данные, полученные при изучении уровней иммунореактивного инсулина (ИРИ) и кортизола в сыворотке крови, а также индекса Саго у обследованных подростков.

Таблица 2. Уровни иммунореактивного инсулина, кортизола в сыворотке крови и индекс Саго у обследованных подростков

ПОКАЗАТЕЛИ	I группа. Подростки с ЛАГ и нормальной МТ, n=10	II группа. Подростки с ЛАГ и избыточной МТ, n=10	III группа. Подростки с СтАГ и нормальной МТ, n=10	IV группа. Подростки с СтАГ и избыточной МТ, n=10	Контрольная группа, n = 20
Инсулин, нмоль/л	# 81,15 ± 14,3	#83,4 ± 15,4	129,04 ± 22,7**	181,09 ± 19,67***	67,89 ± 13,08
Кортизол, нмоль/л	#370,0 ± 39,96**	#463 ± 41,5**	586,26 ± 42,36*	725,55 ± 40,67*	239,12 ± 21,27
Индекс Саго	0,42 (0,33-0,50)	0,35 (0,32-0,49)	0,41 (0,32-0,47)	0,35 (0,31-0,45)	0,46 (0,39-0,52)

Примечание: \* -  $P < 0,001$ ; \*\* -  $P < 0,01$ ; \*\*\* -  $P < 0,05$  при сравнении с контролем; # -  $P_{I-III} < 0,05$ ;  $P_{I-IV} < 0,05$

У пациентов III и IV клинических групп уровень ИРИ был достоверно ( $P < 0,05$ ) выше, чем у здоровых подростков и пациентов I и II клинических групп.

Гиперинсулинемия создает дополнительные патологические механизмы для повышения артериального давления, усиливает активность симпатической нервной системы, что приводит к повышению сердечного выброса и периферической вазоконстрикции. Это свидетельствует о том, что инсулинорезистентность является одним из факторов риска развития артериальной гипертензии.

При проведении корреляционного анализа установлена положительная корреляционная связь ( $r_s = 0,38$ ;  $P < 0,05$ ) между уровнем ИРИ и весом у подростков с АГ (рис. 3).

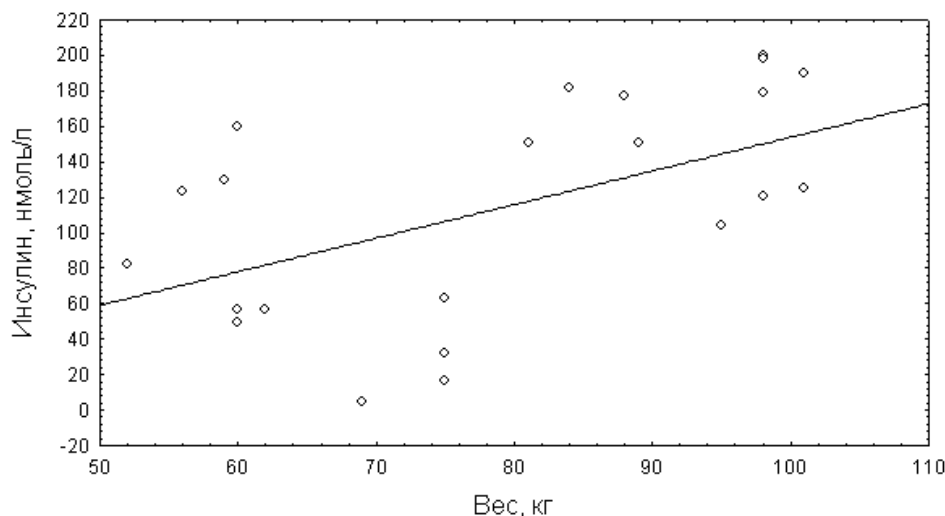


Рис. 3. Зависимость уровней инсулина от массы тела при артериальной гипертензией

Известно, что кортизол является контринсулярным гормоном, а жировая ткань абдоминальной области имеет высокую плотность рецепторов к кортизолу и относительно низкую к инсулину. Это способствует развитию абдоминальной формы ожирения. При изучении уровня кортизола выявлено его достоверное повышение во всех группах по сравнению со здоровыми подростками (таблица 2), при этом установлено достоверное повышение уровня кортизола в сыворотке крови у подростков с СтАГ по сравнению с подростками с ЛАГ.

## Выводы

1. У подростков с ЛАГ и СтАГ, имевших избыточную массу тела выявлено снижение содержания альфа-холестерина, повышение липопротеидов низкой плотности и коэффициента атерогенности по сравнению со здоровыми подростками. Для подростков, страдающих СтАГ, установлены повышенные уровни триглицеридов, по сравнению с ЛАГ и здоровыми подростками, что в сочетании с снижением липопротеидов высокой плотности и повышением липопротеидов низкой плотности можно расценивать в качестве атерогенной дислипидемии и рассматривать как ранние формы атеросклероза и маркёры метаболического синдрома.
2. Выявлены достоверно более высокие уровни иммунореактивного инсулина в сыворотке крови пациентов, страдающих СтАГ в сравнение с контрольной группой и подростками, страдающими ЛАГ ( $P < 0,05$ ), что на фоне нормальных уровней глюкозы крови свидетельствует о наличии инсулинорезистентности (индекс Саго  $< 0,33$ ), особенно у пациентов со СтАГ, имеющих ожирение.
3. Установлено достоверное повышение уровня кортизола в сыворотке крови пациентов всех клинических групп (сравнение с контрольной группой,  $P < 0,05$ ), что в сочетании с дислипидемией и инсулинорезистентностью можно рассматривать в качестве дополнительных признаков метаболического синдрома.

### Список литературы

1. Беляева Л.М. Артериальные гипертензии у детей и подростков. – Минск: Белорус. Наука, 2006. – 162 с.
2. Беляева Л.М., Дубовик Н.В., Король С.М., Матюшко Т.С. Факторы риска и маркёры метаболического синдрома у детей и подростков из семей с артериальной гипертензией // Управление здравоохранение и обеспечение демографической безопасности Республики Беларусь: материалы респ. науч.-практ. конф. Минск, 28 июня. 2007 г. – Минск: БелМАПО, 2007. – С. 366-369.
3. Беляева Л.М. Основы прогнозирования эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков: автореф. дис. ... д-ра мед.наук. – Ленинград, 1990. – 36 с.
4. Беляева Л.М., Хрусталева Е.К. Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков. 2-е изд. – Минск: Выш. шк., 2003. – 364 с.
5. Боровиков В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. – 2003. – 160 с.
6. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // РМЖ. – 2001. – №2 (9). – С. 56-60.
7. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. – М.: Медпрактика, 2002. – 128 с.
8. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. 2-е изд. – Мн.: Беларусь, 2002. – Т.2. – 463 с.
9. Кисляк О.А., Сторожаков Г.И., Петрова Е.В., Малышева Н.В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у подростков с артериальной гипертензией // Педиатрия. – 2003. – №2. – С. 16-20.
10. Князев Ю.А. Возрастные гормонально-метаболические нормативы: Научн.-метод. пособие для педиатров и эндокринологов. – М., 1998. – 38 с.
11. Леонтьева Н.В. Метаболический синдром как педиатрическая проблема // Рос.вестн. перинатологии и педиатрии. – 2008. – №3. – С. 4-16.
12. Матюшко Т.С., Беляева Л.М. Показатели липидного спектра, содержание инсулина и кортизола в сыворотке крови у детей и подростков // Мед.панорама. – 2008. – №3. – С. 39-42.
13. Метод прогнозирования развития ранних форм артериальной гипертензии у детей и подростков: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Республики Беларусь 31.12.2003 № 153-1203 / Л.М. Беляева, С.М. Король, Н.В. Купцевич, Н.В. Дубовик, Т.С. Сороко. – Минск, 2003. – 8 с.
14. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии: Рос.рекомендации ВНОК (2-й пересмотр.) Прил. к журн. «Кардиоваскул. терапев. профилактика». – М., 2004. – 19 с.
15. Ровда Ю.И., Ровда Т.С. Современные аспекты артериальной гипертензии и метаболического синдрома у подростков // Педиатрия. – 2002. – №4. – С. 82-86.

УДК 616.83-001.8-053.31-08

ОСОБЕННОСТИ ОКСИДАТИВНОГО СТАТУСА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ЦНС И СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ ЕГО НАРУШЕНИЙ

*В.В. Бекезин, Л.В. Козлова, Г.Н. Федоров, О.В. Пересецкая*

*Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

В статье представлены результаты изучения динамики изменения процессов свободно-радикального окисления в плазме крови новорожденных с церебральной ишемией с помощью хемилюминесцентного метода. Даны рекомендации по проведению корригирующей терапии при формировании у детей оксидативного статуса в зависимости от возраста ребенка и степени выраженности гипоксии головного мозга.

*Ключевые слова:* окислительный статус, новорожденные, гипоксия, мозг, коррекция

OXIDATIVE STATUS CHARACTERISTICS OF NEWBORNS WITH CNS HYPOXIC INJURIES AND METHODS OF PEROXIDATION PROCESS CORRECTION

*V.V. Bekezin, L.V. Kozlova, G.N. Fedorov, O.V. Peresetskaya*

*Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

The article presents results of free-radicals oxidation processes determination by the chemiluminescence method in blood plasma of newborn infants suffering with cerebral ischemia. Recommendations for therapy performed in different age groups, taking into consideration oxidative status and different stage of brain hypoxia have been designed

*Key words:* oxidative status, newborn infants, hypoxia, brain, correction

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) является физиологическим состоянием и играет важную роль в обновлении клеточных мембран и течении метаболических процессов. В поддержании скорости ПОЛ на определенном уровне, выделяют три ступени регуляции: антикислородную, антирадикальную, антиперекисную [5-7].

Активация ПОЛ происходит при воздействии различных неблагоприятных факторов, в том числе и внутриутробной гипоксии, и приводит к нарушению адаптационных механизмов у новорожденных [1, 2, 9]. Как известно, метаболическая адаптация у здоровых новорожденных в раннем неонатальном периоде проходит последовательно 2 стадии – катаболическую и анаболическую.

В связи с этим представляет практический интерес изучение состояния процессов свободнорадикального окисления (СРО) и антиоксидантной активности (АОА) плазмы у новорожденных с гипоксическими поражениями ЦНС (ГП ЦНС) и обоснование дифференцированного подхода к назначению антиоксидантных препаратов, что и явилось целью нашего исследования.

#### Методика

Проведено исследование СРО и АОА плазмы с помощью хемилюминесцентного метода в динамике неонатального периода у 15 здоровых детей (1-я группа – контрольная) и 60 новорожденных, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию (ХВУГ). Все обследованные новорожденные, перенесшие ХВУГ, были условно разделены на 2 группы: 2-я группа – новорожденные с ГП ЦНС (церебральная ишемия I степени) в виде симптомов возбуждения и/или угнетения до 5-7 суток жизни (n=20); 3-я группа – новорожденные с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (n=20).

Оценку показателей СРО и АОА проводили методом хемилюминесценции в плазме венозной крови на отечественном люминометре фирмы «Диалог» с помощью программы <CL3603>. Для инициации СРО в исследуемом материале (0,1 мл плазмы и 0,2 мл фосфатного буфера pH 7,4), помещенном в темную камеру люминометра, на 5-м цикле вводили одновременно 0,1 мл 3% раствора перекиси водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) и 0,05 мл 12,5 мМ 2-валентного железа, а затем повторно через

30 циклов –  $H_2O_2$  в количестве 0,1 мл [16] с последующей регистрацией хемилюминесценции в течение 25-30 циклов (1 цикл (ц) – 0,1 с).

Регистрацию интенсивности «быстрой вспышки» (ИБВ) инициированной хемилюминесценции (ИХЛ) после 1-й (Н1) и 2-й (Н2) стимуляции осуществляли при температуре  $37^{\circ}C$  в импульсах (имп) с учетом фоновой хемилюминесценции (рис. 1а). Расчет ИБВ (имп) и площади (S) светосуммы (имп/ц) после 1-й стимуляции производился с помощью специальной программы.

Максимальная амплитуда «быстрой вспышки» (Н1) характеризовала только интенсивность СРО (содержание гидроперекисей липидов), а S являлась суммарным показателем, отражающим интенсивность образования свободных радикалов и участие в процессе СРО антиоксидантных систем. ИБВ после 2-й стимуляции (Н2) характеризовала резервные возможности (резистентность) липидов плазмы к перекисному окислению липидов [6, 9, 10]. Повторно исследовали процессы СРО после 5-минутного облучения их плазмы гелий-неоновым лазером (ЛГ-75, длина волны 632,8 нм) (рис. 1б) с последующим выведением коэффициента стимуляции (Кст), равного отношению  $H1^*$  после облучения к Н1 до облучения.

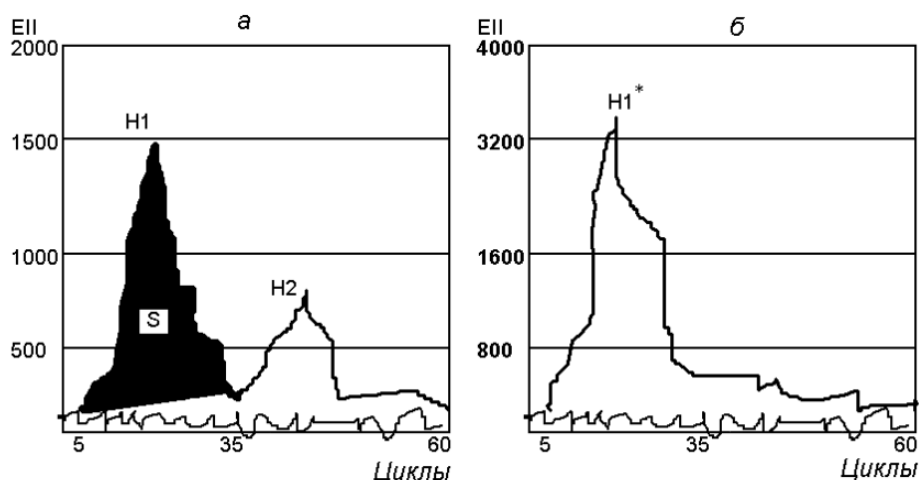


Рис. 1. Пример динамики изменения хемилюминесценции в плазме крови: а) до облучения крови лазером после 1-й и 2-й стимуляции; б) после облучения лазером

Антиоксидантная активность (АОА) плазмы также оценивалась по тушащему эффекту хемилюминесценции липопротеидов желтка [11] следующим образом. В кювету хемилюминесцентной установки, содержащую 0,7 мл фосфатного буфера рН 7,4, добавляли 0,1 мл плазмы и 0,1 мл суспензии липопротеидов яичного желтка. Разведение желтка в дистиллированной воде составляло примерно 1/4. Суспензию готовили непосредственно перед опытом. За контроль брали хемилюминесценцию в кювете, содержащей 0,8 мл фосфатного буфера и 0,1 мл суспензии яичного желтка. Для инициирования процессов СРО вводили в контрольную и опытную кюветы после 2 мин инкубации при  $37^{\circ}C$  0,05 мл 12,5 мМ раствора 2-валентного железа и после достижения ХЛ максимального значения (примерно после 15-й мин) определяли тушащий эффект (%) по формуле:

$$\text{АОА по тушащему эффекту} = \frac{H - H_k}{H_k} \times 100\%,$$

где H-ИХЛ в опытной кювете (имп);

$H_k$ -ИХЛ в контрольной кювете (имп)

Для регистрации структурно-функциональных изменений ЦНС у новорожденных проводили чрезрничковую секторальную эхоэнцефалографию (нейросонографию) и доплерографию сосудов головного мозга на аппарате SIM 5000 plus (Италия) с помощью датчика 5 МГц. УЗИ головного мозга осуществляли по унифицированной методике [4], приводимой К.В. Ватолиным (1995). Степень выраженности пери- и интравентрикулярных кровоизлияний (ПИВК) мы оценивали по классификации М. Dittrich et al. (1986) и L. Papile et al. (1978) [20, 21].

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью непараметрических и параметрических критериев.

## Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из табл. 1, у здоровых новорожденных в 1-е сутки жизни АОА плазмы была больше ( $p < 0,05$ ), чем у детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (3 группа) и меньше ( $p < 0,05$ ), чем у новорожденных с церебральной ишемией I степени (2 группа).

Таблица 1. Состояние АОА плазмы по ее тушащему эффекту у обследуемых новорожденных в 1-е сутки жизни

Группы новорожденных	1 группа, n=16	2 группа, n=10	3 группа, n=13
Коэффициент тушения, (%)	6,581±0,267	8,398±0,516*	5,128±0,593*

\* – достоверность различия ( $p < 0,05$ ) между параметрами детей контрольной группы и детей 2-й и 3-й групп

При проведении корреляционного анализа ( $n=20$ ) между АОА плазмы и коэффициентом стимуляции (Кст), представляющим собой отношение интенсивности быстрой вспышки (ИБВ) плазмы после облучения лазером (Н1) к Н1 инициированной хемилюминесценции (ИХЛ) плазмы до ее облучения (in vitro), мы выявили достоверную отрицательную обратную зависимость средней силы между этими величинами ( $r = -0,65$ ;  $p < 0,05$ ). В дальнейшем для оценки АОА плазмы использовали коэффициент стимуляции, увеличение которого свидетельствовало о снижении, а уменьшение – о повышении АОА плазмы.

У новорожденных контрольной группы на 3-и сутки жизни отмечалась тенденция к снижению ИБВ после 1-й стимуляции и достоверное снижение светосуммы ( $p < 0,05$ ) и интенсивности быстрой вспышки ИХЛ плазмы после 2-й стимуляции ( $p < 0,05$ ) по сравнению с соответствующими показателями в 1-е и 7-е суток жизни. В то время как Кст, по которому судили об АОА плазмы, у здоровых новорожденных оставался стабильным на протяжении всего раннего неонатального периода (табл. 2).

Таблица 2. Динамика показателей СРО и АОА плазмы в раннем неонатальном периоде у здоровых новорожденных и новорожденных с НМК

Группы новорожденных	Параметры СРО и АОА			
	Н1, имп	Н2, имп	S, имп/ц	Кст
1 группа, n=15: 1 сутки 3 сутки 7 сутки	1030±35,7	834±63,8	12280±1015,9	1,092±0,026
	951±39,4	665±68,8	8729±569,6	1,150±0,078
	1028±68,2	789±65,2	11902±1243,6	1,168±0,050
2 группа, n=20: 1 сутки 3 сутки 7 сутки	1486±73,1*	1244±109,3*	16166±1192,1*	0,859±0,056*
	1307±47,4*	825±41,7*	14771±771,7*	1,139±0,054
	1019±52,1	804±61,1	11358±968,7	1,139±0,072
3 группа, n=40: 1 сутки 3 сутки 7 сутки	2151±130,3*	1610±86,0*	24005±1350,1*	1,531±0,132*
	1455±92,0*	1013±99,9*	15685±1507,0*	1,662±0,285*
	1782±94,2*	1113±77,2*	19914±1190,4*	1,568±0,120*

\* – достоверность различия ( $p < 0,05$ ) между параметрами детей контрольной группы и детей 2-й и 3-й групп

Низкие значения Н2 и S на 3-и сутки жизни свидетельствовали, прежде всего, о снижении интенсивности процессов СРО у здоровых новорожденных, что можно связать с низкой активностью процессов метаболизма в этот период (соответствует срокам катаболической стадии метаболической адаптации у новорожденных) и со снижением влияния фактора относительной гипероксии, стимулирующего ПОЛ преимущественно в 1-е сутки жизни [3]. Увеличение Н2 ( $p < 0,05$ ) и S ( $p < 0,05$ ) на 7-е сутки жизни у новорожденных контрольной группы при некоторой



тенденции к повышению  $H_1$  свидетельствовало, очевидно, о нарастании интенсивности метаболических процессов (соответствует анаболической стадии адаптации) у детей. Повышение уровня ПОЛ, наиболее выраженное в сыворотке после 5-х суток жизни у здоровых новорожденных, отмечалось и в исследованиях А.В. Петренко (1986) и Т.А. Павловой с соавторами (1990) [12, 13].

У новорожденных 2-й группы в 1-3-и сутки жизни отмечалось достоверное повышение интенсивности процессов СРО, на что указывали высокие значения  $H_1$  ( $p < 0,05$ ) и  $S$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению с новорожденными контрольной группы (табл. 2). Меньшее увеличение светосуммы ИХЛ в 1-е сутки жизни по сравнению с  $H_1$  в этот период у новорожденных с церебральной ишемией I степени свидетельствовало, очевидно, об относительно высокой АОА плазмы, что подтверждал и достоверно ( $p < 0,05$ ) более низкий по сравнению со здоровыми новорожденными коэффициент стимуляции (табл. 2). Выявленное усиление АОА плазмы в 1-е сутки жизни расценено нами как компенсаторно-адаптационная реакция, направленная на защиту от повреждающего действия перекисей и свободных радикалов.

У новорожденных 2-й группы, как представлено на таблице 2, уже к концу раннего неонатального периода (7-е сутки) наблюдалось достоверное снижение интенсивности процессов СРО ( $H_1$ :  $p < 0,05$ ;  $S$ :  $p < 0,05$ ;  $H_2$ :  $p < 0,05$ ), о чем свидетельствовало отсутствие различий в показателях  $H_1$ ,  $S$  и  $H_2$  в этот период с соответствующими показателями новорожденных контрольной группы. Коэффициент стимуляции у детей с церебральной ишемией I степени, несмотря на повышение в динамике на 3-7-е сутки жизни ( $p < 0,05$ ), достоверно не отличался от такового у новорожденных контрольной группы в этот период.

Таким образом, выявленная динамика коэффициента стимуляции в раннем неонатальном периоде у новорожденных 1-й и 2-й групп, позволила заключить, что АОА плазмы является более стабильным показателем, чем величины ИХЛ, характеризующие преимущественно интенсивность процессов СРО ( $H_1$ ,  $H_2$ ). Наше заключение согласуется с мнением Т.А. Павловой с соавторами (1990), считающими, что состояние АОА плазмы едино в условиях физиологической нормы, как для взрослых, так и для детей.

У новорожденных 3-й группы динамика показателей интенсивности процессов СРО носила характер, аналогичный таковому у здоровых новорожденных, т.е. на 3-и сутки жизни отмечалось достоверное снижение  $H_1$ ,  $S$  и  $H_2$  по сравнению с 1-ми и 7-ми сутками жизни. Отмеченное было связано, очевидно, со снижением интенсивности метаболических процессов на 3-и сутки жизни. Следует подчеркнуть, что в этот период  $H_1$  в 1,5 раза,  $S$  в 1,8 раза,  $H_2$  в 1,5 раза были выше соответствующих показателей у новорожденных контрольной группы (рис. 2).

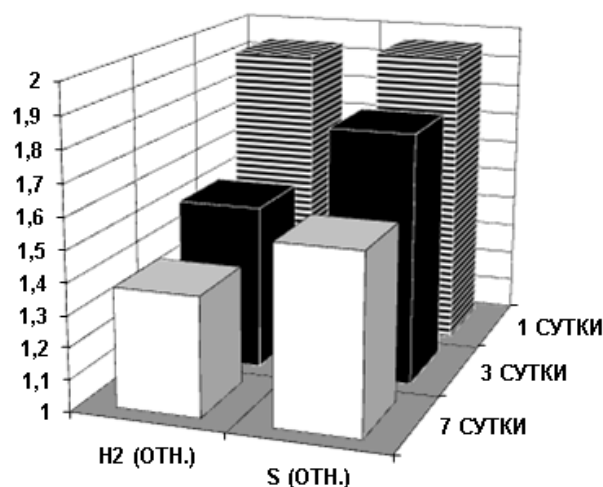


Рис. 2. Динамика относительных величин ИХЛ плазмы у детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом в раннем неонатальном периоде

Максимальная выраженность интенсивности процессов СРО по данным ИХЛ плазмы у новорожденных 3-й группы приходилась на 1-е сутки жизни. Так показатели  $H_1$ ,  $S$  и  $H_2$  в 2,1, в 2,0 и в 1,9 раза соответственно были выше аналогичных показателей новорожденных контрольной группы в этот период. Однако, необходимо отметить, что к концу раннего неонатального периода у новорожденных 3-й группы происходило все же снижение величин, выраженных в виде отношения  $S$  и  $H_2$  к соответствующим параметрам у здоровых новорожденных в этот период, т. е.

отмечалась тенденция к снижению относительных показателей, характеризующих интенсивность процессов СРО (H2 (отн.); S (отн.)), к 7-м суткам жизни (рис. 2).

Коэффициент стимуляции у новорожденных с ГП ЦНС в виде гипертензионно-гидроцефального синдрома был стабильно высоким на протяжении всего раннего неонатального периода, превышая соответствующий показатель у здоровых детей в 1,3-1,4 раза. Это указывало на сниженную антиокислительную активность плазмы у детей 3-й группы. Полученные результаты о состоянии процессов СРО и АОА плазмы у новорожденных с гипертензионно-гидроцефальным синдромом свидетельствовали о полном срыве компенсаторно-приспособительных механизмов и неудовлетворительной метаболической адаптации.

У новорожденных 2-й и 3-й групп в 1-е и 7-е сутки жизни имелись достоверные различия по всем трем показателям (H1:  $p < 0,05$ ; S:  $p < 0,05$  и H2:  $p < 0,05$ ) ИХЛ плазмы, характеризующих интенсивность процессов СРО (табл. 2). Наряду с этим на 3 сутки жизни (в период сниженной активности метаболических процессов) достоверные различия в этих группах сохранялись лишь по H2 ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о существовании в этот период больших резервов для перекисного окисления липидов у новорожденных 3-й группы. Коэффициент стимуляции у детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом на протяжении всего раннего неонатального периода был существенно выше (в 1,8-1,4 раза), чем у новорожденных с церебральной ишемией I степени (табл. 2).

Таким образом, в процессе исследования отмечено, что интенсивность процессов СРО (H1, S и H2) и состояние АОА плазмы коррелировали с тяжестью перенесенной новорожденными внутриутробной гипоксии и выраженностью клинической симптоматики. Это может быть использовано в диагностике тяжести неврологических нарушений, выборе тактики терапии при них и оценке эффективности проводимого лечения.

Учитывая, что метаболической катастрофе принадлежит ведущее значение в патогенезе гипоксически-ишемической энцефалопатии [8, 14, 17, 18, 19], интересным, по нашему мнению, было проследить у новорожденных с ГП ЦНС состояние процессов СРО и АОА плазмы в зависимости от их нейросонографических данных. Нами была выделена подгруппа детей из новорожденных 3-й группы ( $n=10$ ), у которых по данным нейросонографии изменения со стороны головного мозга отсутствовали. При исследовании процессов СРО и АОА плазмы в этой подгруппе на 7-е сутки жизни нами отмечено достоверное повышение H1 ( $1869 \pm 219,0$  имп;  $p < 0,05$ ), S ( $19246 \pm 2315,6$  имп/ц;  $p < 0,05$ ) и H2 ( $1105 \pm 98,3$  имп;  $p < 0,05$ ), свидетельствующее о высокой интенсивности процессов СРО. Вышеуказанные изменения сопровождались низкой АОА плазмы, определяемой по коэффициенту стимуляции ( $1,495 \pm 0,178$ ;  $p < 0,05$ ). Выявление усиления интенсивности процессов СРО на фоне низкой АОА плазмы при отсутствии структурных изменений ЦНС по данным нейросонографии позволило заключить, что нарушения процессов СРО предшествовали органическим изменениям головного мозга.

Таким образом, различия в состоянии процессов СРО и АОА плазмы в раннем неонатальном периоде у новорожденных с церебральной ишемией I степени и детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом требуют, очевидно, и дифференцированного подхода к назначению им антиоксидантных препаратов.

Учитывая сохраняющиеся к концу раннего неонатального периода у новорожденных 3-й группы высокую интенсивность процессов СРО и низкую АОА плазмы, патогенетически оправданным является применение в терапии у детей этой группы стабилизаторов клеточных мембран и антиоксидантов. В связи с этим новорожденные с гипертензионно-гидроцефальным синдромом в зависимости от получаемой терапии были разделены нами на две подгруппы.

1-ю подгруппу составили новорожденные, получавшие комплексную терапию (стандартную), включающую дегидратационную (диакарб), седативную (люминал, цитралиевая микстура), метаболическую (витамины В1 и В6, пирацетам, витамин С), а позднее и рассасывающую (алоэ).

Во 2-ю подгруппу вошли новорожденные 3-й группы, получавшие дополнительно к стандартной терапии эссенциале (1,5-2,0 мл), назначаемый нами с конца 2-й нед. жизни внутривенно струйно в 10 % растворе глюкозы.

Полученные нами данные (табл. 3) свидетельствовали о том, что у новорожденных 3-й группы к концу неонатального периода (20-25 сутки жизни) на фоне стандартной терапии отмечалось снижение интенсивности процессов СРО. Это проявлялось в виде снижения H1 ( $p < 0,05$ ) в 1,2 раза и S ( $p < 0,05$ ) в 1,3 раза по сравнению с аналогичными показателями 7-х суток жизни. Однако, и светосумма и ИБВ (H1) у новорожденных, получавших лишь одну стандартную терапию (таблица 3), к концу неонатального периода оставались более высокими ( $p < 0,05$ ) по сравнению с соответствующими показателями 7-х суток жизни у здоровых новорожденных (табл. 3).

Таблица 3. Изменение параметров СРО и АОА плазмы у новорожденных с гипертензионно-гидроцефальным синдромом на фоне стандартной терапии и терапии эссенциале

Параметры СРО и АОА	Новорожденные 3-й группы			
	стандартная терапия, n=20		терапия эссенциале, n=20	
	до лечения (7 сутки)	после лечения (20-25 сутки)	до лечения (7 сутки)	после лечения (20-25 сутки)
H1 (имп)	1782±94,2	1453±147,2*	1781±88,6	1206±59,2*
H2 (имп)	1113±77,2	1060±103,2	1094±94,2	791±46,0*
S (имп/ц)	19914±1190,4	15452±1815,9*	18519±1339,4	11918±830,7*
Кст	1,568±0,120	1,466±0,109	1,646±0,093	1,443±0,100

\* – достоверность различия ( $p < 0,05$ ) между параметрами до и после лечения у обследованных детей

В то же время, следует отметить, что достоверного снижения H2 у новорожденных с гипертензионно-гидроцефальным синдромом на фоне стандартной терапии не происходило (табл. 3), т.е. у детей этой подгруппы к концу неонатального периода сохранялись высокие резервные возможности к перекисному окислению липидов. Это могло привести при очередных стрессовых ситуациях (инфекционные заболевания, фоновая патология) к более высокому повышению интенсивности процессов СРО, так как АОА плазмы у них к концу неонатального периода оставалась более низкой (Кст = 1,568±0,120;  $p < 0,05$ ) по сравнению с детьми контрольной группы.

У новорожденных с гипертензионно-гидроцефальным синдромом, получавших дополнительно к стандартной терапии эссенциале, изменения интенсивности процессов СРО и АОА плазмы на 7-е сутки жизни (табл. 3) были аналогичными (без достоверных различий) таковым у новорожденных, получавших лишь одну стандартную терапию. Так, H1 (1781±88,6 имп;  $p < 0,05$ ), S (18529±1339,4 имп/ц;  $p < 0,05$ ), H2 (1094±94,2 имп;  $p < 0,05$ ) и Кст (1,646±0,093;  $p < 0,05$ ) были более высокими, чем соответствующие показатели у здоровых детей.

На фоне терапии эссенциале у новорожденных с гипертензионно-гидроцефальным синдромом к 20-25 суткам жизни отмечалось снижение ( $p < 0,05$ ) всех показателей ИХЛ, характеризующих интенсивность процессов СРО (H1 = 1206±59,2 имп; S = 11918±830,7 имп/ц; H2 = 791±46,0 имп). В то же время коэффициент стимуляции имел лишь некоторую тенденцию к снижению (1,4±0,1), т.е. АОА плазмы на фоне терапии эссенциале оставалась низкой и практически неизменной в динамике.

Следует отметить, что у новорожденных с гипертензионно-гидроцефальным синдромом на фоне терапии эссенциале в первую очередь нормализовались показатели S и H2, которые не отличались от соответствующих параметров у новорожденных контрольной группы на 7-е сутки жизни, а величина H1 оставалась еще более высокой, чем у здоровых новорожденных ( $p < 0,05$ ). Также было отмечено, что у детей, получавших в лечении эссенциале, на 20-25 сутки жизни S ( $p < 0,05$ ), H2 ( $p < 0,025$ ) и H1 были меньше, чем аналогичные параметры у новорожденных с гипертензионно-гидроцефальным синдромом, получавших одну стандартную терапию.

Таким образом, применение эссенциале у новорожденных с ГП ЦНС приводило к достоверному снижению интенсивности процессов СРО, в том числе и резервных возможностей к перекисному окислению липидов (снижение H2), не оказывая существенное влияние на АОА плазмы.

Необходимо обратить внимание на то, что у 6 новорожденных с гипертензионно-гидроцефальным синдромом, получавших лишь одну стандартную терапию, в конце неонатального периода отмечалось снижение показателей ИХЛ плазмы (H1 430 - 830 имп.; S= 1030 - 7190 имп/ц) ниже таковых у здоровых новорожденных на 7-е сутки жизни (таблица 3). При этом высокие значения у этих детей коэффициента стимуляции (1,358-2,571) свидетельствовали о резко сниженной АОА плазмы.

По-видимому, такие низкие показатели интенсивности процессов СРО (H1 и S), являлись не просто патологическими, но и более неблагоприятными, на что указано и в работах Т.А. Тагиевой (1987) и Т.А. Павловой с соавторами (1991) [12, 15]. При УЗИ головного мозга у всех шести новорожденных с низкой интенсивностью СРО были выявлены внутримозговые кровоизлияния (субэпидимальные – 1; ПИВК 2 ст. – 1; односторонние кровоизлияния в сосудистые сплетения – 2; двухсторонние кровоизлияния в сосудистые сплетения – 2). К 3-6-и мес. жизни у 5-и детей с такой формой ИХЛ плазмы исходом внутрижелудочковых кровоизлияний было формирование вентрикуломегалии.

## Заключение

Таким образом, характер изменений параметров СРО и АОА плазмы в неонатальном периоде у детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (3-я группа) свидетельствовал об оксидативном стрессе (усиление процессов СРО на фоне сниженной АОА плазмы), который, очевидно, оказывал неблагоприятное влияние на состояние их метаболической адаптации в целом. Выявленные нарушения оксидативного статуса у детей 3-й группы требуют длительного применения стабилизаторов клеточных мембран и после выписки их из стационара. Динамика параметров СРО и АОА плазмы у новорожденных с церебральной ишемией I степени (2-я группа), проявляющаяся компенсаторным повышением АОА плазмы и менее стойкими нарушениями процессов СРО, нормализующимися к концу раннего неонатального периода, по нашему мнению, не требует обязательной корригирующей терапии после 7-х суток жизни. Исследование в динамике процессов СРО методом ИХЛ у новорожденных детей, перенесших ХВУГ, может быть использовано в диагностике тяжести неврологических нарушений и оценке эффективности проводимого лечения.

### Список литературы

1. Абрамченко В.В. Перинатальная фармакология. – Санкт-Петербург, 1994. – 464 с.
2. Абрамченко В.В. Клинич. перинатология. – Санкт-Петербург, 1996. – 240 с.
3. Айламазян Э.К., Журавлев А.В. Поздний токсикоз беременных: актуальные вопросы патогенеза, клиники и терапии. – Л., 1989. – С. 6-11.
4. Ватолин К.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей. – М.: Видар, 1995. – 117 с.
5. Владимиров Ю.А., Арчков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
6. Владимиров Ю.А., Оленев В.И., Сулова Т.В. Сверхслабое свечение плазмы крови в клинической диагностике. – М., 1974. – С.6-34.
7. Владимиров Ю.А., Фархутдинов Р.Р., Молоденков М.А. Хемилюминесценция сыворотки крови в присутствии солей двухвалентного железа // Вопр. мед.химии. – 1976. – №2. – С.216-223
8. Дауранов И.Г. Состояние энергообмена и защитных функций клеток крови при гипоксии плода и новорожденных: Автореф. дисс. ... д-ра мед.наук. – М., 1985. – 42 с.
9. Евсюкова И.И., Савельева Т.В., Арутюнян А.В. и др. Свободнорадикальное окисление у доношенных новорожденных детей с различной патологией // Педиатрия. – 1996. – №1. – С.13-16.
10. Корниенко И.В., Стасова А.Б., Шепелев А.П., Хусейн З.А. Микрометод измерения перекисной хемилюминесценции плазмы крови // Клинич. лабораторн. диагностика. – 1997. – №4. – С. 41-42.
11. Лопухин Ю.М., Владмитов Ю.А., Молоденков В.А., Клебанов Г.И., Сергиенко В.И., Наумов А.В., Максимов В.А., Шерстнев М.П. Регистрация хемилюминесценции составных частей сыворотки крови в присутствии двухвалентного железа // Бюлл. эксперим. биол. медицины. – 1983. – №2. – С. 61-63.
12. Павлова Т.А., Салманова Л.В., Шалина Р.И. и др. Структурно-функциональные свойства клеточных мембран у детей в период ранней физиологической адаптации // Вопр. охраны материнства и детства. – 1990. – №3. – С. 70-74.
13. Петренко А.В. Показатели ПОЛ у здоровых детей первых 3-х месяцев жизни // Вопр. охраны материнства и детства. – 1986. – №7. – С. 64.
14. Самсыгина Г.А., Бимбасова Т.А., Неижко Л.Ю. и др. Влияние перинатальной гипоксии легкой степени на развитие плода и новорожденного // Педиатрия. – 1995. – №3. – С. 20-23.
15. Тагиева Т.А. Клиническое значение изменений креатинкиназы-В в сыворотке крови и активности ПОЛ у новорожденных детей с перинатальными повреждениями ЦНС: Автореф. дисс. ... канд. мед.наук. – М., 1988. – 24 с.
16. Шаробаро В.И., Титарчук О.В., Емельянов В.В. и др. Прогностическое значение перекисной хемилюминесценции пищеварительного секрета при рецидиве язвенной болезни 12-перстной кишки // Проблемы укрепления здоровья, профилактики и лечения заболеваний: Сб. науч. тр. – Смоленск, 1995. – С. 223.
17. Frewen T.C., Kisson N., Kronick J., Fox M., Lee R. et al. Cerebral blood flow, cross-brain oxygen hypoxic-ischemic injury in newborn infants // J. Pediatr. – 1991. – V.118, N2. – P. 265-271.
18. Medoff-Cooper B., Devivoria-Papodopoulos M., Brooten D. Serial neurobehavioral assessment in preterm infants // Nurs. Res. – 1991. – V.40, N2. – P. 94-97.
19. Volpe J. Intraventricular hemorrhage and brain injury in the premature infant: diagnosis, prognosis and prevention // Clinics in Perinatology. – 1989. – V.16, N2. – P. 387-411.
20. Dittrich M., Dinkel E., Strasburg H.M. Zerebrale Ultraschlediagnostik in Padiatrie und Geburtshilfe. – Berlin, 1986. – 256 s.
21. Papile L.A., Burstein C., Burstein R. et.al. // Pediatrics. – 1978. – V.92, N4. – P.529-534.

УДК 612.653:613.953.1+616-053.31

**ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ ДИЕТОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ**

*Т.И. Легонькова, Е.В. Матвеева, Т.Г. Степина, В.Н. Макарова*

*Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

В статье представлены данные, позволяющие провести сравнительную оценку физического и нервно-психического развития, заболеваемости, иммунологической реактивности, частоты возникновения функциональных расстройств пищеварения и микробиоценоза кишечника у детей 1-го года жизни в зависимости от вида вскармливания. Установлено, что частота встречаемости структурных изменений ЦНС, последующее улучшение эхоструктуры паренхимы головного мозга и таламуса, уменьшение размеров боковых желудочков и наружных ликворных пространств, уменьшение гипоксически-ишемических изменений у детей, находившихся на грудном вскармливании и получавших высокоадаптированную смесь, достоверно ниже по сравнению с детьми, вскармливавшихся стандартной смесью

*Ключевые слова:* дети 1-го года жизни, вскармливание, ЦНС, гипоксия, ишемия

**PRACTICAL ASPECTS OF MODERN DIETETICS IN PEDIATRICS**

*T.I. Legonkova, E.V. Matveyeva, T.G. Stepina, V.N. Makarova*

*Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

In the article the results of complex comparison between physical condition of first-year infants and their neurologic-and-behavioral maturation, morbidity, immune status, occurrence of functional digestion disorders and intestine microbiocenosis in depending of feeding type are discussed in detail. It has been established that occurrence of CNS structural changes, subsequent improvement of both brain parenchyma and thalamus echo-structure, decrease of both lateral ventricles changes and outer liquor spaces, decrease of hypoxic-ischemic changes are really lower in infants received breast milk feeding and the high-adaptive feeding mixture in comparison with infants received the standard mixture.

*Key words:* first-year infants, feeding, CNS, hypoxia, ischemia

Рациональное питание является одним из важнейших условий хорошего здоровья, нормального физического, психомоторного, интеллектуального развития и устойчивости ребенка к действию неблагоприятных внешних факторов [1].

В силу ряда объективных причин социального, экономического и медицинского характера количество женщин, кормящих младенцев грудью уменьшается [2, 3]. Поэтому усилия ученых направлены на создание детских молочных смесей, максимально приближенных по своему составу к женскому молоку. Сегодня полноценность смеси определяется не только энергетической ценностью, сбалансированностью по белкам, жирам, углеводам, но и обеспеченностью витаминами, микроэлементами, минералами, полиненасыщенными жирными кислотами, симбиотиками и т.д.

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка показателей физического и нервно-психического развития, заболеваемости, иммунологической реактивности, частоты возникновения функциональных расстройств пищеварения и микробиоценоза кишечника у детей первого года жизни в зависимости от вида вскармливания.

**Методика**

В исследование включены 166 условно здоровых детей в возрасте одного мес. (I и II группы здоровья). В 1-ю группу вошли 72 ребенка, получавшие грудное вскармливание. Дети 2-й группы (n=53) получали высокоадаптированную смесь, созданную на основе частично гидролизованного сывороточного белка с добавлением пребиотических волокон – IMMUNOFORTIS, ДЦ ПНЖК – арахидоновой (ARA), докозогексаеновой (DHA) кислот и нуклеотидов. В 3-ю группу вошли 41 ребенок, получающий адаптированную стандартную смесь на основе коровьего молока, не содержащую гидролизат белка молочной сыворотки, ДЦ ПНЖК и не обладающую

пребиотическими свойствами (табл. 1). Обследование детей осуществлялось в течение 12 мес. Оценку физического развития (ФР) проводили ежемесячно.

Таблица 1. Характеристика обследованных детей

Пол	Вид вскармливания					
	1 гр. – основная. Естественное вскармливание, (n=72)		Искусственное вскармливание			
			2 гр. Смесь с пребиотиками и ДЦ ПНЖК, (n=53)		3 гр. Стандартная смесь, (n=41)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мальчики	40	55,56	32	60,38	14	34,15
Девочки	32	44,44	21	39,62	27	65,85
Всего	72	43,37	53	31,93	41	24,70

### Результаты исследования и их обсуждение

#### Зависимость физического развития от вида вскармливания (ФР)

Была выявлена зависимость между видом вскармливания и ФР детей (рис. 1, 2). Так, в возрасте 12-ти мес. дети, получавшие высокоадаптированную смесь, достоверно чаще имели высокое и очень высокое физическое развитие по сравнению с младенцами, вскармливаемыми грудным молоком.

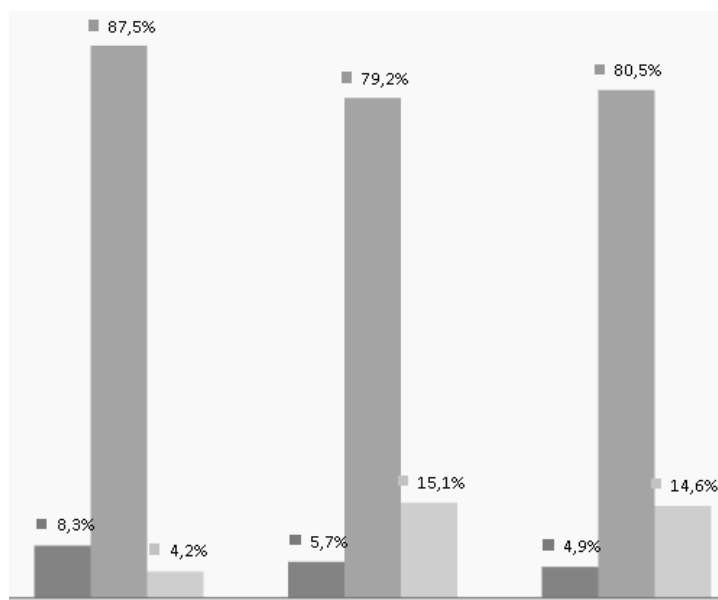


Рис. 1 Распределение перцентильных показателей роста детей в возрасте 1 года при различных видах вскармливания. Столбик 1 – меньше 10 центилей; столбик 2 – 10-90 центилей; столбик 3 – более 90 центилей

Следует отметить, что ускоренные темпы физического развития являются неблагоприятными, так как из-за быстрого роста ребенка происходит снижение минерализации костной ткани.

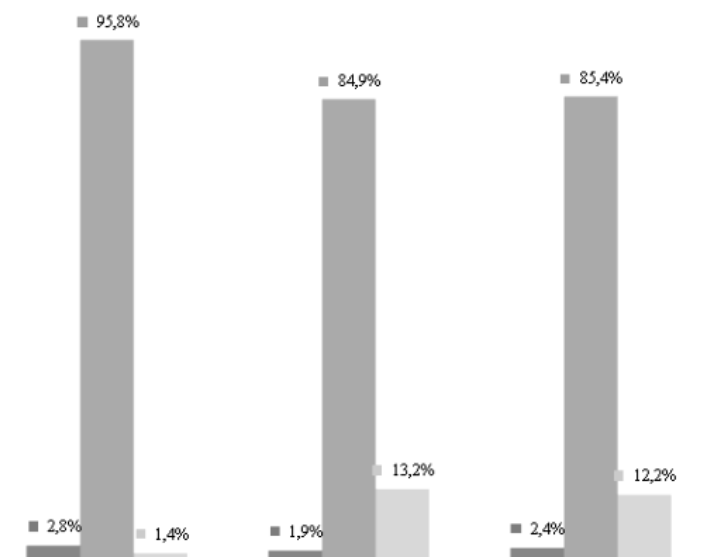


Рис. 2. Распределение перцентильных показателей массы тела по росту у детей в возрасте 1 года при различных видах вскармливания. Столбик 1 – меньше 10 центилей; столбик 2 – 10-90 центилей; столбик 3 – более 90 центилей

В возрасте 1 года гармоничное ФР чаще имело место у младенцев, вскармливаемых грудным молоком, по сравнению с детьми, получавшими высокоадаптированную смесь или стандартную смесь ( $p < 0,05$ ). В этом же возрасте дисгармоничное физическое развитие с превышением 90% центилей чаще имело место у младенцев, находившихся на искусственном вскармливании, по сравнению с младенцами, получавшими грудное молоко ( $p < 0,05$ ).

Более высокий темп прироста массы тела у детей на искусственном вскармливании объясняется более высоким содержанием белка в смеси, чем в грудном молоке (1,4 и 1,15 г/мл соответственно). Высокое потребление белка приводит к увеличению уровня инсулиногенных аминокислот в плазме крови, которые активируют синтез инсулина и инсулиноподобного фактора роста, что стимулирует пролиферацию адипоцитов, увеличение которых, способствует развитию ожирения у детей [4, 5, 6, 7, 8, 9].

Помимо стандартных антропометрических показателей, характеризующих физическое развитие, мы оценивали индекс массы тела (ИМТ). Так, у детей на естественном вскармливании, в возрасте одного года ИМТ был в пределах нормы и составил  $16,8 \pm 1,2$ , что, однако, статистически достоверно ниже, чем у детей на искусственном вскармливании, получавших высокоадаптированную смесь или стандартную смесь (ИМТ –  $17,7 \pm 1,4$ ; ИМТ –  $17,5 \pm 1,3$  соответственно).

### Динамика НПР детей

Оценка НПР проводилась по методике Л.Т. Журбы, О.В. Тимониной [10] в декретированные сроки. На каждом возрастном этапе оценивалось: соотношение сна и бодрствования, коммуникабельность, голосовые реакции, безусловные рефлексы, мышечный тонус, асимметричный шейный тонический рефлекс, цепной симметричный рефлекс, адаптация (сенсорные реакции). Определялось состояние черепных нервов, патологические движения, стигмы дизэмбриогенеза. Количественная оценка НПР (каждого отдельного признака) проводилась по 4-х балльной системе (оптимальное развитие функции – 3 балла, недостаточное развитие – 1-2 балла, отсутствие – 0 баллов). Максимально положительная оценка по шкале возрастного развития соответствовала 30 баллам.

Результаты клинического обследования позволили выделить 3 группы детей по НПР. Оценка 27-30 баллов на одном возрастном этапе оценивалась как вариант нормы (I гр.), при оценке 23-26 баллов детей относили к группе риска (II гр.), при оценке менее 22 баллов – к группе задержки НПР (III гр.).

НПР детей в сравниваемых группах на протяжении первых 5-ти мес. не различалось. В последующем отмечается статистически значимое увеличение числа детей группы риска (II гр. НПР) среди младенцев, находящихся на искусственном вскармливании стандартной смесью. В этой же группе в возрасте 5 и 6 мес. появляются дети с задержкой НПР (III гр.). При сравнении

НПР в группе естественного вскармливания и у детей, получавших высокоадаптированную смесь, статистически значимых различий не выявлено (рис. 3).

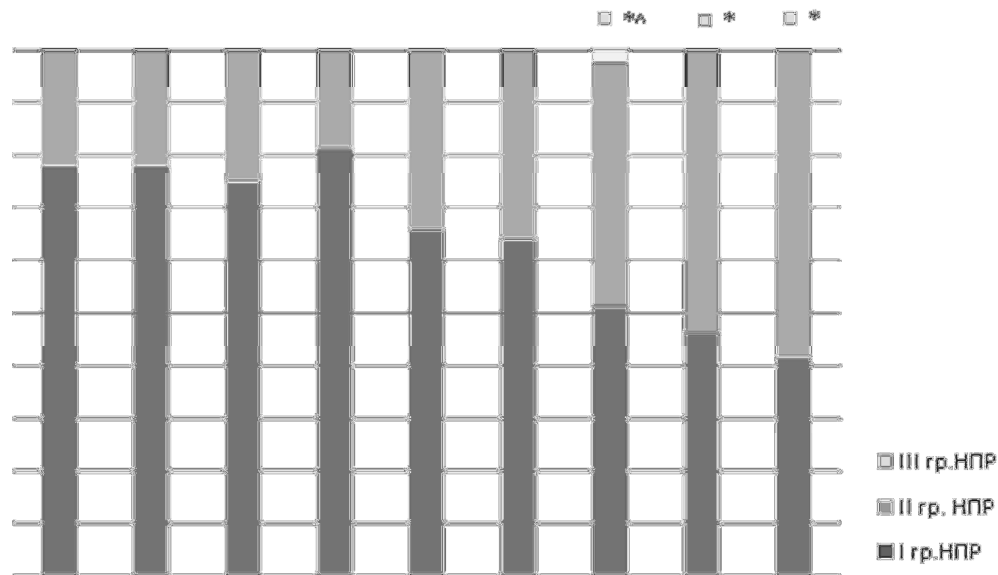


Рис. 3. Распределение детей на 1-м году жизни по группам НПР в зависимости от вида вскармливания. Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с показателем в 1 группе; ^ –  $p < 0,05$  по сравнению с показателем во 2-й группе

У детей, получавших стандартную смесь, отставание отмечалось по таким критериям, как коммуникабельность, голосовые реакции, симметричный шейный тонический рефлекс, сенсомоторное поведение (табл. 2).

Таким образом, НПР детей на грудном вскармливании и искусственном вскармливании высокоадаптированной молочной смесью, содержащей ДЦПНЖК в концентрации и соотношении максимально приближенному к грудному молоку, не отличается. Комплексное влияние полноценной адаптированной смеси на рост и развитие нервной системы обеспечивается за счет таурина, холина, эссенциальных для ЦНС микронутриентов (железа, цинка, йода), ДЦПНЖК, нуклеотидов [11].

Таблица 2. Нервно-психическое развитие детей в возрасте 1 года

ГРУППЫ ДЕТЕЙ									p
1 гр.			2 гр.			3 гр.			
3 балла	2 балла	1 балл	3 балла	2 балла	1 балл	3 балла	2 балла	1 балл	
Коммуникабельность									
75,0	25,0	0	64,2	35,8	0	41,5	58,5	0	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Голосовые реакции									
75,0	25,0	0	58,5	41,5	0	39,0	56,1	4,9	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} > 0,05$
Цепной симметричный рефлекс									
73,6	26,4	0	60,4	39,6	0	29,3	65,9	4,9	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$
Сенсомоторное поведение									
73,6	26,4	0	62,3	37,7	0	36,6	58,5	4,9	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$

Примечание: \* – % от всех детей этой группы



Оценка резистентности организма определялась количеством острых респираторных заболеваний у ребенка на протяжении одного года жизни. За период наблюдения в структуре инфекционной заболеваемости доминировали болезни органов дыхания, среди которых наиболее распространенными были острые респираторные инфекции (рис. 4).

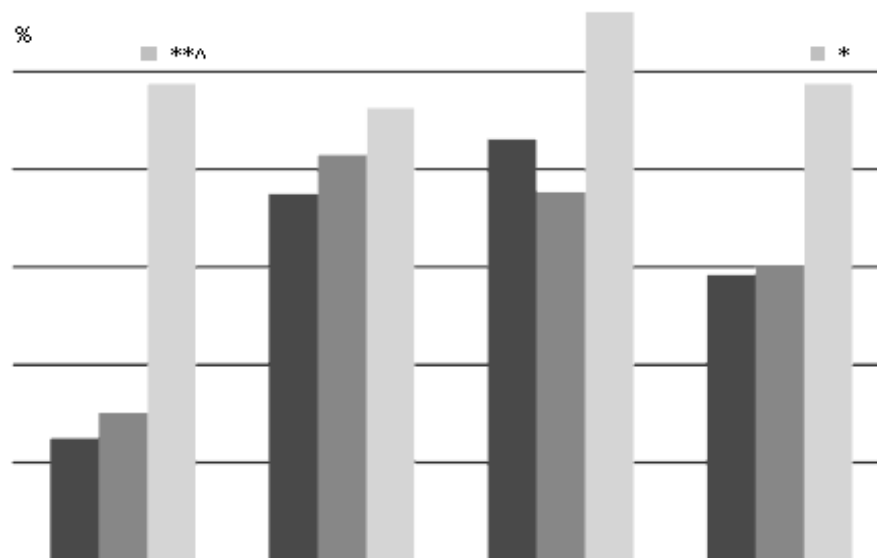


Рис. 4. Частота развития ОРИ у исследуемых детей. Столбик 1 – естественное вскармливание; столбик 2 – смесь с пребиотиками и ДЦПНЖК; столбик 3 – стандартная смесь.  
Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с показателем в 1 группе; ^ –  $p < 0,001$  по сравнению с показателем во 2 группе

У детей, получавших стандартную смесь, ОРИ в возрасте 1-3 мес. и 10-12 мес. отмечались чаще, чем у детей, находившихся на естественном вскармливании. Значимых различий между группами детей, получавшими грудное молоко и высокоадаптированную смесь, не выявлено.

Данный эффект можно объяснить комплексным воздействием, в том числе и олигосахаридов (ОС), содержащихся в грудном молоке и в высокоадаптированной смеси, и имеющих структурное сходство с рецепторами клеток слизистых оболочек. Эта особенность строения позволяет ОС связывать патогенные бактерии, вирусы, их токсины, и выводить из организма, защищая, таким образом, ребенка от развития инфекционных заболеваний [13, 14].

В свою очередь, нормальная кишечная микрофлора способствует увеличению количества пейровых бляшек в просвете кишечника, увеличению В-лимфоцитов, продуцирующих секреторный IgA, который обладает способностью предотвращать адгезию и пенетрацию патогенов.

Среди аллергической патологии, у обследованных детей преобладал атопический дерматит (АД). АД диагностирован у 22,2% детей 1-й группы, 28,3% – 2-й группы и 68,3% – 3-й группы (рис.5).

Снижение частоты аллергических реакций можно объяснить пребиотическим действием грудного молока и высокоадаптированной смеси, т.к. пребиотики являются субстратом для нормальной кишечной микрофлоры. Бифидобактерии и лактобактерии переключают поляризацию Th-клеток из направления Th2 в направление Th1, повышают продукцию IL10 и снижают продукцию IL12, уменьшают проницаемость эпителия кишечника, тем самым предотвращают развитие пищевой аллергии [12].

Так как сроки прорезывания молочных зубов служит косвенным показателем физического развития ребенка, нами изучались особенности временных зубов у детей первого года жизни в зависимости от вида вскармливания. Установлено, что наиболее ранние сроки появления временных зубов характерны для детей, находившихся на естественном вскармливании, более позднее прорезывание отмечается у детей, получавших смеси. Причем чем меньше степень адаптации смеси, тем значительная задержка прорезывания первых зубов (табл. 3).

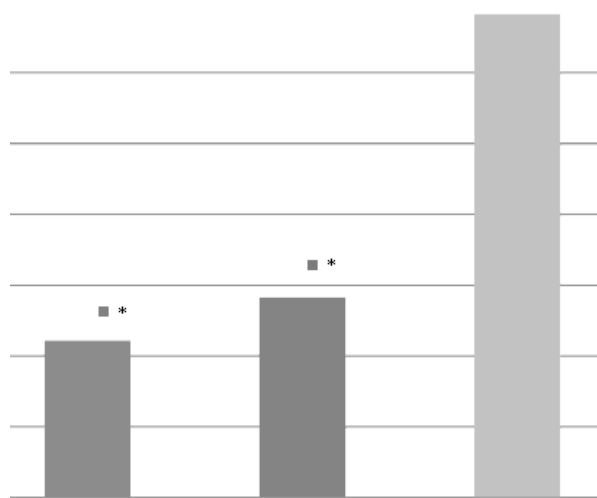


Рис. 5. Частота развития атопического дерматита у исследуемых детей.  
Примечание: \*  $p < 0,001$  по сравнению с 3-й группой

Таблица 3. Сроки появления молочных зубов у исследуемых детей

Группы детей	Возраст появления первых зубов	p
Естественное вскармливание (1 гр.)	6,6±1,1	$p_{1-2} < 0,05$
Смесь с пребиотиками и ДЦПНЖК (2 гр.)	7,1±1,5	$p_{1-3} < 0,001$
Стандартная смесь (3 гр.)	7,9±1,8	$p_{2-3} < 0,05$

Данное явление можно объяснить тем, что грудное молоко и высокоадаптированная смесь отличаются от стандартной смеси оптимальным соотношением кальция и фосфора (2/1), что обеспечивает хорошее усвоение этих эссенциальных микроэлементов. Кроме того дети, находящиеся на естественном вскармливании реже болеют, что оказывает благоприятное влияние на развитие ребенка. Также во время кормления грудью, чтобы высосать молоко, младенцам приходится производить более энергичные сосательные движения, что способствует развитию мышц, челюстных костей и прорезыванию зубов. При искусственном вскармливании молоко легко поступает из соски в рот младенца, что приводит к слабому развитию мышц и задержке прорезывания зубов.

В возрасте одного года у младенцев, вскармливаемых высокоадаптированной смесью или грудным молоком, отмечалось достоверно большее количество молочных зубов, по сравнению с детьми, получавшими стандартную смесь (табл. 4).

Таблица 4. Среднее количество зубов у исследуемых детей

Группы детей	Возраст появления первых зубов	p
Естественное вскармливание (1 гр.)	6,6±1,1	$p_{1-2} > 0,05$
Смесь с пребиотиками и ДЦПНЖК (2 гр.)	7,1±1,5	$p_{1-3} < 0,01$
Стандартная смесь (3 гр.)	7,9±1,8	$p_{2-3} < 0,01$

У обследованных детей были проведены клинические анализы крови, мочи, копрологическое исследование, анализ кала на дисбактериоз до начала приема продукта и в динамике. Клинический анализ крови был сделан на 1 и 3 мес. жизни. Средние значения гемоглобина и эритроцитов представлены в табл. 5.

Установлено, что при первом исследовании в группе детей находившихся на естественном вскармливании, среднее содержание гемоглобина достоверно выше, чем в группе детей получавших стандартную смесь или смесь с пребиотиками и ДЦПНЖК. При повторном исследовании в возрасте 3 мес. среднее содержание гемоглобина достоверно выше среди детей, вскармливаемых грудным молоком или высокоадаптированной смесью, по сравнению с младенцами, получавшими стандартную смесь.

Таблица 5. Показатели красной крови у обследованных детей

Группы детей	Эритроциты (*10 <sup>12</sup> /л)		Гемоглобин (г/л)	
	1 исследов.	2 исследов.	1 исследов.	2 исследов.
1 гр.	4,15±0,5	4,42±0,5	131,2±16,6	124,6±9,5
2 гр.	4,15±0,3	4,43±0,4	124,2±12,1	123,9±11,4
3 гр.	4,04±0,4	4,18±0,3	120,9±11,1	117,5±10,2
Достоверность различий	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> <0,001	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> >0,05	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,001

В ходе наблюдения установлено, что подавляющее число обследованных детей исходно имели признаки функциональных расстройств пищеварительной системы в виде кишечных колик, метеоризма, срыгивания, запоров, патологических примесей в стуле (табл. 6).

Таблица 6. Динамика клинических симптомов ФРП у детей при различных видах вскармливания

Возраст	1 гр.	2 гр.	3 гр.	Достоверность различий		
	Абс. число (%)	Абс. число (%)	Абс. число (%)			
Кишечные колики						
1 мес.	53 (73,6%)	41 (77,4%)	30 (73,2%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> >0,05	p <sub>2-3</sub> >0,05
2 мес.	15 (20,8%)	11 (20,8%)	24 (58,5%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> <0,01	p <sub>2-3</sub> <0,01
3 мес.	7 (9,7%)	5 (9,4%)	10 (24,4%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> <0,05	p <sub>2-3</sub> <0,05
4 мес.	2 (7,4%)	2 (3,8%)	3 (7,3%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> >0,05	p <sub>2-3</sub> >0,05
5 мес.	1 (1,4%)	1 (1,9%)	2 (4,9%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> >0,05	p <sub>2-3</sub> >0,05
6 мес.	1 (1,4%)	1 (1,9%)	2 (4,9%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> >0,05	p <sub>2-3</sub> >0,05
Метеоризм						
1 мес.	53 (73,6%)	39 (73,6%)	29 (70,7%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> >0,05	p <sub>2-3</sub> >0,05
2 мес.	9 (12,5%)	4 (7,5%)	14 (34,1%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> <0,05	p <sub>2-3</sub> <0,05
3 мес.	7 (9,7%)	4 (7,5%)	10 (24,4%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> <0,05	p <sub>2-3</sub> <0,05
4 мес.	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> >0,05	p <sub>2-3</sub> >0,05
5 мес.	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> >0,05	p <sub>2-3</sub> >0,05
6 мес.	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> >0,05	p <sub>2-3</sub> >0,05
Срыгивания						
1 мес.	22 (30,6%)	17 (32,1%)	14 (34,1%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> >0,05	p <sub>2-3</sub> >0,05
2 мес.	9 (12,5%)	3 (5,7%)	14 (34,1%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> <0,05	p <sub>2-3</sub> <0,01
3 мес.	4 (5,6%)	6 (11,3%)	4 (9,8%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> >0,05	p <sub>2-3</sub> >0,05
4 мес.	1 (1,4%)	1 (1,9%)	2 (4,9%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> >0,05	p <sub>2-3</sub> >0,05
5 мес.	0 (0%)	1 (1,9%)	0 (0%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> >0,05	p <sub>2-3</sub> >0,05
6 мес.	0 (0%)	1 (1,9%)	0 (0%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> >0,05	p <sub>2-3</sub> >0,05
Запоры						
1 мес.	5 (6,9%)	6 (11,3%)	5 (12,2%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> >0,05	p <sub>2-3</sub> >0,05
2 мес.	1 (1,4%)	1 (1,9%)	4 (9,8%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> <0,05	p <sub>2-3</sub> >0,05
3 мес.	1 (1,4%)	0 (0%)	4 (9,8%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> <0,05	p <sub>2-3</sub> <0,05
4 мес.	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,4%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> >0,05	p <sub>2-3</sub> >0,05
5 мес.	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> >0,05	p <sub>2-3</sub> >0,05
6 мес.	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> >0,05	p <sub>2-3</sub> >0,05
Патологические примеси слизи и зелени в стуле						
1 мес.	32 (44,4%)	29 (54,7%)	20 (48,8%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> >0,05	p <sub>2-3</sub> >0,05
2 мес.	13 (18,1%)	9 (17%)	17 (41,5%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> <0,05	p <sub>2-3</sub> <0,05
3 мес.	4 (5,6%)	3 (5,7%)	6 (14,6%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> >0,05	p <sub>2-3</sub> >0,05
4 мес.	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> >0,05	p <sub>2-3</sub> >0,05
5 мес.	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> >0,05	p <sub>2-3</sub> >0,05
6 мес.	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p <sub>1-2</sub> >0,05	p <sub>1-3</sub> >0,05	p <sub>2-3</sub> >0,05

В возрасте 1 мес. частота возникновения функциональных расстройств пищеварения (колик, метеоризма, срыгивания, запоров, патологических примесей слизи и зелени в стуле) в наблюдаемых группах детей статистически достоверно не отличалась (p>0,05).

Начиная со 2-го мес., у детей, получавших грудное молоко (1 гр.) или высокоадаптированную смесь (2 гр.), срыгивания отмечались достоверно реже, по сравнению с детьми, которые вскармливались стандартной смесью (3 гр.). Положительное влияние используемой смеси на моторику верхних отделов пищеварительного тракта обусловлено содержанием прежелатинизированного крахмала, который образует сгусток в желудке ребенка, что уменьшает срыгивания [15].

В возрасте 2 и 3-х мес. кишечные колики, метеоризм, запоры, патологические примеси в стуле достоверно чаще встречались у детей, вскармливаемых стандартной смесью (3 гр.), по сравнению с детьми, находившимися на естественном вскармливании (1 гр.) или получавшими высокоадаптированную смесь.

Уменьшение частоты колик, метеоризма, запоров в 1 и 2 группах наблюдаемых детей можно объяснить пребиотическими свойствами высокоадаптированной смеси и грудного молока. Входящие в состав смеси пребиотики Immunofortis, представленные фруктоолигосахаридами (10%) и галактоолигосахаридами (90%), максимально приближенными по составу к пребиотикам грудного молока. Такая комбинация позволяет воспроизвести бифидогенный эффект грудного молока и модулирование иммунного ответа [16, 17].

Пребиотики избирательно стимулируют рост бифидо- и лактобактерий в кишечнике, оказывают благоприятное действие в качестве пищевых волокон: увеличивают объем каловых масс, обеспечивают их эластичность, размягчают стул, стимулируют перистальтику и облегчают запоры. Пребиотики, содержащиеся в высокоадаптированной смеси и в грудном молоке, являются субстратом для развития нормальной кишечной микрофлоры [18].

Количественное преобладание полезных микроорганизмов положительно влияет на микробиоценоз кишечника. Представители нормальной кишечной микрофлоры метаболизируют олигосахариды (ОС) с образованием короткоцепочечных жирных кислот, которые также стимулируют кишечную перистальтику [19]. ОС удерживают в просвете кишечника жидкость, способствуют селективной стимуляции роста бифидо- и лактобактерий, что способствует нормализации стула [20].

#### Оценка состояния микрофлоры кишечника

Анализ динамики микробного пейзажа у детей на фоне вскармливания грудным молоком в течение 4-х мес. наблюдения (в 1 мес. – исходно в начале исследования и в 5-ти мес. возрасте) выявил следующие изменения (рис. 6).

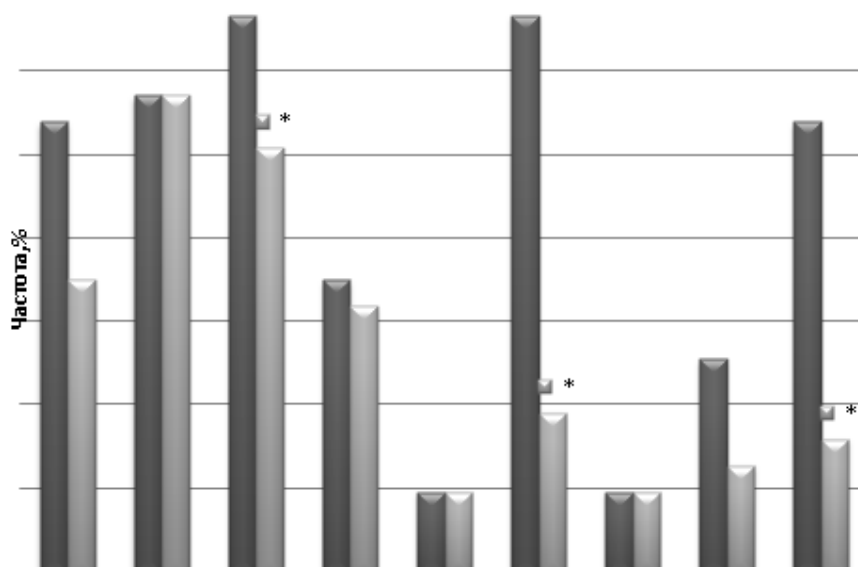


Рис. 6. Динамика состояния кишечной микробиоты у детей в течение 4 мес. наблюдения на фоне грудного вскармливания. Столбик 1 – возраст 1 мес.; столбик 2 – возраст 5 мес.

Примечание: а – E. coli со сниженной ферментной активностью; б – гемолитическая E. Coli; в – Staph. aureus; г – enterococcus; д – proteusmirabilis; е – Kl. pneumoniae; ж – CitrobacterFreundii; з – Enterobacteragglomeratis; и – грибы рода Candida. \* – различия между 1 и 2-м исследованиями статистически достоверны

Установлено, что в группе детей получающих грудное молоко, отмечалась положительная динамика в составе кишечной микрофлоры в виде уменьшения частоты выявления факультативно-анаэробных бактерий и условно-патогенной флоры: *Staph.aureus*, *Kl. pneumonia*, бактерий рода *Candida*. Достоверных изменений в качественном и количественном составе других представителей кишечной микробиотты выявлено не было.

Установлено, что в группе детей получавших смесь с пребиотиками и ДЦПНЖК, также как у детей, вскармливаемых грудным молоком, отмечалась положительная динамика в составе кишечной микрофлоры в виде уменьшения частоты выявления бактерий рода *Staphulococcus* (*Staph. aureus*), *kl. pneumoniae* (рис. 7).

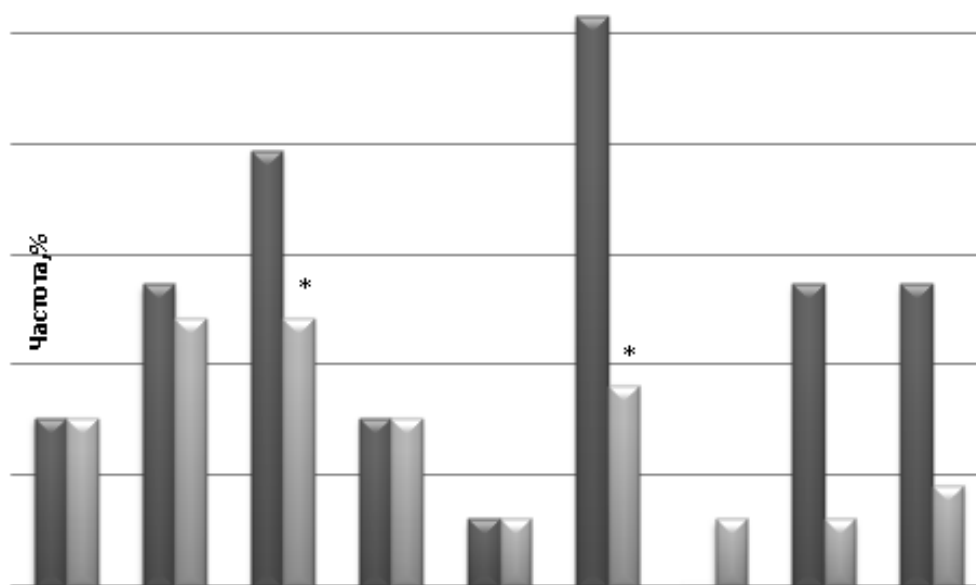


Рис. 7. Динамика состояния кишечной микробиотты у детей в течение 4 мес. наблюдения при искусственном вскармливании смесью с пребиотиками и ДЦПНЖК. Столбик 1 – возраст 1 мес.; столбик 2 – возраст 5 мес.

Примечание: а – *E. coli* со сниженной ферментной активностью; б – гемолитическая *E. Coli*. в – *Staph. aureus*; г – *enterococcus*; д – *proteusmirabilis*; е – *Kl. pneumoniae*; ж – *CitrobacterFreundii*; з – *Enterobacteragglomeratis*; и – грибы рода *Candida*. \* – различия между 1-м и 2-м исследованиями статистически достоверны

В отличие от детей, находящихся на естественном вскармливании (1 гр.) или на искусственном питании высокоадаптированной смесью (2 гр.), у младенцев, получающих стандартную смесь (3 гр.), не содержащую гидролизат белка молочной сыворотки и не обладающую пребиотическими свойствами, положительная динамика в составе кишечной микрофлоры отсутствовала. Кроме того, отмечалось статистически достоверное увеличение частоты выявления *Staph. aureus* и *proteusmirabilis* (рис. 8).

Состояние местного иммунитета и защита слизистых оболочек от инфекций оценивалось по динамике секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в слюне. Показатели иммуноглобулина определялись как исходно, так и спустя 3 мес. (рис. 9).

Средние значения sIgA находились в пределах нормы (от 57 до 260 мкг/мл). Более высокий уровень sIgA отмечался у детей на естественном вскармливании и в группе младенцев, получающих смесь с пребиотиками и ДЦПНЖК, максимально приближенную к грудному молоку. При повторном исследовании отмечалось снижение sIgA во всех 3-х группах детей, т. к. в период введения прикорма происходит снижение уровня бифидобактерий, которые способствуют продукции sIgA. У младенцев, вскармливаемых грудным молоком (1 гр.) или высокоадаптированной смесью (2 гр.), уровень sIgA находился в пределах нормы и составил  $69,1 \pm 5,6$  и  $68,4 \pm 6,6$  мкг/мл соответственно. У детей, получавших стандартную смесь (3 гр.), данный показатель был достоверно ниже по сравнению с показателями 1-й и 2-й групп ( $p < 0,05$ ) и составил  $44,4 \pm 7,0$  мкг/мл (при норме от 57 до 260 мкг/мл).

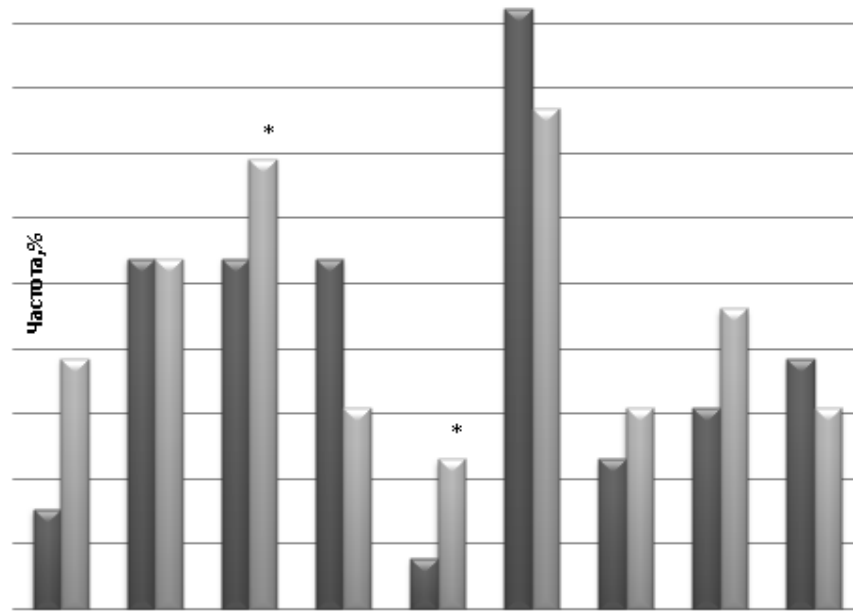


Рис. 8. Динамика состояния кишечной микробиотты у детей в течение 4 мес. наблюдения на фоне вскармливания стандартной смесью. Столбик 1 – возраст 1 мес.; столбик 2 – возраст 5 мес. Примечание: а – E. coli со сниженной ферментной активностью; б – гемолитическая E. Coli. в – Staph. aureus; г – enterococcus; д – proteusmirabilis; е – Kl. pneumoniae; ж – CitrobacterFreundii; з – Enterobacteragglomeratis; и – грибы рода Candida. \* – различия между 1-м и 2-м исследованиями статистически достоверны

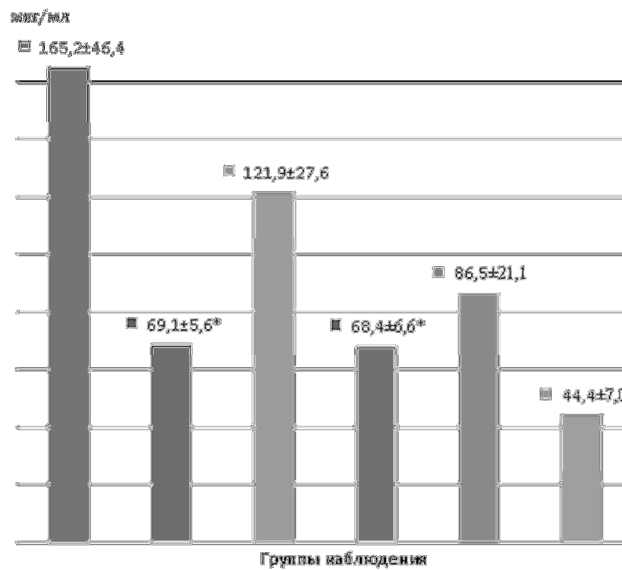


Рис. 9. Динамика секреторного IgA в слюне обследованных детей. Примечание: А – исходное обследование; Б – контрольное обследование; \* –  $p < 0,05$  по сравнению с показателем в 3-й группе

*Нами проведено сравнение кристаллографических особенностей морфологической картины слезной жидкости, позволяющей визуализировать молекулярный (биохимический) уровень организации биологических систем выделенных групп детей.*



Рис. 10. Фация слезной жидкости при естественном вскармливании

В 1 и 2-й группах детей, находившихся на естественном вскармливании (рис. 10) или получавших высокоадаптированную смесь (рис. 11), отмечали симметричное расположение радиальных трещин, изотропность всех фаций, т.е., фации не имели включений структур типа «липид-белок», «липид-вода», что свидетельствует о благоприятном влиянии грудного молока и максимально приближенной к нему смеси на обменные процессы в организме.



Рис. 11. Фация слезной жидкости при использовании смеси с пребиотиками и ДЦПНЖК

У детей, находящихся на стандартной смеси (3 гр.), в центральной зоне имеются чужеродные включения, гребешковые структуры, радиальный ритм потерян, трещины расположены беспорядочно, конкреции мономорфные или полиморфные, распределены асимметрично, что свидетельствует о высоком напряжении функциональных систем и защитных механизмов организма ребенка (рис. 12).

Таким образом, метод клиновидной дегидратации слезной жидкости позволяет визуализировать тонкий молекулярный (биохимический) уровень организации биологических систем и может быть использован в качестве экспресс-метода дифференциальной диагностики уровня белка и клеточного осадка в организме ребенка, а также контроля эффективности питания.

В комплексном обследовании детей проводилась нейросонография для анализа в динамике эхоструктурных изменений паренхимы головного мозга, ликворопроводящей системы, с исключением органической патологии и геморрагических поражений. Ультразвуковое исследование головного мозга проведено 2-кратно в возрасте 2-х и 5-ти мес. жизни.

На фоне динамических наблюдений в течение 3 мес. выявлены достоверные улучшения в эхоструктуре паренхимы головного мозга и тимуса у детей, находившихся на грудном вскармливании и получавших высокоадаптированную смесь (табл. 7).

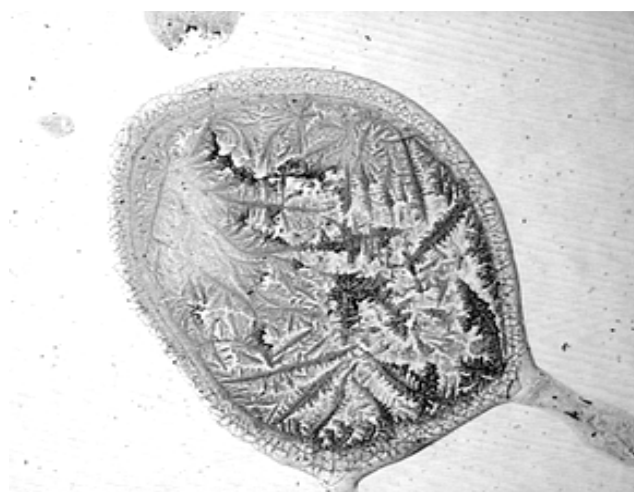


Рис. 12. Фация слезной жидкости на стандартной смеси

Таблица 7. Частота встречаемости структурных изменений ЦНС у детей (по данным нейросонграфии)

	1-е исследование		2-е исследование		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Грудное молоко (1 гр.), n=63					
Диффузные изменения паренхимы головного мозга и таламусов	19	30,2	0	0	$p_{1-2}<0,05$
Увеличение размеров боковых желудочков и наружных ликворных пространств	9	14,3	9	14,2	$p_{1-2}>0,05$
Смесь с пребиотиками и ДЦПНЖК (2 гр.), n=34					
Диффузные изменения паренхимы головного мозга и таламусов	3	8,8	1	2,9	$p_{1-2}>0,05$
Увеличение размеров боковых желудочков и наружных ликворных пространств	10	29,4	12	35,5	$p_{1-2}>0,05$
Стандартная смесь (3 гр.), n=30					
Диффузные изменения паренхимы головного мозга и таламусов	6	20	6	20	$p_{1-2}>0,05$
Увеличение размеров боковых желудочков и наружных ликворных пространств	11	36,7	12	40	$p_{1-2}>0,05$

Так, в начале исследования в 1-й группе детей, вскармливаемых грудным молоком, у 30,2% детей отмечались диффузные изменения паренхимы головного мозга и таламуса, которые при повторном проведении нейросонографии в 5-ти мес. возрасте нивелировались и не выявлялись ни у одного ребенка. Во 2-й группе детей, получавших высокоадаптированную смесь, максимально приближенную к женскому молоку, также отмечена положительная динамика: при первом исследовании диффузные изменения выявлялись у 8,8% детей, при повторном у 2,9% детей. Тогда как у детей, находящихся на искусственном вскармливании стандартной молочной смесью, не выявлено достоверной положительной динамики в течение 3-х мес. наблюдения (при первом и



при повторном исследовании диффузные изменения таламусов и паренхимы головного мозга выявлялись у 20% детей).

Увеличение размеров боковых желудочков и расширение наружных ликворных пространств при естественном вскармливании (1 гр.), встречалось достоверно реже, чем у детей, находящихся на искусственном вскармливании. При первом исследовании выявлялось у 14,3% детей на грудном молоке (1 гр.), у 29,4% детей, получавших смесь с ДЦ ПНЖК, и у 36,7% младенцев, вскармливаемых стандартной смесью ( $p_{1-2}<0,05$ ;  $p_{1-3}<0,05$ ). При повторном обследовании детей в возрасте 6-ти мес. – у 14,3% детей, находившихся на естественном вскармливании, у 35,3% младенцев, вскармливаемых высокоадаптированной смесью, и у 40% детей, получавших стандартную смесь ( $p_{1-2}<0,05$ ,  $p_{1-3}<0,05$ ).

Однако при сравнении смесей разной степени адаптации, установлено, что в исходном состоянии, также как и при повторном исследовании, увеличение боковых желудочков и расширение наружных ликворных пространств отмечалось у детей, питавшихся высокоадаптированной смесью с ДЦ ПНЖК, достоверно реже, чем при использовании стандартной смеси (исходно – у 29,4 % детей и у 36,7 % детей; при повторном исследовании – у 35,3 % детей и у 40 % детей соответственно).

### Заключение

Таким образом, частота встречаемости структурных изменений ЦНС и дальнейшее улучшение экоструктуры паренхимы головного мозга и таламуса, размеров боковых желудочков и наружных ликворных пространств, уменьшение гипоксически-ишемических изменений в 1-й и 2-й группах детей, находящихся на грудном вскармливании и получавших высокоадаптированную смесь, достоверно ниже по сравнению с 3-й группой детей, вскармливаемых стандартной смесью. Возможно это обусловлено присутствием в смеси ДЦПНЖК, оптимальным соотношением АРА и ДНА, холина и таурина, незаменимых витаминов – А, Е, D, С, группы В и эссенциальных микронутриентов – Fe, Zn, I и других компонентов, положительно воздействующих на развитие головного мозга, способствующих восстановлению центральной и церебральной гемодинамики, улучшению обменных процессов в головном мозге, трофике ЦНС.

Долговременное клиническое исследование показало комплексное влияние различных видов вскармливания на физическое, нервно-психическое развитие, заболеваемость детей, частоту функциональных расстройств пищеварения, коррекцию кишечной микрофлоры. Несомненно, лучшим питанием для ребенка первого года жизни является материнское молоко, однако в случае его отсутствия максимально близкие показатели развития ребенка достигаются при вскармливании его современными высокоадаптированными детскими молочными смесями.

### Список литературы

1. Ямпольская Ю.А., Мустафина И.З., Жигарева Н.С. Физическое развитие детей в гендерном аспекте // Педиатрия. – 2009. – Т.88, №6. – С. 61-64.
2. Конь И.Я., Воробьева И.Н., Гмошинская М.В., Колпытько М.В. Отношение будущих матерей к грудному вскармливанию (результаты анкетирования) // Педиатрия. – 1998. – №5. – С. 82-83.
3. Лежнина И.В. Качество питания детей первого года жизни как фактор оптимизации состояния здоровья / Мат. XII Всерос. конгресса диетологов и нутрициологов. – М., 2010. – С. 45-46.
4. Нетребенко О.К. Питание детей раннего возраста // Педиатрия. – 2007. – Т.86, №5. – С. 73-79.
5. Kooletzko B., von Kries R., Monasterolo R.C. et al. Can infant Feeding choices modulate later obesity risk? // Am. J. Clin. Nutr. – 2009. – N89. – P. 1502-1508.
6. Комарова О.И., Хавкин А.И., Инновация в оптимизации состава белка детских смесей // Лечащий врач. – 2010. – №8. – С.3-6.
7. Gunther A.L., Buyken A.E. Protein intake during the period of complementary feeding and early childhood and association with body mass index and percentage body fat at 7 y of age // Am. J. Clin. Nutr. – 2007. – V.85, N6. – P. 1626-1633.
8. Michaelsen K.F., What is known? Short-term and long-term effects of complementary feeding // Nestl. Nutr. Workshop. Ser. Pediatr. Program. – 2005. – N56. – P. 185-200.
9. Scfgliani S., Agostoni C., Notaris R.D. et al. Early macronutrient intake and overweight at five years of age // Int. J. Obes. Realt. Metab. Disord. – 2000. – N24. – P. 777-781.
10. Журба Л.Т., Тимонина О.В. Метод количественной оценки двигательных, речевых и психических функций ребенка для раннего выявления задержки возрастного развития. – М., 2001. – 52 с.
11. Boehm G., Lidestri M., Casetta P. et al. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of fecal bifidobacteria in preterm infants // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. – 2002. – N86. – P. 178-181.

12. Нетребенко О.К. Роль пре- и пробиотиков и умеренно гидролизованного белка в снижении риска атопии у детей // Педиатрия. – 2009. – №87(3). – С. 110-116.
13. Crane J.K., Azar S.S., Stam A., Newburg D.S. Oligosaccharides from human milk block binding and activity of the *Escherichia coli* heat-stable enterotoxin (STa) in T84 intestinal cells // J. Nutr. – 1994. – V.124. – P. 2358-2364.
14. Newburg D.S. Oligosaccharides from human milk and bacterial colonization // JPGN. – 2000. – N30. – P. 8-17.
15. Ледаев М.Я., Заячникова Т. Е. Молочная смесь «Нутрилон комфорт 1» в питании детей первого года жизни, родившихся с низкой массой тела // Практика педиатра. – 2008. - №9. – С. 33-35.
16. Knol J., Sholtens P., Kafka C. et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breastfed infants // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2005. – N40. – P. 36-42.
17. Украинцев С.Е., Лукушина Е.Ф., Лазарева Т.С. и др. Олигосахариды грудного молока и пребиотики в питании грудных детей // Педиатрия. – 2007. – Т.86, №6. – С. 75-80.
18. Корниенко Е.А. Актуальные вопросы коррекции кишечной микрофлоры у детей. – Москва: ГОУ ВУНМЦ и СР РФ. – 2006. – 48 с.
19. Лукушина Е.Ф., Лазарева Т.С., Власова И.Н. и др. Влияние молочной смеси «Нестожен» с пребиотиками на микробный пейзаж кишечника у детей грудного возраста // Педиатрия. – 2009. – Т.87, №4. – С. 103-108.

УДК 616-001.8:615.9:546.23+612.273

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИХ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ – ЭФФЕКТИВНЫХ ПРОТЕКТОРОВ ОСТРОЙ ЭКЗОГЕННОЙ ГИПОКСИИ

Д.В. Сосин, А.В. Евсеев

Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

В статье представлены результаты изучения показателей острой токсичности и безопасности селеносодержащих металлокомплексных соединений  $\pi$ Q1983,  $\pi$ Q2170, обладающих высокой эффективностью при коррекции остро нарастающих гипоксических состояний после введения веществ мышам внутрибрюшинно или внутрь. Установлено, что по показателю LD<sub>50</sub> оба изученных вещества являются высокотоксичными соединениями. В соответствии с величинами средних эффективных доз и расчетами терапевтических индексов вещество  $\pi$ Q1983 может быть рекомендовано для проведения доклинических исследований.

*Ключевые слова:* металлокомплексные антигипоксанты, острая токсичность, эффективность, терапевтический индекс, мышцы

ACUTE TOXICITIES OF SELENIUM-CONTAINING METAL-COMPLEX SUBSTANCES WITH HIGH ACTIVITIES IN ACUTE EXOGENOUS HYPOXIA

D.V. Sosin, A.V. Yevseyev

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

The article is devoted to the results of both acute toxicities and safety determination of selenium-containing metal-complex substances  $\pi$ Q1983,  $\pi$ Q2170 that have high pharmacological activities in acute exogenous hypoxia after their intraperitoneal or enteral introductions in mice. According to established parameters LD<sub>50</sub> the couple of studied substances can be referred to the category of high toxic chemical agents. However, the substance  $\pi$ Q1983 can be recommended for its preclinical investigation because it has rather permissible parameters of ED<sub>50</sub> and therapeutic indexes.

*Key words:* metal complex substances, acute toxicity, activity, therapeutic index, mice

Известно, что здоровый организм нередко подвергается воздействию экзогенных форм острой гипоксии [9, 14]. Экзогенная гипоксия может возникать в ходе эксплуатации летательных аппаратов, подводных лодок, при отказе систем, обеспечивающих подачу или регенерацию воздуха обитаемых замкнутых пространств [9]. В связи с этим очевидна актуальность проблемы разработки мероприятий по профилактике и лечению последствий формирования в тканях состояния нарастающего кислородного дефицита.

В качестве протекторов острых гипоксических состояний допускается возможность применения фармакологических веществ, способных оказывать модулирующее действие на динамику течения метаболических процессов в тканях, имеющих высокий уровень энергопотребления [2, 3, 9]. Достижения современной фармакологии в данной области медицины нередко подвергаются обоснованной критике в связи с высокой токсичностью многих предлагаемых для изучения антигипоксических средств.

В последнее время реально достижимые перспективы решения проблемы защиты организма от вызываемых острой гипоксией осложнений связывают с веществами металлокомплексной структуры. Молекула такого рода соединения обычно включает в себя какой-либо переходный металл, а также лиганд (один или несколько) биологического происхождения (витамины, биологически активные вещества и близкие к ним по структуре соединения) [13].

Наши ранние исследования показали, что наиболее активными протекторами острых гипоксических состояний из числа изученных металлокомплексов являются 2 вещества под лабораторными шифрами  $\pi$ Q1983,  $\pi$ Q2170, содержащие помимо металла (Zn<sup>2+</sup>) в структуре биологического лиганда атом селена (табл. 1).

Таблица 1. Общая структура селеносодержащих металлокомплексных соединений  $\pi$ Q1983,  $\pi$ Q2170

Шифр	Металл	Лиганд,	Дополнительный
------	--------	---------	----------------

вещества		модифицированный селеном	лиганд
$\pi Q1983$	$Zn^{2+}$	3-Гидрокси-2-этил-5-метилпиридин	нет
$\pi Q2170$	$Zn^{2+}$	Ацетальдегид	Ацетальдегид

Следует отметить, что оба названных соединения на фоне развития у животных острой экзогенной гипоксии проявили себя как истинные антигипоксанты, причем их эффект отмечали не только после внутрибрюшинного (в/б) введения, что характерно для многих известных антигипоксических средств, но также после введения внутрь [7]. В частности, вещества  $\pi Q1983$  и  $\pi Q2170$ , введенные через зонд внутривентрикулярно, повышали устойчивость лабораторных животных к острой гипоксии в 2 и более раз [8]. Тем не менее, настораживающим фактом явилось обнаружение случаев гибели мышей на фоне применения указанных веществ, особенно после их в/б введения.

Целью работы явилось получение данных о средних летальных и средних эффективных дозах селеносодержащих металлокомплексных веществ  $\pi Q1983$ ,  $\pi Q2170$  для расчета их терапевтических индексов и установления уровня безопасности.

### Методика

Опыты выполнены на 78 мышах-самцах линии CBF1 массой 20-30 г. в соответствии с российскими и международными этическими нормами научных исследований. Животных делили на 9 групп по 8-10 мышей в каждой. Первые 4 группы были использованы для определения  $LD_{50}$  и  $ED_{50}$  после введения вещества  $\pi Q1983$  в/б и внутрь. Другие 4 группы использовали для изучения аналогичных эффектов вещества  $\pi Q2170$ . 9-я группа – являлась группой контроля для изучения выносливости мышей, находившихся в условиях остро нарастающей гипоксии. Перед применением веществ их разводили в 0,3 мл 0,9%-р-ра натрия хлорида. Введение внутрь осуществляли через эластичный пластиковый зонд с поперечным сечением 1,5 мм и длиной 15 мм.

Средние летальные ( $LD_{50}$ ) и средние эффективные ( $ED_{50}$ ) дозы селеносодержащих металлокомплексных соединений определяли с помощью экспресс-метода В.Б. Прозоровского и соавт. [4]. В ходе исследования после ориентировочной оценки эффективной дозы вещества каждую группу животных подвергали воздействию 4-х или более последовательных доз из числа приведенных в 1-й строке таблицы 2. Указанные дозы соответствовали логарифмам 1,0; 1,1; 1,2; ... 1,9. Выбор шкалы был обусловлен тем, что величины приведенного в ней порядка наиболее часто применяются в практике испытаний лекарственных веществ.

Необходимо подчеркнуть, что реальные дозы могут отличаться от предложенных дозировок в 10, 100, 1000 раз и более. Так, например, дозы 10,0; 12,6; 15,8 ... и т.д. могут быть прочитаны как 1,00; 1,26; 1,58 ... или же – 100; 126; 158 ... . При этом порядок установленных  $LD_{50}$  и  $ED_{50}$  кратно меняется.

Искомые величины и размах их отклонений (пределы ошибки) находили на пересечении горизонтальной строки таблицы, включающей полученный результат, и вертикальной колонки, соответствующей 1-й испытанной дозе.

Уровень летальности во всех группах подопытных животных оценивали спустя 24 ч после введения селеносодержащих металлокомплексных соединений.

Для определения  $ED_{50}$  в качестве тестирующей модели гипоксии был использован широко применяемый в скрининговых исследованиях способ моделирования – острая гипоксия с гиперкапнией (ОГ+Гк) [1]. Инкубационный период (время от момента введения вещества в организм до момента помещения животного в условия ОГ+Гк) составил 60 мин вне зависимости от способа введения. Антигипоксический эффект вещества констатировали при условии увеличения продолжительности жизни животных, подвергавшихся воздействию ОГ+Гк, не менее чем на 50% в сравнении с группой контроля.

В последующем полученные результаты использовали для расчета так называемого «терапевтического индекса». Терапевтический индекс ( $LD_{50}/ED_{50}$ ) дает представление о фармакологической широте лечебного действия вещества. Данный показатель был предложен П. Эрлихом в качестве критерия оценки безопасности химического соединения еще в 1913 г. В отличие от показателя  $LD_{50}$ , отношение  $LD_{50}/ED_{50}$  позволяет сделать заключение о допустимости применения химического соединения в медицинских целях даже при условии его высокой токсичности [5, 11, 12].

Таблица 2. Параметры  $ED_{50}$  и  $LD_{50}$  при использовании в опыте 4-х или 5-и пар мышей

Последовательность результатов	ДОЗА, мг/кг									
	10,0	12,6	15,8	20,0	25,0	31,6	39,8	50,1	63,1	79,4
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
<b>(0)0121*</b>	14,6 11-20	18,4 13-25	23,1 17-32	29,0 21-40	36,8 26-50	46,0 33-63	58,0 42-80	73,0 53-100	92,0 67-127	116,0 84-160
<b>(0)0122*</b>	12,9 11-15	16,3 14-19	20,5 18-24	25,8 22-30	32,5 28-38	41,0 35-47	51,5 45-59	65,0 56-75	81,5 71-94	103,0 88-118
<b>0022</b>	14,1 12-17	17,8 16-20	22,4 19-25	28,2 24-32	35,5 31-40	44,7 39-51	56,4 49-64	70,8 62-80	89,0 78-102	112,0 98-127
<b>0111**</b>	17,1 12-25	21,6 15-32	27,2 18-40	34,2 23-51	43,0 29-64	54,2 37-80	68,2 46-101	86,0 58-127	108,0 73-160	136,0 92-202
<b>0112</b>	14,1 11-17	17,8 16-20	22,4 18-27	28,2 23-34	35,5 29-42	44,7 37-53	56,4 47-67	70,8 59-84	89,0 75-106	112,0 84-126
<b>0212</b>	12,9 10-16	16,3 13-20	20,5 17-25	25,8 21-32	32,5 26-40	41,0 33-50	51,5 42-63	65,0 53-80	81,5 66-100	103,0 84-126
<b>1012</b>	13,7 10-19	17,2 13-24	21,8 16-30	27,4 20-38	34,6 25-48	43,5 32-60	54,7 40-75	69,0 50-95	87,0 63-120	109,0 80-150
<b>1022</b>	12,0 10-15	15,0 12-19	19,0 15-24	23,9 19-30	30,0 24-38	37,9 30-47	47,7 38-60	60,0 48-74	75,5 60-95	95,0 76-119
<b>1112**</b>	11,8 8-17	14,8 10-21	18,7 13-27	23,5 16-34	29,6 21-43	37,2 26-54	47,0 33-68	59,0 41-85	74,3 52-107	93,5 65-135

Примечание: \* – оценка LD<sub>50</sub> и ED<sub>50</sub> проводится по 2-му нулю; 1-й ноль не учитывается, его определение необходимо для отличия от результата 1012; \*\* – достоверность средних LD<sub>50</sub> и ED<sub>50</sub> по большей из ошибок p=0,07. Достоверность прочих значений LD<sub>50</sub> и ED<sub>50</sub> <0,05

### Результаты исследования

Началом исследования явилось установление средней летальной и средней эффективной доз вещества πQ1983 при различных способах его введения.

Для определения LD<sub>50</sub> вещества πQ1983, введенного в/б, субстанцию инъецировали 4-м парам мышей в дозах 79,4; 100,0; 126,0 и 158,0 мг/кг. По истечении 24 ч результат составил последовательность 0122, которая отражала летальность животных в соответствующих парах. Согласно данным специализированных таблиц, LD<sub>50</sub> вещества πQ1983, введенного парентерально, была 103,0 мг/кг, что, согласно критериям токсичности химических веществ [5, 11, 12], требует отнесения данного соединения к категории высокотоксичных (15-150 мг/кг).

Определение LD<sub>50</sub> вещества πQ1983 после введения его внутрь проводилось в дозах 100,0; 126,0; 158,0 и 200,0 мг/кг (4 пары). Спустя 24 ч летальность животных составила последовательность 0022, что, согласно табличным данным, соответствовало дозе 178,0 мг/кг. Таким образом, анализ результатов исследования по показателю LD<sub>50</sub> потребовал отнесения вещества πQ1983 к категории высокотоксичных химических соединений.

С целью установления ED<sub>50</sub> πQ1983, вводимого в/б, вещество инъецировали 5-ти парам мышей (потребовалась дополнительная пара) в дозах 15,8; 20,0; 25,0; 31,6 и 39,8 мг/кг. По завершении периода инкубации (60 мин) животных помещали в условия ОГ+Гк. Ожидаемый антигипоксический эффект (увеличение продолжительности жизни мышей на 50% и более) был зафиксирован в следующей последовательности результатов – 0/0121. В соответствии с данными специализированных таблиц было установлено, что ED<sub>50</sub> вещества πQ1983 составляет 29,0 мг/кг, а терапевтический индекс (LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>) – 3,6.

Для определения ED<sub>50</sub> πQ1983, примененного per os, вещество вводили 4-м парам мышей в дозах 20,0; 25,0; 31,6 и 39,8 мг/кг. По завершении периода инкубации животных помещали в условия гипоксии. Последовательность результатов этой серии опытов составила 0112. Итогом явилось установление средней эффективной дозы вещества πQ1983, введенного внутрь, – 28,2 мг/кг. Терапевтический индекс в этом случае составил 6,3.

Очередным этапом исследования явилось определение показателей средних летальных и средних эффективных доз вещества πQ2170 введенного в/б или внутрь.

Установление  $LD_{50}$  вещества  $\pi Q2170$ , примененного в/б, потребовало его введения 4 парам мышей в дозах 39,8; 50,1, 63,1 и 79,4 мг/кг. Через 24 ч летальность животных в этой группе составила последовательность результатов 0022. В соответствии с данными, полученными из специализированных таблиц В.Б. Прозоровского и соавт., было установлено, что  $LD_{50}$  для вещества  $\pi Q2170$  составляет 56,4 мг/кг.

$LD_{50}$  вещества  $\pi Q2170$ , введенного мышам внутрь, была изучена также на 4-х парах мышей в дозах: 50,1; 63,1; 79,4 и 100,0 мг/кг. Спустя 24 ч летальность животных имела последовательность 0112. Исходя из табличных данных,  $LD_{50}$  при указанном способе введения вещества составила 70,8 мг/кг. Исходя из полученных результатов, вещество  $\pi Q2170$ , так же как и вещество  $\pi Q1983$ , следует отнести к группе высокотоксичных химических соединений. Необходимо отметить, что по уровню токсичности вещество  $\pi Q2170$  после в/б введения превосходило вещество  $\pi Q1983$  в 1,8 раза, а после введения внутрь – в 2,5 раза.

Для выявления показателя  $ED_{50}$  вещества  $\pi Q2170$  потребовалось 5 пар мышей для доз 15,8; 20,0; 25,0; 31,6 и 39,8 мг/кг. По завершении периода инкубации и последующих опытов в условиях ОГ+Гк результат составил – 0/0122. Из специализированных таблиц было установлено, что  $ED_{50}$  вещества  $\pi Q2170$  соответствует 25,8 мг/кг при терапевтическом индексе 2,2.

Определение  $ED_{50}$  вещества  $\pi Q2170$ , введенного внутрь, было выполнено на 4-х парах животных в дозировках, аналогичных ранее использованным для в/б введения, а именно – в дозах 15,8; 20,0; 25,0; 31,6 и 39,8 мг/кг. По завершении периода инкубации и воздействия ОГ+Гк последовательность результатов составила 0022. В этом случае  $ED_{50}$  была порядка 22,4 мг/кг, а отношение  $LD_{50}/ED_{50}$  равнялось 3,1.

Таким образом, выполненные для обоих способов введения веществ расчеты терапевтического индекса вновь подтвердили более высокий уровень токсичности вещества  $\pi Q2170$  в сравнении с веществом  $\pi Q1983$ .

### Обсуждение результатов

По итогам выполненного исследования вещество  $\pi Q2170$ , в отличие от вещества  $\pi Q1983$ , было признано потенциально опасным химическим соединением, что, несмотря на обнадеживающие результаты ранее проведенных исследований, исключает возможность его дальнейшего продвижения в качестве перспективного протектора острых гипоксических состояний.

Как известно, потенциально опасными принято считать химические соединения, способные вследствие своих физических, химических, биологических или токсикологических свойств, оказывать вредное влияние на здоровье людей. Классификация потенциально опасных химических соединений включает в себя: 1) воспламеняющиеся вещества – обычно газы; 2) окисляющиеся вещества – поддерживающие горение или же способствующие воспламенению; 3) горючие вещества – жидкости, газы, пыли, способные самовозгораться; 4) взрывчатые вещества; 5) токсичные вещества – способные в средних смертельных дозах приводить живые организмы к гибели; а также 6) вещества, представляющие опасность для окружающей среды [6]. Таким образом, в соответствии с целью настоящей работы, интерес представляла 5-я позиция классификации.

Выбор метода В.Б. Прозоровского и соавт. для оценки уровня токсичности веществ был обусловлен наличием у него ряда преимуществ в сравнении с классической методикой. В частности, предоставлялась возможность получения удовлетворительных по критерию точности результатов при использовании сравнительно малого количества лабораторных животных. Другим достоинством метода являлась простота процедуры определения показателей  $LD_{50}$  и  $ED_{50}$ .

Как было установлено, вещества  $\pi Q1983$  и  $\pi Q2170$  по показателю  $LD_{50}$  относятся к категории высокотоксичных химических соединений, представляющих опасность для здоровья человека. Тем не менее, это не может являться категорическим противопоказанием для их возможного применения в медицинских целях. В первую очередь это касается вещества  $\pi Q1983$ . Данное заключение основано на сопоставлении показателя  $LD_{50}$  с показателем  $ED_{50}$  и последующим расчетом терапевтических индексов. Терапевтический индекс вещества  $\pi Q1983$  составил 3,6 в после парентерального введения и 6,3 после энтерального применения вещества. Известно, что невозможность применения высокотоксичного вещества с лечебной целью внутрь или парентерально по общепринятым стандартам ограничивается терапевтическим индексом 3 и менее [5]. Последнее позволяет отнести вещество  $\pi Q1983$  к группе перспективных для исследования антигипоксантов и продолжить изучение его фармакологических свойств.

Следует отметить, что в химическом отношении вещество  $\pi Q1983$  [7] – гексакис (3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридинато) [трис(дибензилдиселенидо)] дицинк(II) пентадекасемигидрат – представляет собой комплексное соединение замещенного 3-гидроксипиридина и

диорганоцианогенида, содержащего в качестве переходного металла  $Zn^{2+}$ . В настоящий момент, авторская заявка на изобретение, поданная в Федеральную службу по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам, зарегистрирована и получила положительное решение. Формула вещества  $\pi Q1983$ :  $[Zn(II)]_2A_6B_3 \cdot 15,5H_2O$  (рис.).

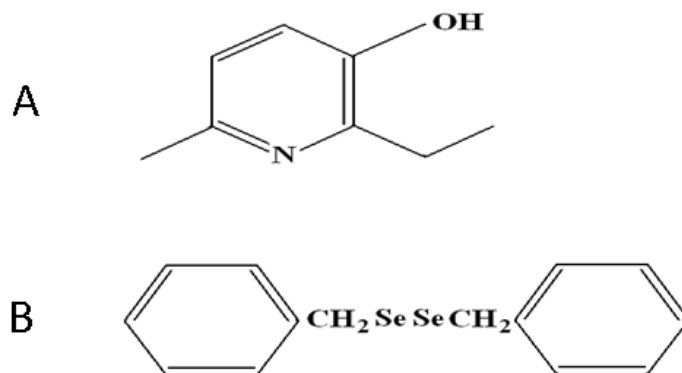


Рис. Элементы «А» и «В» в составе молекулы селенсодержащего металлокомплексного ( $Zn^{2+}$ ) соединения Q1983:  $[Zn(II)]_2A_6B_3 \cdot 15,5H_2O$

В свою очередь вещество  $\pi Q2170$ , при экспериментально доказанном и подтвержденном показателями  $LD_{50}$  высоким уровне его токсичности, имело относительно низкие терапевтические индексы – 2,2 (в/б) и 3,1 (внутри). Тем не менее, интересно отметить, что и для вещества  $\pi Q2170$  уровень безопасности был выше после его введения внутрь, в сравнении с внутривенным способом введения.

### Выводы

Вещество  $\pi Q2170$  является потенциально опасным химическим соединением, что исключает возможность его дальнейшего продвижения в качестве потенциального протектора острых гипоксических состояний.

Вещество  $\pi Q1983$  после внутривенного введения и введения внутрь, несмотря на высокие показатели острой токсичности ( $LD_{50}$ ), согласно рассчитанным терапевтическим индексам – 3,6 (внутри) и 6,3 (peros), может быть рекомендовано для последующих доклинических исследований.

### Список литературы

1. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / Под ред. Л.Д. Лукьяновой. – М., 1990. – 19 с.
2. Неотложная медицинская помощь: Пер. с англ. / Под ред. Дж. Э. Тинтиналли, Р.Л. Кроума, Э. Руиза. – М.: Медицина, 2001. – 1033 с.
3. Новиков В.Е., Понамарева Н.С., Коханов К.В. Влияние антигипоксантов на потребление кислорода животными при черепно-мозговой травме // Эксперим. клинич. фармакология. – 2008. – №1. – С. 46-48.
4. Прозоровский В.Б., Прозоровский М.П., Демченко В.М. Экспресс метод определения средней дозы и её ошибки // Фармакол. токсикология – 1978. – № 4. – С. 497-502.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ.ред. Р.У. Хабриева. 2-е изд. – М.: ОАО «Медицина», 2005. – 832 с.
6. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества: классификация и общие требования безопасности. – ГОСТ 12.1.007-76
7. Сосин Д.В., Парфёнов Э.А., Евсеев А.В. и др. Антигипоксическое средство // Заявка на патент №2011148565(072836) от 29.11.11. – Положительное решение от 27.06.12.
8. Сосин Д.В., Евсеев А.В., Парфенов Э.А., Правдивцев В.А. Шабанов П.Д. Антигипоксическое действие металлокомплексных селенсодержащих веществ при различных способах введения // Всест. Смоленской гос. мед. академии. – 2012. – №2. – С. 34-40.
9. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н.. Метаболические корректоры гипоксии. Под ред. А.Б. Белевитина // СПб.: Информ-Новигатор, 2010. – 912 с.

10. Fleming D.O., Hunt D.L. Biological Safety: principles and practices. – Washington, DC: ASM Press. – 2000. – 267 p.
11. Gable R.S. Acute toxicity of drugs versus regulatory status / J.M. Fish (Ed.) // *Drugs and Society: U.S. Public Policy*. – Rowman & Littlefield Publishers, 2006. – P. 149-162.
12. Katzung B.G., Trevor A.J., Masters S.B. Katzung & Trevor's Pharmacology Examination & Board Review. 9<sup>th</sup> edition. – McGraw-Hill Lange, 2010. – 640 p.
13. Parfenov E.A., Zaikov G.E. Biotic Type Antioxidants: The Perspective Search Area of Novel Chemical Drugs // *PSV*. – Utrecht-Boston – Tokyo, 2000. – P. 559.
14. Rabalais N., Turner R.E., Justic D. et al. Characterization of Hypoxia: Topic 1. Report for the Integrated Assessment on Hypoxia in the Gulf of Mexico. Ch. 3 // *NOAA Coastal Ocean Program, Decision Analysis Series*. – 1999, N15. – 185 p.



УДК: 615.015.21:615.276

ВЛИЯНИЕ АНТИГИПОКСАНТОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КИСЛОТЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ ПРИ ОСТРОМ ВОСПАЛЕНИИ

С.А. Илюхин, В.Е. Новиков

Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

В эксперименте крысам субплантарно вводили 0,1 мл 1% р-ра каррагинина. Наблюдали развитие острой воспалительной реакции (отек лапы, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ) которая формировалась через 3 часа и сохранялась в течение 30 суток. Ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг/кг уменьшала развитие воспалительной реакции. Антигипоксанты (гипоксен, метапрот, амтизол, гесперидин) в дозе 50 мг/кг по-разному влияли на развитие острой воспалительной реакции. Гипоксен и метапрот оказывали слабое противовоспалительное действие, а при совместном энтеральном введении с АСК потенцировали её противовоспалительный эффект, что проявлялось достоверным снижением всех регистрируемых показателей воспаления. Амтизол и гесперидин не оказали выраженного влияния на развитие острой воспалительной реакции.

Ключевые слова: Антигипоксанты, кислота ацетилсалициловая, каррагинин, острое воспаление

INFLUENCE OF ANTIHYPOXANTS ON ACETYLSALICYLIC ACID EFFICIENCY IN ACUTE INFLAMMATION

S.A. Ilyukhin, V.E. Novikov

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk. Krupskaya St., 28

During the experiment, rats were injected 0, 1 ml of 1% solution of carragenin subplantarily. Development of an acute inflammatory reaction has been observed. It was manifested like swelling of the limbs, neutrophilic leukocytosis, increased erythrocyte sedimentation rate), which was formed after 3 hours and persisted for 30 days. Acetylsalicylic acid in dose of 100 mg/kg reduced the development of the inflammatory response. Antihypoxants (hypoxen, metaprot, amtizol, hesperidin) in dose of 50 mg/kg had different effects on the development of an acute inflammatory response. Hypoxen and metaprot has a slight anti-inflammatory effect, and in a joint enteral administration with ASA potentiated its anti-inflammatory effect, which manifested significant reduction of reported indicators of inflammation. Amtizol and hesperidin did not have a marked influence on the development of an acute inflammatory response.

Key words: antihypoxants, acetylsalicylic acid, carragenin, acute inflammation

Ацетилсалициловая кислота (АСК), обладая широким спектром биологического действия, в настоящее время остается в числе наиболее применяемых лекарственных средств в мире [6, 10, 15], являясь эталоном нестероидных противовоспалительных препаратов «золотого фонда» фармакологических средств [3]. Эффективность ацетилсалициловой кислоты показана в многочисленных исследованиях – ISIS-2 (1988); SPAF (1991); RISK (1992); HOT (1998) – при воспалительных процессах различной этиологии, для первичной и вторичной профилактики инфаркта миокарда, тромбоэмболических осложнений у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, при поражении сосудов на фоне атеросклероза и сахарного диабета, после операций аортокоронарного шунтирования или баллонной ангиопластики, ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки и т.д. [1, 2, 6]. Однако регулярный длительный прием ацетилсалициловой кислоты, необходимый при большинстве перечисленных заболеваний, нередко приводит к развитию различных побочных явлений [13] со стороны желудочно-кишечного тракта [12], органов дезинтоксикации [14], кроветворения [7] и ряда других [4]. Для уменьшения частоты развития побочных эффектов ацетилсалициловой кислоты применяются различные подходы: улучшение фармакокинетических параметров препарата путем изменения лекарственных форм [5], а также дополнительное применение гастропротекторных средств, что не обеспечивает надежной защиты [11]. Одним из механизмов развития побочных эффектов ацетилсалициловой кислоты может быть активация процессов перекисного окисления липидов, играющая, по-видимому, определенную роль в проявлении как биологической активности, так и токсического действия препарата [10].

Учитывая данные о протективном действии антигипоксантов в отношении функции печени при экзогенной интоксикации и функции желудка при применении нестероидных противовоспалительных средств, представляло интерес изучить влияние лекарственных веществ с антиоксидантным и/или антигипоксантным типом действия на развитие острой воспалительной реакции и на эффективность АСК [8, 9].

Целью работы явилось изучение влияния антигипоксантов и АСК на развитие острого воспалительного процесса у животных.

### Методика

Эксперименты выполнены на 187 крысах линии Wistar массой 160-220 г. Антигипоксанты (гипоксен, метапрот, амтизол, гесперидин) в дозе 50 мг/кг, АСК в дозе 100 мг/кг вводили животным внутривентрикулярно за час до индукции воспаления и в течение 30 суток однократно в той же дозе. При комбинированном применении вещества вводили с интервалом 1 час. Модель карагенин – индуцированного воспаления лапы крыс воспроизводили согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [12]. Карагенин в виде 1% водного р-ра в объеме 0,1 мл вводили однократно, субплантарно в левую лапу опытным группам крыс. Контрольной группе животных вводили равный объем растворителя. В качестве критериев оценки эффектов АСК и антигипоксантов использовались: выраженность отека конечности (прирост объема конечности и торможение воспаления), изменения со стороны лейкограммы крови и СОЭ. Прирост объема конечности рассчитывали по формуле:

$$П = \frac{О - И}{И} \times 100 \%, \text{ где}$$

П – прирост отека;

О – величина объема лапы после введения индуктора воспаления;

И – величина объема лапы до введения индуктора воспаления.

Торможение воспаления рассчитывали по формуле:

$$100 \% - \left( \frac{О - И}{И} (о) : \frac{О - И}{И} (к) \right) \times 100 \%, \text{ где}$$

О – величина объема лапы после введения индуктора воспаления;

о – леченные животные (опытные);

И – величина объема лапы до введения индуктора воспаления.

к – каррагениновая группа.

Измерения объема конечностей экспериментальных животных проводили с помощью плетизмометра до введения, через 3 часа и в течение 30 суток после индукции воспаления. Затем животных декапитировали под легким эфирным наркозом. В момент декапитации животных осуществляли забор крови, исследовали лейкограмму (световая микроскопия) и СОЭ (с помощью прибора ПР-3 по методу А.Н. Панченкова).

Статистическую обработку результатов опытов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica Version 6.0.

### Результаты исследования

Исходный объем конечности составил  $1,43 \pm 0,05$  мл. При индукции воспаления каррагенином через 3 часа объем конечности составил  $2,52 \pm 0,07$  мл, что на 73,8% больше объема в контрольной группе (табл. 1). Однократное внутривентрикулярное введение АСК уменьшало выраженность отека, объем конечности увеличился на 24%, а торможение воспаления составило 67,5%, по сравнению с группой, где применялся каррагенин. При введении гипоксена наблюдался слабый противовоспалительный эффект – прирост объем конечности составил 49,6%, торможение воспаления 32,8% по сравнению с группой без фармакологической коррекции. Использование комбинации АСК и гипоксена спустя 3 часа после введения каррагенина показало, что объем

конечности увеличился на 13,8%, а торможение воспаления составило 81,3%, по отношению к группе, где применялся каррагинин.

Таблица 1. Изменения объема лапы экспериментальных животных через 3 часа при каррагининовом отеке и его коррекции

Группы животных, (n=10)	Доза, мг/кг	Объем лапы в мл, (M±m)		Прирост объема, %	Торможение воспаления, %
		До введения	После введения		
Контрольная		1,43±0,05	1,44±0,06		
Каррагинин		1,45±0,05	2,52±0,07*	73,8	
АСК	100	1,46±0,04	1,81±0,07**	24,0	67,5
Гипоксен	50	1,43±0,05	2,14±0,07**	49,6	32,8
Гипоксен + АСК	50 100	1,37±0,08	1,56±0,04**	13,8	81,3
Метапрот	50	1,45±0,037	2,27±0,04**	56,5	23,4
Метапрот + АСК	50 100	1,48±0,056	1,72±0,06**	16,2	78,0
Амтизол	50	1,53±0,03	2,58±0,03	68,6	7
Амтизол + АСК	50 100	1,53±0,05	1,97±0,06**	28,7	61,1
Гесперидин	50	1,45±0,04	2,42±0,04	66,9	9,3
Гесперидин + АСК	50 100	1,43±0,05	1,69±0,06**	18,1	75,5

Примечание: \* – различие с контролем статистически значимо ( $p < 0,05$ ); \*\* – различие с каррагином статистически значимо ( $p < 0,05$ )

Внутрижелудочное введение метапрота оказало слабое влияние на развитие отека, объем конечности увеличился на 56,5%, а торможение воспаления составило 23,4%, по сравнению с группой без фармакологической коррекции. Комбинированное применение АСК и метапрота спустя 3 часа после введения каррагинина показало, что объем конечности увеличился на 16,2%, а торможение воспаления составило 78%, по отношению к группе, где применялся каррагинин. Предварительное введение амтизола и гесперидина не оказало статистически значимого влияния на развитие отека. Применение АСК в комбинации с амтизолом и гесперидином спустя 3 часа после введения каррагинина объем конечности увеличился на 28,7% и 18,1%, а торможение воспаления составило 61,1% и 75,5%, соответственно, по отношению к группе без фармакологической коррекции.

При индукции воспаления каррагином установлено, что воспалительная реакция формировалась в течение 3 часов, достигая максимума, и сохранялась в течение 30 суток (табл. 2).

К 30 суткам на фоне каррагинина объем конечности уменьшился на 9,7%. При использовании АСК максимальный объем конечности увеличился до 1,79±0,03 мл и уже на 8-9 сутки объем конечности начал уменьшаться. Возврат к исходному значению отмечен спустя 20-21 сутки. В опытной группе, где применялся гипоксен и метапрот объем конечности составил 2,11±0,08 и 2,21±0,03 мл, динамика снижения объема конечности отмечалась на 12-13 сутки, к 30 дню объем конечности уменьшился на 25,6% и 19,4%, соответственно. Амтизол и гесперидин не оказали выраженного действия на величину и длительность отека, к 30 дню объем конечности уменьшился на 10,5% и 8,4%, соответственно.

На фоне регулярного введения комбинации гипоксена и АСК величина отека составила 1,48±0,04 мл, динамика снижения отека наблюдалась на 6-7 сутки, объем конечности вернулся к исходному значению на 13-14 сутки (табл. 3). При комбинированном применении метапрота и АСК объем конечности увеличился до 1,65±0,02 мл, динамика снижения наблюдалась на 7-8 сутки, объем вернулся к исходному значению на 17-18 сутки. Влияние амтизола и гесперидина при комбинированном применении с АСК были менее выраженными.

Таблица 2. Влияние антигипоксантов на каррагинин-индуцированное воспаление в динамике

Группы животных, (n=7)	Изменения объема лапы в мл, (M±m)							
	Контроль	Карраге- нин	АСК	Гипоксен	Метапрот	Амтизол	Геспере- дин	
Исходное состояние	1,33 ±0,04	1,32 ±0,04	1,31 ±0,03	1,31 ±0,05	1,31 ±0,04	1,32 ±0,03	1,32 ±0,01	
Сутки	1	1,35 ±0,05	2,38 ±0,06*	1,79 ±0,03**	2,11 ±0,08**	2,21 ±0,03**	2,42 ±0,03	2,44 ±0,02
	3	1,35 ±0,04	2,36 ±0,03*	1,76 ±0,04**	2,09 ±0,07**	2,21 ±0,02**	2,41 ±0,02	2,42 ±0,02
	5	1,34 ±0,04	2,35 ±0,04*	1,75 ±0,02**	2,07 ±0,05**	2,19 ±0,03**	2,38 ±0,03	2,37 ±0,04
	7	1,34 ±0,06	2,34 ±0,03*	1,69 ±0,03**	1,95 ±0,04**	2,12 ±0,03**	2,32 ±0,03	2,35 ±0,03
	14	1,33 ±0,03	2,31 ±0,04*	1,47 ±0,03**	1,85 ±0,06**	2,03 ±0,01**	2,28 ±0,01	2,32 ±0,02
	21	1,34 ±0,06	2,23 ±0,05*	1,36 ±0,02**	1,73 ±0,03**	1,91 ±0,02**	2,26 ±0,02	2,29 ±0,01
	30	1,33 ±0,05	2,17 ±0,03*	1,32 ±0,03**	1,68 ±0,05**	1,85 ±0,04**	2,19 ±0,04	2,25 ±0,01

Примечание: \* – различие с контролем статистически значимо (p<0,05); \*\* – различие с каррагином статистически значимо (p<0,05)

Таблица 3. Влияние антигипоксантов и АСК при их совместном применении на каррагинин-индуцированное воспаление в динамике

Группы животных, (n=7)	Изменения объема лапы в мл, (M±m)							
	Контроль	Карраге- нин	АСК	Гипоксен +АСК	Метапрот +АСК	Амтизол +АСК	Геспере- дин +АСК	
Исходное состояние	1,33 ±0,04	1,32 ±0,04	1,31 ±0,03	1,31 ±0,05	1,32 ±0,04	1,32 ±0,04	1,33 ±0,02	
Сутки	1	1,35 ±0,05	2,38 ±0,06*	1,79 ±0,03**	1,48 ±0,04**	1,65 ±0,02**	1,73 ±0,02**	1,77 ±0,01**
	3	1,35 ±0,04	2,36 ±0,03*	1,76 ±0,04**	1,56 ±0,05**	1,64 ±0,03**	1,69 ±0,03**	1,72 ±0,02**
	5	1,34 ±0,04	2,35 ±0,04*	1,75 ±0,02**	1,53 ±0,06**	1,59 ±0,02**	1,64 ±0,02**	1,69 ±0,03**
	7	1,34 ±0,06	2,34 ±0,03*	1,69 ±0,03**	1,38 ±0,04**	1,48 ±0,04**	1,57 ±0,04**	1,66 ±0,02**
	14	1,33 ±0,03	2,31 ±0,04*	1,47 ±0,03**	1,33 ±0,06**	1,35 ±0,02**	1,43 ±0,02**	1,43 ±0,04**
	21	1,34 ±0,06	2,23 ±0,05*	1,36 ±0,02**	1,31 ±0,07**	1,33 ±0,03**	1,32 ±0,03**	1,34 ±0,02**
	30	1,33 ±0,05	2,17 ±0,03*	1,32 ±0,03**	1,32 ±0,03**	1,32 ±0,04**	1,32 ±0,04**	1,32 ±0,03**

Примечание: \* – различие с контролем статистически значимо (p<0,05); \*\* – различие с каррагином статистически значимо (p<0,05)

Как видно из табл. 4, во всех опытных группах животных введение каррагинина вызвало относительную нейтрофилию с увеличением процентного содержания сегментоядерных нейтрофилов на фоне общего лейкоцитоза, что характерно для острого воспалительного процесса.

Количество зрелых форм нейтрофилов в крови животных, которым применялся каррагинин, возросло в 5,7 раза, количество моноцитов в 2,6 раза, количество лимфоцитов на 12,3%, а вот число эозинофилов снизилось на 0,81% по сравнению с контрольной группой. Антигипоксанты не

оказали выраженного влияние на лейкограмму крови. В опытных группах животных, получавших предварительно гипоксен и метапрот в комбинации с АСК, количество клеток белой крови оставалось повышенным, но ниже значений опытной группы без лечения. Комбинированное применение амтизола и гесперидина в комбинации с АСК оказали менее выраженное влияние. На фоне комбинированного применения гипоксена и АСК до введения каррагинина изменения лейкограммы были минимальны – количество нейтрофилов увеличилось в 2,5 раза, моноцитов в 1,3 раза, количество лимфоцитов и эозинофилов приближалось к контрольным значениям.

Признаком воспалительной реакции является повышение СОЭ, это связано с увеличением содержания фибриногена (одного из белков острой фазы воспаления), что приводит к агглютинации эритроцитов. Показатель СОЭ в группе животных, где применялся каррагинин, составил  $4,43 \pm 0,02$  мм/ч, что в 2,9 раза больше, чем в контрольной группе. Гипоксен и метапрот достоверно предупреждали повышение СОЭ, в то время как амтизол и гесперидин не оказывали влияния на данный показатель. При комбинировании с АСК все антигипоксанты снижали СОЭ, но наиболее выраженное влияние на СОЭ наблюдалось при комбинированном применении АСК и гипоксена. Выявленные изменения в лейкоцитарной формуле и СОЭ после субплантарного введения крысам каррагинина подтверждают развитие у животных острой воспалительной реакции.

Таблица 4. Лейкограмма и СОЭ крови крыс через 3 часа при каррагинин-индуцированном воспалении и его коррекции

Группы животных, (n=10)	Доза, мг/кг	Общий анализ крови					СОЭ, мм/час
		Нейтрофилы		Эозинофилы, %	Моноциты, %	Лимфоциты, %	
		Палочко-ядерные, %	Сегментоядерные, %				
Контрольная группа		0,63 $\pm 0,21$	15,46 $\pm 0,26$	1,73 $\pm 0,03$	1,74 $\pm 0,17$	69,20 $\pm 3,51$	1,51 $\pm 0,01$
Каррагинин		1,13 $\pm 0,62^*$	88,47 $\pm 3,75^*$	0,92 $\pm 0,07^*$	4,53 $\pm 0,08^*$	81,53 $\pm 3,98^*$	4,43 $\pm 0,02^*$
АСК + Каррагинин	100	0,81 $\pm 0,68^{**}$	74,51 $\pm 4,53^{**}$	1,01 $\pm 0,06^{**}$	3,40 $\pm 0,21^{**}$	75,60 $\pm 5,38$	3,25 $\pm 0,05^{**}$
Гипоксен + каррагинин	50	0,96 $\pm 0,03$	76,32 $\pm 2,36^{**}$	0,87 $\pm 0,01$	4,27 $\pm 0,31$	85,20 $\pm 3,27$	3,07 $\pm 0,01^{**}$
Гипоксен + АСК + каррагинин	50 100	0,65 $\pm 0,46^{**}$	38,47 $\pm 3,12^{**}$	1,32 $\pm 0,05^{**}$	2,23 $\pm 0,28^{**}$	72,50 $\pm 3,60^{**}$	1,82 $\pm 0,03^{**}$
Метапрот + Каррагинин	50	1,02 $\pm 0,06$	81,22 $\pm 2,24$	0,89 $\pm 0,03$	4,36 $\pm 0,06$	84,6 $\pm 3,88$	3,12 $\pm 0,04^{**}$
Метапрот + АСК + Каррагинин	50 100	0,76 $\pm 0,04^{**}$	52,14 $\pm 1,15^{**}$	1,19 $\pm 0,04^{**}$	2,81 $\pm 0,08^{**}$	76,2 $\pm 4,33$	2,03 $\pm 0,02^{**}$
Амтизол + Каррагинин	50	1,21 $\pm 0,08$	87,81 $\pm 2,16$	0,85 $\pm 0,02$	4,48 $\pm 0,11$	80,91 $\pm 2,12$	4,37 $\pm 0,06$
Амтизол + АСК + Каррагинин	50 100	0,85 $\pm 0,05^{**}$	72,36 $\pm 1,91^{**}$	0,97 $\pm 0,04^{**}$	3,25 $\pm 0,09^{**}$	77,3 $\pm 2,56$	3,17 $\pm 0,05^{**}$
Гесперидин + Каррагинин	50	1,24 $\pm 0,05$	89,45 $\pm 2,68$	0,73 $\pm 0,03$	4,51 $\pm 0,12$	82,7 $\pm 3,18$	4,29 $\pm 0,04$
Гесперидин + АСК + Каррагинин	50 100	0,83 $\pm 0,06^{**}$	74,17 $\pm 2,47^{**}$	0,98 $\pm 0,05^{**}$	3,22 $\pm 0,07^{**}$	78,3 $\pm 2,61$	3,31 $\pm 0,05^{**}$

Примечание: \* – различие с контролем статистически значимо ( $p < 0,05$ ); \*\* – различие с каррагином статистически значимо ( $p < 0,05$ )

Таким образом, изучение влияния антигипоксантов и АСК на каррагинин – индуцированное воспаления показало, что АСК и антигипоксанты по-разному влияют на величину отека конечности животных, лейкограмму крови и СОЭ. Из представленных данных видно, что гипоксен и метапрот оказывают слабое противовоспалительное действие, а в комбинации с АСК потенцируют её противовоспалительный эффект, что проявляется уменьшением величины отека конечности, снижением выраженности изменений со стороны лейкоцитарной формулы крови и снижением СОЭ. На фоне комбинации гипоксена и АСК мы наблюдали наиболее выраженный противовоспалительный эффект. Амтизол и гесперидин не оказали влияния на величину отека, так же, как и не оказали выраженного влияния при их комбинировании с АСК. Из литературных источников известно, что основным патогенетическим фактором определяющим развитие острого отека после введения каррагинина, являются простагландины, поэтому можно предположить, что гипоксен и метапрот оказывают влияние на синтез простагландинов. Скорее всего, данный эффект объясняется антиоксидантными свойствами гипоксена и метапрота, а так же их влиянием на простагландиную фазу отека.

## Выводы

1. Каррагинин при субплантарном способе введения крысам через 3 часа вызывает развитие острой воспалительной реакции с отеком пораженной лапы и характерными изменениями картины крови (нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ). Воспаление сохраняется в течение 30 суток.
2. Гипоксен и метапрот в дозе 50 мг/кг оказывают слабое противовоспалительное действие, но потенцируют эффект ацетилсалициловой кислоты. Энтеральное введение гипоксена и метапрота в комбинации с ацетилсалициловой кислотой тормозит развитие воспалительной реакции и уменьшает её продолжительность.

## Список литературы

1. Алексеева А.В., Муравьев Ю.В. Подходы к прогнозированию риска возникновения гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами // Тер.архив. – 2000. – №5. – С. 25-28.
2. Барышникова Г.А. Ацетилсалициловая кислота как антитромбоцитарный препарат // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 1999. – №2.
3. Зефирова О.Н. Лекарство века // [http://www.1september.ru/ru/him/2000/no\\_101.htm](http://www.1september.ru/ru/him/2000/no_101.htm).
4. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. Медикаментозные осложнения. – СПб.: Питер, 2001. – 448 с.
5. Кокурина Е.В., Суслина З.А., Хромов Г.Л. Аксолонг новая буккальная форма ацетилсалициловой кислоты для применения в качестве антиагреганта // Тер.архив. – 1998. – Т.70. – № 1. – С. 32-37.
6. Насонов Е.Л. Ингибиторы циклооксигеназы-2: современная концепция (лекция) // Тер.архив. – 1999. – №11. – С. 54-57.
7. Насыбулина Н.М. Нестероидные противовоспалительные препараты и их лекарственные формы (обзор) // Хим.- фарм. журнал. – 1999. – №2. – С. 30-35.
8. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Влияние гипоксена на морфофункциональное состояние печени при экзогенной интоксикации // Эксперим. клинич. фармакология. – 2010. – №5. – С. 43-45.
9. Новиков В.Е., Крюкова Н.О., Новиков А.С. Гастропротекторные свойства мексидола и гипоксена // Эксперим. клинич. фармакология. – 2010. – №5. – С.15-18.
10. Петренко Ю.М., Владимиров Ю.А. Новое свойство аспирина и других салицилатов. Их способность к генерации радикалов за счет хелатирующе-окисляющего действия на катионы железа // Эксперим. клинич. фармакология. – 1998. – Т. 61, – № 1. – С.44-50.
11. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1998. – 704 с.
12. Рейхарт Д.В., Фисенко В.П., Хабриев Р.У. и др. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2000. – С. 234-241.
13. Румянцев Д.О., Кокурина Е.В., Байбуртский Ф.С. Клиническая фармакокинетика и метаболизм ацетилсалициловой кислоты. Современное состояние проблемы // Эксперим. клинич. фармакология. – 1998. – Т.61, № 6. – С.76-80.
14. Тареева И.Е., Андросова С.О. Влияние ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов на почки // Тер.архив. – 1999. – №6. – С.17-22.
15. Brooks P.M. Treatment of rheumatoid arthritis: from symptomatic relief to potential cure // Br. J. Rheumatol. – 1998. – V.37. – P.1265-1271.

УДК 615.9:615.416:616-001.8-074

## ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПЛАСТЫРЯ С ГИПОКСЕНОМ

С.О. Лосенкова<sup>1</sup>, Г.Н. Фёдоров<sup>1</sup>, Э.Ф. Степанова<sup>2</sup>, А.П. Гераскина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical Academy, 214019, Krupskaya St., 28, Smolensk, Russia

<sup>2</sup>Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Россия, 357532, Пятигорск, пр-т Калинина, 11

Проведено доклиническое изучение безопасности трансдермального пластыря с гипоксеном. Введение трансдермального гипоксена крысам в течение мес. в дозах 75-1500 мг/кг не вызывает гибели животных. Применение повреждающих доз 600-1500 мг/кг приводит к снижению прироста общей массы, изменению поведенческих реакций, нарушению функции почек, а также развитию несмертельных патологических изменений со стороны кровеносных органов крыс.

*Ключевые слова:* гипоксен, трансдермальный пластырь, субхроническая токсичность

## COMPARATIVE STUDY OF TRANSDERMAL HYPOXEN PLASTER TOXICITY

S.O. Losenkova<sup>1</sup>, G.N. Fyodorov<sup>1</sup>, E.F. Stepanova<sup>2</sup>, A.P. Geraskina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

<sup>2</sup>Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Russia, 357532, Pyatigorsk, Kalinin Av., 11

It is spent preclinical safety studying transdermal a plaster with hypoxen. Introduction transdermal of hypoxen to rats within a month in doses 75-1500 mg/kg does not cause destruction of animals. Application of damaging doses 600-1500 mg/kg results to decrease a lump gain, to change of behavioral reactions, infringement of function of kidneys, and also development of the nonlethal pathological changes from the party bleeding bodies of rats.

*Key words:* hypoxen, transdermal plaster, subchronic toxicity

Известно, что любое новое химическое соединение или лекарственная форма независимо от предполагаемых целей его применения должно быть охарактеризовано с точки зрения его возможной токсичности и биологической активности. Тем более это касается потенциальных лекарственных препаратов (ЛП), тестирование которых в доклинических испытаниях должно обеспечить получение достоверной токсикологической оценки [1].

Нами разработан и сконструирован состав трансдермального пластыря матричного типа с гипоксеном (натрия полигидроксифенилентиосульфатом). Гипоксен относится к группе антиоксидантов и антигипоксантов. Трансдермальный пластырь предназначен для лечебно-профилактического применения в качестве гастропротекторного средства.

Проведённые биофармацевтические исследования *in vitro* с использованием модели биологической мембраны, моделирующей кожные покровы, указывают на то, что степень высвобождения лекарственного вещества (ЛВ) из пластыря при накожном его наложении в течение 7 дней составляет 23,7% [2].

Целью исследования явилось изучение общетоксических свойств трансдермального гипоксена (ГП) при его применении в течение 1 мес. [3]. Изначально для исследования хронической токсичности выбран 2-месячный период применения трансдермального пластыря, но через 1 мес. эксперимента в контрольных группах животных зафиксировано раздражающее действие на кожу компонентов матрицы, при этом в опытных группах раздражающее действие отсутствовало. Период наложения в течение 1 мес. у животных соответствует длительности применения у человека в течение 7-14 дней.

### Методика

Использованный в работе трансдермальный гипоксен представляет собой пластырь матричного типа площадью 25см<sup>2</sup> (в 1 см<sup>2</sup> содержится 2 мг гипоксена). В состав матричного слоя входит лекарственное вещество гипоксен, а также вспомогательные вещества: натрия метабисульфит, пропиленгликоль – 1,2-поливинилпирролидон среднемолекулярный ПВП К30 [3].

Для проведения эксперимента было использовано 14 групп животных, по 12 особей в группе (6 самок и 6 самцов; всего 168 животных, масса 220-240 г). Животным 1-й группы ежедневно трансдермально вводили гипоксен в дозе 75 мг/кг. Крыс 1-6-й, 11-13-й групп через 1 мес. декапитировали под лёгким эфирным наркозом. Оставшихся животных оставляли для дальнейшего наблюдения в течение 1 мес., при этом животное не подвергали воздействию препарата. 2-й группе аналогичным образом накладывали пластырь с гипоксеном в дозе 600 мг/кг в течение 1 мес. с 4-кратной заменой пластыря. Животным 3-й группы накладывали пластырь с гипоксеном в дозе 1500 мг/кг массы тела животного в течение 1 мес., животным 4-й, 5-й, 6-й групп накладывали пластырь без ЛВ в течение 1 мес. площадью соответственно опытным группам. Животные 7-й и 8-й групп находились в эксперименте в течение 1 мес. под воздействием повреждающих доз ТГ (600 и 1500 мг/кг) и далее 1 мес. без пластыря для оценки степени восстановления животного. 9-я и 10-я группы, соответственно, явились контролями для 7-й и 8-й опытных групп. 11-й и 12-й группам в течение 1 мес. вводили гипоксен внутривенно в дозах 11,8 мг/кг и 23,6 мг/кг субстанции в 5 мл/кг 0,9% раствора натрия хлорида, 13-й группе вводили изотонический раствор натрия хлорида 5 мл/кг.

В ходе эксперимента общее состояние животных оценивали по тесту «открытое поле» [2]. Ежедневно измеряли массу тела крыс. Через 1 мес. эксперимента у животных собирали суточную мочу, оценивали прозрачность, относительную плотность и реакцию мочи (рН), изучали микроскопический состав осадка. Спустя сутки крыс декапитировали и проводили биохимические, гематологические исследования крови, патологоанатомические (гистологические) исследования органов. Предварительно у животных определяли массу органов (печень, сердце, почки, надпочечники, селезёнка, тимус) [2]. Статистическую обработку результатов исследований проводили на ПЭВМ типа IBMPC/ATPentium-IV с использованием пакета прикладных программ StatGraphics 5.0.

### Результаты исследования

Поведение животных опытной группы, получавшей ТГ в повреждающих дозах 600 мг/кг и 1500 мг/кг массы, достоверно отличалось от контрольной группы сравнения в дозе 23,6 мг/кг по всем показателям. Была заметно снижена двигательная активность животных: уменьшилось количество стоек, побегов, время в центре, но достоверно увеличилось количество болюсов. Поведение группы животных, получавшей ТГ в дозе 75 мг/кг, достоверно отличалось от контроля по таким показателям как количество стоек, побегов, грумингу, а от группы в сравнения (в дозе 11,8 мг/кг) по всем показателям, кроме числа пересечённых квадратов и числа болюсов.

Анализ мочи показал наличие солей (уратов, оксалатов), лейкоцитов, эритроцитов (до 12-и) в группах животных, получавших ТГ в дозах 600-1500 мг/кг. В контрольных группах прослеживалась аналогичная тенденция. Моча была прозрачна соломенно-желтого цвета. Показатели относительной плотности и реакции мочи (рН) у животных опытных групп отличались незначительно. Отмена препарата в опытных группах в течение 1 мес. способствовала снижению патологически повышенных показателей, но в контрольных группах значимых изменений при этом не наблюдали.

Результаты биохимического анализа сыворотки крови животных (крыс-самцов), получавших трансдермальный гипоксен в дозах 75, 600, 1500 мг/кг представлены в таблицах 1 и 2.

Длительное применение трансдермального пластыря с гипоксеном в дозах 600 мг/кг и 1500 мг/кг, а также матрицы без ЛВ (контроль) в течение 1 мес. способствовало значительному повышению уровня общего билирубина, как у самцов, так и у самок. Данные изменения, вероятно, связаны с нарушением функции печени. Изменения выходили за пределы физиологических норм. Данный показатель в опытных группах полностью не восстанавливался в течение 1 мес. без ЛПВ в отличие от контрольных групп.

При применении в течение 1 мес. ТГ в дозах 600 мг/кг и 1500 мг/кг, а также в группах сравнения с дозами 11,8 мг/кг и 23,6 мг/кг наблюдали случаи значительного снижения уровня в крови общего холестерина относительно контрольных групп. После отмены препарата в течение 1 мес. в опытных группах с дозами 600 мг/кг и 1500 мг/кг уровень холестерина также был достоверно ниже контрольных значений.

В ходе эксперимента установлено, что содержание общего белка в опытных группах достоверно ниже, чем в контрольных группах. Содержание альбуминов не превышало содержания глобулинов, что отчётливо заметно по значению альбумин/глобулинового коэффициента (>1,0). Понижение уровня альбуминов, возможно, связано с повреждением печени. После отмены препарата уровень общего белка повышался незначительно и был достоверно ниже контрольных значений. Повышение уровня глобулинов свидетельствовало о протекающем воспалительном процессе.



Проведение исследования в течение 1 мес. позволило установить, что активность АлАТ опытных групп с дозами 75 мг/кг, 600 мг/кг, 1500 мг/кг, а также в группах сравнения достоверно ниже значений контрольных групп и практически не отличались от интактных значений. Через 1 мес. после отмены препарата активность АлАТ повышалась только в контрольных группах. Уровень АсАТ достоверно не отличался в опытных группах от групп сравнения. При применении трансдермальной формы гипоксена в течение 1 мес. наблюдали резкое снижение активности щелочной фосфатазы в опытных группах как по отношению к контролю, так и по сравнению с интактными значениями. Через 1 мес. после отмены препарата наблюдали тенденцию повышения активности фермента.

Таблица 1. Сравнительные результаты биохимического анализа сыворотки крови экспериментальных животных при трансдермальном и внутривенном введении гипоксена (1-7 группы)

ГРУППЫ	1 группа	2 и 3 группы, 75 мг/кг		4 и 5 группы, 600 мг/кг		6 и 7 группы, 1500 мг/кг	
	Интакт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
Глюкоза, моль/л	14,53 ± 1,67	14,12 ± 1,43	13,47 ± 1,32#	8,22 ± 0,42	7,02 ± 0,25*°	8,60 ± 0,36	7,37 ± 0,29°
Билирубин общий, мкмоль/л	7,69 ± 0,41	8,68 ± 0,72	7,41 ± 0,92	20,42 ± 1,44	16,40 (гемолиз) ± 0,85*□°	22,55 ± 0,88	19,92 ± 1,87*□°
Холестерин, ммоль/л	2,48 ± 0,33	1,91 ± 0,15	1,72 ± 0,13	3,01 ± 0,11	1,79 ± 0,22*□	2,55 ± 0,16	1,83 ± 0,39*
Общий белок, г/л	73,00 ± 7,00	70,92 ± 3,84	61,04 ± 1,71*#	74,33 ± 3,62	64,67 ± 2,27*□°	88,17 ± 4,27	74,17 ± 4,99*
Альбумины, г/л	26,00 ± 2,50	29,06 ± 2,29	23,61 ± 2,84#*	34,83 ± 3,14	29,83 ± 3,35*□	34,00 ± 2,30	34,33 ± 3,16□°
Глобулин, г/л	47,00 ± 2,78	41,86 ± 4,82	37,43 ± 4,91#	39,50 ± 5,58	34,84 ± 3,60°	54,17 ± 5,33	39,83 ± 6,21*°
А/Г коэффициент	0,55 ± 0,08	0,69 ± 0,12	0,63 ± 0,15#	0,88 ± 0,17	0,87 ± 0,18□°	0,64 ± 0,10	0,86 ± 0,18*□°
АлАТ, мМ/л/час	1,45 ± 0,08	1,35 ± 0,39	0,94 ± 0,16*#	1,49 ± 0,06	0,92 ± 0,19*□	1,74 ± 0,11	1,19 ± 0,33*□
АсАТ, мМ/л/час	1,72 ± 0,05	2,25 ± 0,09	2,14 ± 0,08	2,55 ± 0,04	2,44 ± 0,12°	2,65 ± 0,08	2,58 ± 0,13°
Щелочная фосфатаза, мМ/л/час	315,83 ± 14,81	298,45 ± 8,34	134 ± 10,42# *	314 ± 6,37	137,5 ± 6,04*□°	377,5 ± 5,74	155,33 ± 7,87*□°
Мочевина, мМ/л	6,93 ± 1,47	8,69 ± 0,35	9,32 ± 0,31#	9,12 ± 0,20	9,90 ± 0,24□°	9,43 ± 0,37	8,75 ± 0,71°

Примечание: \* (p<0,05) – достоверно относительно контроля; # (p<0,05) – достоверно относительно субстанции гипоксена в дозе 11,8мг/кг; ° (p<0,05) – достоверно относительно субстанции гипоксена в дозе 23,6 мг/кг; □ (p<0,05) – достоверно относительно пластыря с гипоксеном после отмены препарата

При клиническом анализе крови уровень эритроцитов в опытных и контрольных группах животных не превышал физиологические нормы. Но в отдельных случаях в опытной группе, получавшей гипоксен в повреждающей дозе 1500 мг/кг, наблюдался гемолиз эритроцитов, при

этом количество эритроцитов было достоверно ниже контрольных показателей и групп сравнения. Через 1 мес. после отмены препарата показатели двух опытных групп проявляли тенденцию к повышению количества эритроцитов.

Таблица 2. Сравнительные результаты биохимического анализа сыворотки крови экспериментальных животных при трансдермальном и внутривнутрибрюшинном введении гипоксена (8-14 группы)

ГРУППЫ	8 и 9 группы через 7 дней после отмены пластыря, 600 мг/кг		10 и 11 группы через 7 дней после отмены пластыря, 1500 мг/кг		12 и 14 группы, внутрибрюшинное введение		
	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	11,8мг/кг	23,6мг/ кг
Глюкоза, ммоль/л	14,98 ± 0,35	14,65 ± 0,53	15,02 ± 0,86	14,83 ± 0,66	10,31 ± 1,28	9,67 ± 1,08	7,52 ± 1,43*
Билирубин общий, мкмоль/л	6,57 ± 0,50	11,08 ± 0,50*	6,43 ± 0,32	11,35 ± 0,41*	6,35 ± 0,96	10,50 ± 0,28*	6,24 ± 0,21
Холестерин, ммоль/л	1,93 ± 0,08	1,63 ± 0,07*	2,09 ± 0,09	1,87 ± 0,06*	2,82 ± 0,17	1,91 ± 0,02*	2,28 ± 0,24*
Общий белок, г/л	85,67 ± 5,08	77,17 ± 3,84*	88,50 ± 1,96	78,6 ± 3,23*	67,30 ± 2,03	83,17 ± 2,34*	76,50 ± 1,10*
Альбумины, г/л	20,50 ± 1,96	27,33 ± 2,27*	27,83 ± 3,0	24,33 ± 2,71	52,72 ± 2,41	56,67 ± 1,95	45,50 ± 1,10*
Глобулин, г/л	65,17 ± 4,85	49,83 ± 2,43*	60,67 ± 3,68	54,34 ± 3,49*	14,58 ± 0,52	26,50 ± 2,73*	31,00 ± 2,24*
А/Г коэффици- ент	0,32 ± 0,04	0,55 ± 0,04*	0,46 ± 0,08	0,45 ± 0,07	3,62 ± 0,08	2,14 ± 0,05	1,47 ± 0,03*
АлАТ, мМ/л/час	2,03 ± 0,13	0,96 ± 0,05*	1,98 ± 0,06	1,42 ± 0,08*	1,93 ± 0,06	0,51 ± 0,04*	0,31 ± 0,09*
АсАТ, мМ/л/час	1,95 ± 0,05	1,65 ± 0,04*	2,40 ± 0,06	2,10 ± 0,05*	2,59 ± 0,07	2,44 ± 0,06	2,16 ± 0,11
Щелочная фосфатаза, мМ/л/час	173,83 ± 4,67	169,0 ± 3,93	251,83 ± 5,61	216,67 ± 4,53*	228,18 ± 4,14	112,00 ± 3,92*	94,29 ± 3,91*
Мочевина, мМ/л	6,72 ± 0,32	7,17 ± 0,42	7,82 ± 0,37	6,93 ± 0,29	6,75 ± 0,51	7,12 ± 0,27	7,72 ± 0,20

Примечание: \* (p<0,05) – достоверно относительно контроля; # (p<0,05) – достоверно относительно субстанции гипоксена в дозе 11,8мг/кг; ° (p<0,05) – достоверно относительно субстанции гипоксена в дозе 23,6мг/кг; □ (p<0,05) – достоверно относительно пластыря с гипоксеном после отмены препарата

В опытных группах крыс-самцов, получавших ТГ в дозах 600 мг/кг и 1500 мг/кг, отмечено снижение содержания гемоглобина, что может быть следствием снижения количества эритроцитов в крови за счёт гемолиза эритроцитов. Данные изменения для самок не характерны.

После месячного периода отмены уровень гемоглобина в опытных группах крыс-самцов достоверно повышался. У самок данный показатель достоверно не изменялся.

Значения СОЭ в опытных и контрольных группах достоверно не отличались друг от друга. При этом зафиксированы отдельные случаи (16,7%) резкого подъёма значений СОЭ до 16,0 в опытной группе животных, получавших гипоксен трансдермально в дозе 1500 мг/кг. При отмене препарата в течение мес. прослеживалась тенденция к снижению значений СОЭ во всех исследуемых группах.

В ходе эксперимента установлено, что общее количество лейкоцитов при применении трансдермального пластыря с гипоксеном в течение 1 мес. у крыс-самцов в дозе 600 мг/кг достоверно увеличивалось аналогично значениям контрольной группы. Период отмены в течение 1 мес. среди самцов способствовал восстановлению значений в опытной группе по отношению к интакту. В опытной и контрольных группах наблюдалось снижение количества эозинофилов по отношению к интактным значениям. После отмены препарата в течение 1 мес. в опытной группе, получавшей гипоксен в дозе 600 мг/кг, а также соответствующей ей контрольной группе прослеживалась тенденция к увеличению количества эозинофилов. Снижение количества эозинофилов обычно наблюдается в начальном периоде острых воспалительных процессов. Появление эозинофилов является хорошим прогностическим признаком.

В крови экспериментальных крыс зафиксированы колебания уровня нейтрофилов. В опытной группе, получавшей гипоксен трансдермально в дозе 1500 мг/кг, а также в контрольных группах отмечалась лимфоцитопения. При отмене препарата данный показатель в вышеуказанной опытной и соответствующей ей контрольной группе не увеличивался, а продолжал снижаться.

Длительное трансдермальное введение гипоксена у крыс-самцов в дозе 600 мг/кг в течение 1 мес. способствовало достоверному увеличению количества тромбоцитов относительно контрольных и интактных значений, что проявлялось в увеличение её вязкости. Также зафиксировано достоверное увеличение количества тромбоцитов по отношению к контрольным и интактным значениям в опытной группе крыс-самцов и самок, получавшей ТГ в дозе 1500 мг/кг. Через 1 мес. отмены препарата количество тромбоцитов в опытных группах не восстанавливалось, а в одной из контрольных групп резко повышалось.

При применении ТГ у животных опытных групп значение коэффициента массы сердца достоверно менее значений коэффициента групп сравнения с дозами субстанции гипоксена 11,8 мг/кг и 23,6 мг/кг.

Коэффициенты массы печени в опытных группах, получавших ТГ в дозах 75 мг/кг (самки), 600 мг/кг, 1500 мг/кг (самцы) достоверно превышали значения групп сравнения.

Применение ТГ в дозах 600мг/кг способствовало достоверному увеличению значений коэффициента массы тимуса относительно контрольных значений. Отмена препарата (в дозе 600 мг/кг) способствовала уменьшению значений коэффициента массы тимуса у самок. Значения коэффициентов массы тимуса во всех опытных группах достоверно превышали значения групп сравнения.

Трансдермальное введение гипоксена в дозе 600 мг/кг способствовало достоверному уменьшению значений коэффициента массы правого надпочечника относительно контрольных значений. В дозе 1500 мг/кг наоборот, прослеживалась динамика достоверного увеличения значений коэффициентов массы органа, относительно контроля. Значения данного коэффициента во всех опытных группах были достоверно ниже значений групп сравнения в дозах 11,8 мг/кг и 23,6 мг/кг. Значения коэффициента массы селезёнки во всех опытных группах значимо не отличались от контрольных, но в дозе 1500 мг/кг коэффициент массы достоверно меньше значений группы сравнения с дозой 23,6 мг/кг. Все вышеперечисленные изменения отсутствовали при применении ТГ в дозе 75 мг/кг.

## Заключение

Таким образом, длительное применение трансдермального пластыря с гипоксеном в течение 1 мес. приводит к некоторым изменениям в организме лабораторных животных, вероятно, что данные колебания в крови экспериментальных животных связаны не только с длительным трансдермальным введением ЛВ в повреждающих дозах, но и влиянием компонентов матрицы пластыря. Так как кожа является органом иммунной системы, поэтому удаление значительного количества шерстного покрова животного может оказать негативное влияние на исследуемые параметры. Отмена препарата в течение 1 мес. не всегда способствовала восстановлению патологически завышенных или заниженных параметров.

При введении трансдермального гипоксена в дозе 75 мг/кг в течение 1 мес. исследуемые показатели достоверно не отличались от контрольных, а также значений группы сравнения, получавшей раствор гипоксена внутривенно в дозе 11,8 мг/кг. Трансдермальные дозы 600 мг/кг и 1500 мг/кг явились повреждающими, но не вызывали гибели животных. Гипоксен в дозе 1500 мг/кг оказывал значительное повреждающее воздействие, что было отмечено при исследовании показателей крови, мочи, коэффициентов масс органов и свидетельствовало о протекающем воспалительном процессе в печени, почках, сердце, мочевыводящих путях крыс.

#### Список литературы

1. Еропкин М.Ю., Еропкина Е.М. Культуры клеток как модельная система исследования токсичности и скрининга цитопротекторных препаратов. – СПб.: Морсар А.В. – 2003. – 239 с.
2. Лосенкова С.О., Степанова Э.Ф. Конструирование и биофармацевтические исследования трансдермальных композиций с антигипоксантом // Вестн. нов.мед. технологий. – 2009. – Т.16, №3. – С. 135-137.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ // Под ред. Р.У. Хабриева. – М.: ОАО «Медицина», 2005. – 832 с.

## ОБЗОРЫ

УДК 615.779.9-07

### СОВРЕМЕННЫЕ, НАИБОЛЕЕ УПОТРЕБЛЯЕМЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИБИОТИКОВ

*Н.Ф. Фаращук, Ю.П. Цюман*

*Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

В статье приводится обзор современных лабораторных методов качественного и количественного анализа антибактериальных препаратов, их эффективности и эквивалентности. Рассматриваются преимущества, недостатки и технологические особенности применяемых методов.

*Ключевые слова:* антибиотики, лабораторный анализ, качество, эффективность

### THE MOST COMMON LABORATORY ANTIBIOTICS RESEARCH METHODS

*N.F. Farashchuk, Yu.P. Tsyuman*

*Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

The article is a review on modern laboratory methods of the qualitative and quantitative analysis of antibacterials, their efficiency and equivalence. Advantages and disadvantages as well as technological features of the applied methods are considered.

*Key words:* antibiotics, laboratory analysis, quality, efficiency

Врачу, не искушенному в тонкостях фармацевтического бизнеса, борьба компаний, производящих лекарства, видна исключительно в виде обилия рекламы в периодических изданиях, разнообразных листовок-вкладышей. На самом деле конкуренция фармфирм за рынок лекарственных препаратов часто приобретает острый и жесткий характер. И одним из основных критериев в этой борьбе является качество препаратов, их клиническая эффективность [8]. Согласно данным отечественных и зарубежных периодических изданий, применение некачественных антибиотиков приводит к хронизации заболеваний, росту инвалидизации и смертности [1], а также к формированию резистентности бактерий [16].

Для исследования антибиотиков применяют хроматографические, спектроскопические, биологические, химические (идентификация с помощью химических реакций, количественное определение титриметрическими методами и т.д.) методы. Существует также целый ряд физико-химических методов анализа антимикробных препаратов: хемиллюминиметрия и биохемиллюминиметрия, колориметрические и спектрофотометрические методы, электрофорез, полибуферное распределение, экстракция, эксорбция – сочетание экстракции и сорбции.

Для количественного определения антибиотиков применяют различные спектральные методы – в первую очередь, фотоколориметрический и спектрофотометрические методы. Например, для определения концентрации раствора эритромицина можно применить фотоколориметрический метод, основанный на изменении абсорбции раствора антибиотика после взаимодействия его с серной кислотой. Антибиотики тетрациклинового ряда могут быть определены спектрофотометрическим методом по полосе поглощения, исчезающей после щелочного гидролиза действующего вещества. Наряду с вышеперечисленными методами количественного анализа антибиотиков используются и хроматографические, спектр которых также довольно разнообразен: бумажная хроматография, тонкослойная хроматография (ТСХ), эксклюзионная хроматография (гель-фильтрация, молекулярно-ситовая фильтрация, гелепроницающая хроматография). Для идентификации антибиотиков используются ТСХ и спектроскопические методы (ИК- и УФ-спектроскопия), а для количественного определения – УФ-спектроскопия.

Важнейшим методом анализа, который используется как для идентификации, так и контроля чистоты и количественного определения антибиотиков в странах с развитой фармацевтической промышленностью (США, Англия, Япония, страны ЕС), является высокоэффективная жидкостная хроматография [9, 11, 15]. Бурно развиваясь в последнее десятилетие, этот метод открыл возможность разделения смесей, содержащих десятки и сотни компонентов [9]. Принципы

хроматографии весьма универсальны, благодаря чему она оказалась пригодной для изучения объектов самой разной природы, в частности антимикробных препаратов [11]. Жидкостная хроматография (ЖХ) – способ (метод) хроматографического разделения смесей веществ или частиц, основанный на различии в скоростях их перемещения в системе несмешивающихся и движущихся относительно друг друга фаз [11]. Подвижная фаза в жидкостной хроматографии выполняет двойную функцию: 1) обеспечивает перенос десорбированных молекул по колонке; 2) регулирует удерживание в результате взаимодействия с неподвижной фазой (сорбции) и с молекулами разделяемых веществ [19]. ВЭЖХ – метод разделения веществ на мелкозернистых сорбентах (с частицами размером менее 15 мкм) при повышенном давлении [2]. Можно выделить основные «плюсы» жидкостной хроматографии: 1) разделение носит динамический характер, что обуславливает большую эффективность хроматографического разделения по сравнению со статическими методами сорбции и экстракции; 2) хроматография позволяет решать как аналитические задачи (разделение, идентификация, определение), так и препаративные (очистка, выделение, концентрирование) [19, 41]; 3) большой диапазон молекулярных масс веществ, с которыми можно работать: от нескольких единиц до десятков миллионов, что существенно шире, чем в газовой хроматографии (современные методы ВЭЖХ позволяют анализировать как смеси ионов или молекул, так и смеси ферментов, белков и даже вирусов); 4) мягкость условий (почти все разделения можно проводить при температурах, близких к комнатной, при отсутствии контакта с воздухом) делает ее особенно пригодным, а зачастую единственным методом исследования лабильных соединений, в частности биологически активных веществ и биополимеров; 5) эффективность разделения, которую уже сейчас дает ВЭЖХ (до 150000 теоретических тарелок на 1 м), существенно превосходит достигнутую в газовой хроматографии (ГХ); 6) метод ВЭЖХ дает возможность препаративно выделить из сложной смеси в мягких условиях чистые вещества, которые можно далее исследовать другими физико-химическими методами; 7) чувствительность, достигаемая в ВЭЖХ, в ряде случаев превосходит чувствительность в тонкослойной хроматографии, а высокоселективные детекторы позволяют определять микроколичества веществ в сложных смесях [3, 11, 15].

Метод ВЭЖХ применяется для анализа широкой совокупности различных антибиотиков, позволяя провести не только количественный анализ, но и оценить эквивалентность [4, 12, 50]. Данные об исследовании ЛС методом ВЭЖХ есть как в русских источниках, так и в зарубежной прессе, но с преобладанием последних. Найден только один источник на русском языке, в котором приводится анализ цефтриаксона в лекарственной форме порошок для инъекций методом ВЭЖХ [10].

Большинство изученных зарубежных источников, описывающих определение различных антибиотиков с помощью жидкостной хроматографии, останавливается на обращено-фазовом варианте ВЭЖХ. Есть данные об определении ванкомицина [20], меропенема [25, 31, 32] и других карбапенемов [24, 37] цефалоспоринов [40], гемифлоксацина мезилата [43], амоксициллина [42] в плазме, сыворотке крови и моче человека. Приводятся также данные об изучении стабильности различных лекарственных препаратов в растворе: анализ меропенема и продукта его деградации, окситетрациклина, колистина и спирамицина [29], тобрамицина и цефтазида [41], цефалоспоринов [46]. Исследовано количественное содержание канамицина в тканях свиньи [23], колистина в образцах гомогенизированной мозговой ткани мышей [33], а также азитромицина [22], тетрациклина, хлортетрациклина в жидком коровьем навозе [49], остаточных тетрациклинов в меду [30], хинолонов, фторхинолонов, макролидов в образцах воды из окружающей среды [44], пенициллиновых антибиотиков, триметоприма в образцах молока [21, 35]. Особого внимания заслуживает анализ количественного содержания меропенема в порошке для инъекций [38]. В этом исследовании определяли концентрацию и стабильность активного вещества после 24 часов хранения при 4°C с помощью обращено-фазовой ВЭЖХ.

В большинстве приведенных исследований применялся именно метод обращено-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии, причем подвижная фаза обычно содержала ацетонитрил или метанол и фосфатный буфер в различных объемных соотношениях при разном рН. Анализ проводился на колонке С18 с фотодиодной детекцией [20, 29, 31, 34, 45-49], с УФ-спектрометрией [23, 32, 38, 42, 43], с флуоресцентной детекцией результатов анализа [30, 44]. Редко встречались случаи анализа методом ВЭЖХ с амперометрической детекцией с использованием алмазного электрода [21], электрохимической детекцией [26]. Для проведения большинства анализов применялся изократический режим элюирования, в редких случаях – градиентный [40]. Есть данные о применении ВЭЖХ в совокупности с масс-спектрометрией [44]. Из наиболее последних приводятся сведения об определении 11 антибиотиков (сульфодиазин, N(4)-ацетилсульфодиазин, сульфометазин, N(4)-ацетилсульфометазин, сульфомеразин, N(4)-ацетилсульфомеразин, сульфометоксазол, триметоприм, амоксициллин, амоксициллиновая кислота, ампициллин, ампициллиновая кислота, хлорамфеникол, тиамфеникол, окситетрациклин и хлортетрациклин) и их метаболитов в тканях рыбы и мышцах с помощью метода предварительной ферментативно-микроволновой экстракции и ВЭЖХ с масс-спектрометрией [27], а также методом

ЯМР и ВЭЖХ количественное определение фторхинолонов [39], определение биоэквивалентности норфлоксацина в ветеринарных растворах [28] и в образцах плазмы человека [36].

Роль хроматографии в XX в. нарастала с заметным ускорением. Пока нет признаков изменения этой тенденции и в нынешнем столетии. Конечно, разработка селективных сенсоров, совершенствование метода прямого инъекционного анализа, а также компьютерная поддержка таких точных методов измерения, как ЯМР и масс-спектрометрия, могут привести к автоматизации массовых рутинных анализов, однако приоритет в прямом разделении сложных смесей и получении высокочистых компонентов надолго останется за хроматографией [5].

Количественное определение некоторых антибиотиков, для которых ВЭЖХ-определение затруднено, проводят микробиологическим методом. Примером таких антибиотиков являются аминогликозиды (канамицин, гентамицин и т.д.). Данные вещества не поглощают электромагнитное излучение ближнего УФ-диапазона и поэтому не могут быть непосредственно (т.е. без дополнительного превращения в другие соединения) определены методом ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием [6].

Микробиологический метод количественного определения антибиотиков основан на способности антибиотиков угнетать рост микроорганизмов. Активность исследуемого антибиотика оценивают путем сравнения угнетения роста чувствительных микроорганизмов, вызванного известными концентрациями исследуемого антибиотика, и государственного стандартного образца данного антибиотика.

Существует две разновидности микробиологического определения активности антибиотиков: метод диффузии в агар [7] и турбидиметрический метод.

Метод диффузии проводят на твердых средах. Среда засевают определенным количеством указанных в НД тест-микроорганизмов. Далее на поверхность среды наносится раствор исследуемого антибиотика и стандартного образца. После инкубирования в течение определённого времени измеряют диаметр зон угнетения роста тест-микроорганизмов, вызванного исследуемым антибиотиком и ГСО. Диаметр зоны подавления роста при прочих равных условиях будет зависеть от концентрации антибиотика, чувствительности испытуемого микроорганизма и от способности антибиотика диффундировать в агар. Метод особенно полезен при изучении фармакокинетики антибиотиков, при определении концентрации антибиотиков в органах животных, плазме крови и т.д. В настоящее время этот метод широко используется в клинических лабораториях вследствие простоты, скорости и легкости проведения опыта. В лабораторной практике применяют диски, изготовленные из фильтровальной бумаги, пропитанные антибиотиками и высушенные.

Определение активности антибиотиков турбидиметрическим методом проводится аналогично, но в жидкой среде, находящейся в пробирке. О степени угнетения роста микроорганизма судят по величине мутности среды в присутствии сульфосалициловой или других кислот. Турбидиметрия и нефелометрия – оптические методы; анализ основан на поглощении и рассеянии лучистой энергии взвешенными частицами определяемого вещества. В настоящее время в российских лабораториях наиболее часто применяются три модификации метода: метод Брандберга-Робертса-Стольников (азотная кислота) – полуколичественный; метод сульфосалициловой кислоты – количественный; метод трихлоруксусной кислоты – количественный.

На основании достаточно большого исследуемого материала в подавляющем большинстве случаев отмечалось соответствие результатов, полученных этими методами. Однако метод серийных разведений имеет преимущество перед диско-диффузионным анализом, так как позволяет получить информацию не только о факте резистентности микроорганизма к антибиотику, но и оценить величину этой устойчивости [13, 14, 17].

Многие антибиотики являются смесями веществ, поэтому для характеристики количественного содержания действующего вещества в образце антибиотика, кроме обычных параметров (масса, массовая доля), используют единицы действия (ЕД). Такой подход был особенно актуален в период до начала широкого использования ВЭЖХ для количественного определения антибиотиков. Единицей действия называется минимальная масса антибиотика, которая подавляет развитие тест-микроорганизма в определённом объеме питательной среды. Обычно 1 ЕД соответствует 1 мкг чистого антибиотика (стрептомицин, тетрациклин), хотя бывают и исключения, например, 1 ЕД натриевой соли бензилпенициллина соответствует 0,5958 мкг данного вещества [18].

Микробиологические и физико-химические методы, используемые для анализа антибиотиков, имеют ряд недостатков, в частности для них характерны недостаточная чувствительность, специфичность и надежность (микробиологические методы), а также трудоемкая и длительная пробоподготовка (физико-химические методы). Поэтому, наряду с вышеуказанными методами, в последнее время получили широкое распространение методы иммунохимического анализа –

гомогенный поляризационный флуоресцентный иммуноанализ (ПФИА) и твердофазный иммуоферментный анализ (ИФА), которые применяются для осуществления лекарственного мониторинга и антибиотикотерапии. Метод ПФИА обеспечивает высокую точность определения и экспрессность анализа, а твердофазный ИФА является более чувствительным методом анализа. Другим перспективным направлением биоаналитической химии является метод иммуоаффинной экстракции, который позволяет повысить чувствительность и селективность различных методов определения, а также эффективно устранить влияние компонентов образца на результаты анализа.

### Заключение

Учитывая все вышесказанное, можно заключить, что в настоящее время существует большое количество методов лабораторного анализа антибиотиков. Но наиболее часто применяемыми остаются микробиологические методы и метод ВЭЖХ, дающие достаточно точные результаты и реально выполнимые.

### Список литературы

1. Белоусов Ю.Б. Дженирики – мифы и реалии // *Remedium*. – 2003. – №7-8. – С. 4-9.
2. Битуева А.В. Методические указания к выполнению СРС по курсу «Современные исследования в биохимии». – Улан-Удэ: Изд-во ВСГТУ, 2006. – 72 с.
3. Буланова А.В., Полякова Ю.Л. Хроматография в медицине и биологии. – Самара: «Самарский университет», 2006. – 116 с.
4. Гладкий А. Качество и надежность препарата Таксотер®: опыт компании sanofi-aventis // *Здоровье Украины*. – 2009. – Т.1, №1. – С. 3.
5. Даванков В.А., Яшин Я.И. Сто лет хроматографии // *Вестн. Рос. Акад. наук*. – 2003. – Т.73, №7. – С. 637-646.
6. Егорова Т.А., Клунова С.М., Живухина Е.А. Основы биотехнологии. – М.: Академия, 2003. – 208 с.
7. Есипов С.Е., Жиркова Л.Л., Воронкова В.В. Новый математический подход при определении концентрации антибиотиков методом диффузии в агар // *Антиб.химиотер.* – 1998. – №2. – С. 14-19.
8. Кеда Б.И. Всесоюзная конференция по применению хроматографии в биологии и медицине // *Лабораторн. дело*. – 1984. – №7 – С. 444-447.
9. Карпов О.И. Оригинальные препараты и копии макролидов: тенденции противостояния // *Фарматека*. – 2004. – №3-4. – С. 83-7.
10. Ламберт П.А., Конвей Б.Р. Сравнение фармацевтического качества генерических препаратов цефтриаксона и Роцефина // *Клин.микробиол. антимикроб. химиотер.* – 2004. – Т.6, №3. – С. 260-272.
11. Орлов В.И., Аратская А.А. Жидкостная хроматография: теоретические основы. – Дзержинск, 1997. – 42 с.
12. Писарев В.В., Смирнова Л.Б., Савченко А.Ю. и др. Оценка сравнительной фармакокинетики воспроизведенных лекарственных средств, содержащих рибавирин // *Антиб.химиотер.* – 2008. – №3-4. – С. 23-25.
13. Решедько Г.К., Стецюк О.У. Особенности определения чувствительности микроорганизмов диско-диффузионным методом // *Методические рекомендации. Методы бактериологического исследования условно-патогенных микроорганизмов в клинической микробиологии*. – М. – 1991. – С. 18.
14. Сидоренко С.В., Колупаев В.Е. Антибиотикограмма: диско-диффузионный метод. Интерпретация результатов. – М., Sanofi Pasteur, 1999. – 32 с.
15. Стыскин Е.Л., Ицкисон Л.Б., Брауде Е.В. Практическая высокоэффективная жидкостная хроматография. – М., 1986. – 213 с.
16. Ушакова Е.А. Проблемы фальсификации лекарственных средств: фокус на антимикробные препараты // *Клин.микробиол. антимикроб. химиотер.* – 2005. – №2. – С. 167-173.
17. Царенко С.В., Сидоренко С.В., Таирова К.Р. и др. Новая стратегия использования антибиотиков в нейрореаниматологии: эффективность *in vivo* при «неэффективности» *in vitro* // *Клин.анестезиол. реаниматол.* – 2006. – Т.3, №2. – С. 36-45.
18. Чарушин В.Н. Химия в борьбе с инфекционными заболеваниями // *Соросовский образовательный журнал*. – 2000. – Т.6, №3. – С. 64-72.
19. Шаповалова Е.Н., Пирогов А.В. Хроматографические методы анализа: Метод.пособие для спец. курса. – М., 2007. – 109 с.
20. Abu-Shandi K.H. Determination of vancomycin in human plasma using high-performance liquid chromatography with fluorescence detection // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2009. – V.395, N2. – P. 527-532.
21. Andrade L.S., de Moraes M.C., Rocha-Filho R.C. et al. A multidimensional high performance liquid chromatography method coupled with amperometric detection using a boron-doped diamond electrode for the



- simultaneous determination of sulfamethoxazole and trimethoprim in bovine milk // *Anal. Chim. Acta.* – 2009. – V.654, N2. – P. 127-132.
22. Boonleang J., Panrat K., Tantana C. et al. Bioavailability and pharmacokinetic comparison between generic and branded azithromycin capsule: a randomized, double-blind, 2-way crossover in healthy male Thai volunteers // *Clin. Ther.* – 2007. – V.29, N4. – P. 703-710.
  23. Chen Y., Chen Q., Tang S. et al. LC method for the analysis of kanamycin residue in swine tissues using derivatization with 9-fluorenylmethyl chloroformate // *J. Sep. Sci.* – 2009. – V.32, N21. – P. 3620-3626.
  24. Dreetz M., Hamacher J., Eller J. et al. Serum bactericidal activities and comparative pharmacokinetics of meropenem and imipenem-cilastatin // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1996. – V.40, N1. – P. 105-109.
  25. Elragehy N.A., Abdel-Moety E.M., Hassan N.Y. et al. Stability-indicating determination of meropenem in presence of its degradation product // *Talanta.* – 2008. – V.77, N1. – P. 28-36.
  26. Fedorowski J., LaCourse W.R. A review of post-column photochemical reaction systems coupled to electrochemical detection in HPLC // *Anal. Chim. Acta.* – 2010. – V.657, N1. – P. 1-8.
  27. Fernandez-Torres R., Lopez M.A., Consentino M.O. et al. Enzymatic-microwave assisted extraction and high-performance liquid chromatography-mass spectrometry for the determination of selected veterinary antibiotics in fish and mussel samples // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2011. – V.54, N5. – P. 1146-1156.
  28. Frackowiak A., Kokot Z.J. Quantitative analysis of norfloxacin by <sup>1</sup>H NMR and HPLC // *Acta Pol. Pharm.* – 2012. – V.69, N4. – P. 597-601.
  29. German R., Bukowska B., Pajchel G. et al. Extremely long time stability study of selected antibiotic standards // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2010. – V.51, N3. – P. 758-763.
  30. Hakuta T., Shinzawa H., Ozaki Y. Practical method for the detection of tetracyclines in honey by HPLC and derivative UV-Vis spectra // *Anal. Sci.* – 2009. – V. 25, N9. – P. 1149-1153.
  31. Ikeda K., Ikawa K., Morikawa N. et al. High-performance liquid chromatography with ultraviolet detection for real-time therapeutic drug monitoring of meropenem in plasma // *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* – 2007. – V.856, N1-2. – P. 371-375.
  32. Ip M., Au C., Cheung S.W. et al. A rapid high-performance liquid chromatographic assay for cefepime, ceftazidime and meropenem // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1998. – V.42, N1. – P. 121-123.
  33. Jin L., Li J., Nation R.L. et al. Brain penetration of colistin in mice assessed by a novel high-performance liquid chromatographic technique // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2009. – V.53, N10. – P. 4247-4251.
  34. Kukulamude C., Santalad A., Boonchiangma S. et al. Mixed micelle-cloud point extraction for the analysis of penicillin residues in bovine milk by high performance liquid chromatography // *Talanta.* – 2010. – V.81, N1-2. – P. 486-492.
  35. Kuti J.L., Nightingale C.H., Knauff R.F. et al. Pharmacokinetic properties and stability of continuous-infusion meropenem in adults with cystic fibrosis // *Clin. Ther.* – 2004. – V. 26, N4. – P. 493-501.
  36. Maia M.B., Martins I.L., do Nascimento D.F. et al. Validation of a reversed-phase high-performance liquid chromatography method with fluorescence detection for the bioequivalence study of norfloxacin in plasma samples // *Ther. Drug Monit.* – 2008. – V.30, N3. – P. 341-346.
  37. Mattoes H.M., Kuti J.L., Drusano G.L. et al. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem // *Clin. Ther.* – 2004. – V.26, N8. – P. 1187-1198.
  38. Mendez A.S., Stepe M., Schapoval E.E. Validation of HPLC and UV spectrophotometric methods for the determination of meropenem in pharmaceutical dosage form // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2003. – V.33, N5. – P. 947-954.
  39. Michaleas S, Antoniadou-Vyza E. A new approach to quantitative NMR: fluoroquinolones analysis by evaluating the chemical shift displacements // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2006. – V.42, N4. – P. 405-410.
  40. Nemutlu E., Kir S., Katlan D. et al. Simultaneous multiresponse optimization of an HPLC method to separate seven cephalosporins in plasma and amniotic fluid: application to validation and quantification of cefepime, cefixime and cefoperazone // *Talanta.* – 2009. – V.80, N1. – P. 117-126.
  41. Pallotta K.E., Elwell R.J., Nornoo A.O. et al. Stability of tobramycin and ceftazidime in icodextrin peritoneal dialysis solution // *Perit. Dial. Int.* – 2009. – V.29, N1. – P. 52-57.
  42. Pires de Abreu L.R., Ortiz R.M., de Castro S.C. et al. HPLC determination of amoxicillin comparative bioavailability in healthy volunteers after a single dose administration // *J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2003. – V.6, N2. – P. 223-230.
  43. Rote A.R., Pingle S.P. Reverse phase-HPLC and HPTLC methods for determination of gemifloxacin mesylate in human plasma // *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* – 2009. – V.877, N29. – P. 3719-3723.
  44. Seifrtová M., Nováková L., Lino C. et al. An overview of analytical methodologies for the determination of antibiotics in environmental waters // *Anal. Chim. Acta.* – 2009. – V.649, N2. – P. 158-179.
  45. Shahab F.M., Kobarfard F., Dadashzadeh S. Simultaneous determination of a new antituberculosis agent KBF-611 and its de-acetylated metabolite in mouse and rabbit plasma by HPLC // *Arch. Pharm. Res.* – 2009. – V.32, N10. – P. 1453-1460.
  46. Signs S.A., File T.M., Tan J.S. High-pressure liquid chromatographic method for analysis of cephalosporins // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1984. – V.26, N5. – P. 652-655.

47. Sturini M., Speltini A., Pretali L. et al. Solid-phase extraction and HPLC determination of fluoroquinolones in surface waters // *J. Sep. Sci.* – 2009. – V.32, N17. – P. 3020-3028.
48. Sun X., Wu D., Shao B. et al. High-performance liquid-chromatographic separation of ofloxacin using a chiral stationary phase // *Anal. Sci.* – 2009. – V.25, N7. – P. 931-933.
49. Tylová T., Olsovská J., Novák P. et al. High-throughput analysis of tetracycline antibiotics and their epimers in liquid hog manure using Ultra Performance Liquid Chromatography with UV detection // *Chemosphere.* – 2010. – V.78, N4. – P. 353-359.
50. Vial J., Cohen M., Sassi P. et al. Pharmaceutical quality of docetaxel generics versus originator drug product: a comparative analysis // *Cur. Med. Res. Opin.* – 2008. – V.7, N24. – P. 2019-2033.

УДК 616.89-008.441.1+615.768

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ В ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР)

*Н.В. Семионенкова, И.А. Аргунова*

*Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

В обзоре подчеркивается высокая распространенность аффективных расстройств, создающая необходимость лечения пациентов в общей медицинской сети. Суммирована современная информация о применении отечественного анксиолитика афобазола в общей врачебной практике. Проведена сравнительная оценка различных препаратов с анксиолитическим эффектом. Представлены сведения о структуре, механизме действия, показаниях для назначения и безопасности афобазола. Уделено внимание клиническим исследованиям афобазола. Изложены преимущества лечения тревожных расстройств афобазолом у соматических пациентов, показаны возможности использования препарата врачами общей практики в амбулаторной сети.

*Ключевые слова:* общая врачебная практика, тревожное расстройство, депрессия, анксиолитик, антидепрессант

THE POSSIBILITIES OF THE THERAPY OF ANXIETY DISORDERS IN GENERAL MEDICAL PRACTICE: PROJECTS OF THE USE OF UNBENZODIAZEPINE ANXIOLYTIC AFOBAZOLE (REVIEW)

*N.V. Semionenkova, I.A. Argunova*

*Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

In the review a wide-spread of affective disorders requiring the necessity of treatment of patients in General Medical Care is underlined. Current information on the use of native anxiolytic afobazole in general practice has been summed up. Comparative evaluation of the drugs with anxiolytic effect has been provided. The data on the structure, pharmacodynamic effect, indications for the administration and safety of afobazole are given. Attention is paid to the clinical studies of afobazole. The advantage of the treatment of anxiety disorders with afobazole in somatic patients is stated. There have been shown the possibilities of the use of this drug by general practitioners in out-patient departments.

*Key words:* general practice, anxiety disorder, depression, anxiolytic, antidepressant

Эпидемиологические исследования, проводимые ВОЗ, и статистика отдельных стран показывают, что 5 из 10 основных причин нетрудоспособности в большинстве стран мира имеют отношение к психическим и поведенческим расстройствам. По расчетам ВОЗ, подобные нарушения наблюдаются примерно у 10% населения в целом и у 20% пациентов звена первичной медицинской помощи. На протяжении жизни психические нарушения переносят примерно 450 млн. человек.

Согласно данным проведенного в 2002 г. крупномасштабного эпидемиологического исследования КОМПАС (Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в практике врачей общесоматического профиля) с участием 800 врачей и 10541 пациента, распространенность аффективных расстройств в РФ составила 45,9% [8, 11].

Тревожные расстройства (ТР) наряду с депрессией относятся к наиболее распространенным формам психосоматической патологии. Симптомы патологической тревоги выявляют у 30-40% больных, обращающихся к врачам общей практики. Распространенность тревожных расстройств среди пациентов первичного медицинского звена в несколько раз выше, чем в общей популяции [4, 7, 20]. ТР часто сочетаются с депрессией и различными (преимущественно психосоматическими) заболеваниями, такими как язвенная болезнь, артериальная гипертензия, бронхиальная астма.

Из числа ТР в общей лечебной сети наиболее часто встречается генерализованное, риск заболеть которым в течение жизни колеблется от 5 до 10%. По сравнению с очерченным генерализованным ТР распространенность отдельных симптомов тревоги у пациентов общесоматических учреждений выше примерно в 2 раза, а по некоторым данным они выявляются в 28-76% случаев в зависимости от контингента обследуемых и применяемых диагностических инструментов.

Достаточно распространенным ТР является паническое расстройство, с основными клиническими проявлениями которого, тревожно-вегетативными приступами, в своей клинической практике часто приходится сталкиваться участковым терапевтам и врачам скорой помощи. При этом панические атаки, как правило, расцениваются как кризы при нейроциркуляторной дистонии, приступы стенокардии, абдоминальные боли при патологии пищеварительной системы и другие соматические маски. Установлено, что распространенность панического расстройства среди пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, достигает 53% [3, 8].

Аффективные расстройства утяжеляют течение соматических заболеваний, усложняют клиническую картину, снижают эффективность соматотропной терапии, увеличивают риск осложнений, частоту рецидивов, хронификации. Тревожно-депрессивное расстройство ухудшает прогноз соматического страдания, делая его резистентным к терапии [11].

Приближение к населению психиатрической помощи, обеспечение ее доступности невозможно только в рамках существующих психиатрических служб. Оно требует взаимодействия с системой общей медицинской помощи, в частности, в виде интеграции отдельных форм психиатрической помощи в учреждения первичной медицинской сети, прежде всего в территориальные поликлиники. Имеющиеся сейчас в России кадровые резервы психиатрической и психотерапевтической службы не в состоянии обеспечить растущие потребности в психиатрической и психотерапевтической помощи пациентам, наблюдающимся в первичном медицинском звене.

Ведение больных с аффективными и другими непсихотическими психическими расстройствами в условиях первичной медицинской сети может осуществляться врачами, не имеющими специальной психиатрической подготовки. С этой целью разработаны специальные обучающие программы подготовки медицинских работников первичной медицинской сети по профилактике и терапии психических расстройств, в том числе по диагностике и терапии тревожно-депрессивных расстройств [5, 6].

Особенно актуальной на современном этапе остается проблема овладения врачами общей практики и участковыми терапевтами навыками ведения легких тревожно-депрессивных состояний. Грамотный подбор эффективного фармакологического препарата или комбинированной терапии необходим в каждом конкретном клиническом случае [13]. Ряд работ последних лет, посвященных проблеме лечения пограничных психических нарушений и психосоматических расстройств, показал высокую потребность в фармакотерапии препаратами противотревожного (анксиолитического) спектра. Установлен рост потребления анксиолитиков в течение последнего десятилетия [2, 14].

Так как большинство тревожных расстройств характеризуются длительным течением и склонностью к рецидивированию, их терапия должна быть продолжительной. В настоящее время для лечения тревожных расстройств используются препараты следующих фармакологических групп, обладающие в ряду других свойств анксиолитическим эффектом: седативные растительные сборы, транквилизаторы (бензодиазепиновые и небензодиазепиновые) и антидепрессанты. Однако побочные эффекты многих препаратов ограничивают их применение в условиях первичного медицинского звена. Так, наиболее частым побочным эффектом при приеме транквилизаторов является седация. Степень ее выраженности и частота возникновения достаточно переменны, они зависят не только от химической структуры, но и от индивидуальной чувствительности пациента. Нередко седация отмечается даже при приеме так называемых «дневных транквилизаторов». К бензодиазепиновым транквилизаторам, особенно высокоэффективным и короткодействующим, достаточно быстро развивается привыкание, что нередко ведет к увеличению дозы для поддержания терапевтического эффекта. Масса пациентов с подобными проблемами наблюдается в настоящее время в общей лечебной сети. Значимым недостатком терапии бензодиазепиновыми транквилизаторами является возникновение «синдрома отмены» при прекращении терапии. Его проявлениями являются желудочно-кишечные расстройства, потливость, тремор, сонливость, головокружение, головная боль, непереносимость резких звуков и запахов, шум в ушах, раздражительность, беспокойство, бессонница, деперсонализация. Поэтому курс лечения транквилизаторами должен быть коротким (2-4 нед.). В случае длительного применения транквилизаторов для предотвращения абстиненции следует использовать более низкие дозы, дробные короткие курсы терапии, а отмену проводить в течение 1-2 мес. на фоне психотерапии или приема плацебо [3, 16].

Проведенные клинические плацебо-контролируемые исследования показали эффективность антидепрессантов не только при лечении депрессии, но и тревожных расстройств. Применение антидепрессантов в общей лечебной сети в некоторой степени ограничивает возможность развития побочных эффектов, которые различаются в зависимости от механизма их действия. В связи с риском их возникновения пациент в ходе терапии антидепрессантами должен находиться под наблюдением врача. Кроме того, имеются сообщения о возможности привыкания к ним.

Традиционно для лечения ТР используются трициклические антидепрессанты и ингибиторы моноаминоксидазы (МАО). Особенно актуально в настоящее время применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина как в виде монотерапии, так и в комбинации с препаратами других групп. Наиболее успешно из числа селективных ингибиторов обратного захвата серотонина для лечения ТР применяются флуоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам, флувоксамин. При плацебо-контролируемых испытаниях было показано, что каждый из этих препаратов эффективнее плацебо. Для препаратов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина возможны побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея, запоры. К недостаткам терапии антидепрессантами также относится необходимость постепенного снижения дозы препарата в течение 7-14 дней при завершении лечения [15, 17, 18, 19, 21].

Трициклические антидепрессанты, среди которых в амбулаторной практике чаще всего применяется amitриптилин, оказывают периферическое М-холиноблокирующее, гистаминергическое, миотропное, спазмолитическое действие, что определяет спектр их побочных эффектов (сухость во рту, нарушение аккомодации, задержка мочеиспускания, запор, тахикардия, снижение артериального давления, аритмия). Плохая переносимость трициклических антидепрессантов приводит к снижению качества жизни пациентов за счет так называемой поведенческой токсичности, что нередко побуждает врача к уменьшению дозировки назначаемых антидепрессантов и использованию препаратов этой группы в недостаточных субтерапевтических дозах.

Использование ингибиторов МАО также сопровождается большим количеством побочных явлений, в первую очередь из-за несовместимости этих препаратов с целым рядом пищевых продуктов. Наиболее частыми побочными эффектами при приеме ингибиторов МАО являются головокружение, колебание давления, увеличение веса, расстройство сна, снижение потенции, увеличение сердцебиения, отечность пальцев. Среди данной группы препаратов для использования в общей лечебной сети наиболее подходит селективный ингибитор МАО типа А пирлиндол (пиразидол), как обладающий наилучшей переносимостью.

Следовательно, основными факторами, определяющими выбор лекарственного препарата с противотревожной активностью, являются сочетание доказанной фармакологической активности и безопасности его применения, отсутствие «синдрома отмены» и влияния на концентрацию внимания, быстроту психомоторных реакций. С этой точки зрения применение небензодиазепинового анксиолитика афобазола в общей медицинской практике представляет несомненный интерес [2].

Афобазол разработан НИИ фармакологии РАМН на основе оригинальной методологии поиска селективных анксиолитиков, лишенных побочных эффектов, характерных для препаратов группы транквилизаторов, осуществленной с фармакогенетических позиций. Основой для выбора данного направления явилось доказательство зависимости эффектов бензодиазепиновых транквилизаторов от фенотипа эмоционально-стрессовых реакций. Экспериментально установлено, что у животных с выраженной реакцией страха бензодиазепины в низких дозах вызывают активирующее поведение действие, интерпретируемое как анксиолитическое. У животных, устойчивых к эмоционально-стрессовому воздействию, бензодиазепины обладают дозо-зависимым седативным влиянием. Эти данные были подтверждены в лабораторных экспериментах на здоровых добровольцах и при лечении больных с пограничными расстройствами. Гипотеза о новой мишени фармакологического воздействия транквилизаторов, направленного на коррекцию мембранных изменений, развивающихся при стресс-реакции, явилась основой для целенаправленной разработки селективного анксиолитического средства среди производных меркаптобензимидазола.

По химической структуре афобазол – 2[-2-(морфолино)-этил]-тио-5-этоксibenзилимидазола дигидрохлорид относится к производным 2-меркаптобензимидазола. Основным механизмом действия препарата заключается в том, что он препятствует развитию мембранно-зависимых изменений в ГАМК-бензодиазепиновом рецепторном комплексе, наблюдаемых при формировании эмоционально-стрессовых реакций и приводящих к снижению воздействия тормозных медиаторов на рецептор [9, 10].

Афобазол – селективный анксиолитик, не относящийся к классу агонистов бензодиазепиновых рецепторов. Препятствуя развитию мембранно-зависимых изменений в ГАМК-рецепторе, он восстанавливает и поддерживает нормальную чувствительность ГАМК-рецепторов к эндогенной ГАМК. Афобазол, в отличие от бензодиазепинов, не связывается непосредственно с ГАМК-рецепторами и поэтому не имеет побочных эффектов, характерных для препаратов этой группы. Препарат обладает анксиолитическим действием с активирующим компонентом, не сопровождающимся гипноседативными эффектами (седативное действие выявляется у афобазола в дозах, в 40-50 раз превышающих среднюю эффективную дозу ED<sub>50</sub> для анксиолитического

действия). У препарата отсутствуют миорелаксантные свойства, негативное влияние на показатели памяти и внимания. При его применении не формируется лекарственная зависимость и не развивается «синдром отмены».

Действие препарата реализуется преимущественно в виде сочетания анксиолитического и легкого стимулирующего (активирующего) эффектов. Уменьшение или устранение тревоги (озабоченность, плохие предчувствия, опасения, раздражительность), напряженности (пугливость, плаксивость, чувство беспокойства, неспособность расслабиться, бессонница, страх), и, следовательно, соматических (мышечные, сенсорные, сердечно-сосудистые, дыхательные, желудочно-кишечные симптомы), вегетативных (сухость во рту, потливость, головокружение), когнитивных (трудности при концентрации внимания, ослабленная память) нарушений наблюдается на 5-7 день лечения афобазолом. Максимальный эффект достигается к концу 4 нед. лечения и сохраняется в посттерапевтическом периоде в среднем 1-2 нед. Особенно показано применение препарата у лиц с преимущественно астеническими личностными чертами в виде тревожной мнительности, неуверенности, повышенной ранимости и эмоциональной лабильности, склонности к эмоционально-стрессовым реакциям. Афобазол нетоксичен (средняя летальная доза LD<sub>50</sub> у крыс составляет 1,1 г при ED<sub>50</sub> = 0,001 г).

Афобазол применяется у взрослых при тревожных состояниях как самостоятельного генеза (генерализованные тревожные расстройства, неврастения, расстройства адаптации), так и связанных с различными соматическими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, эссенциальная артериальная гипертензия, аритмии, бронхиальная астма, синдромом раздраженного кишечника, дерматологическая, онкологическая и другая патология). Также он используется при лечении нарушений сна, ассоциированных с тревогой, нейроциркуляторной дистонии, предменструального синдрома, алкогольного абсидентного синдрома, для облегчения «синдрома отмены» при отказе от курения. К противопоказаниям относятся беременность и период лактации, индивидуальная непереносимость препарата, детский возраст до 18 лет [9, 10].

Препарат применяется внутрь, после еды. Оптимальные разовые дозы афобазола 10 мг, суточные – 30 мг, распределенные на 3 приема в течение дня. Длительность курсового применения составляет 2-4 нед. При необходимости суточная доза препарата может быть увеличена до 60 мг, а длительность лечения до 3 мес.

Безопасность афобазола была доказана в ходе клинических испытаний, проведенных на базе психиатрической клинической больницы №12 Комитета здравоохранения г. Москвы. Было обследовано 30 больных (по 15 мужчин и женщин) в возрасте 19-45 лет с тревожными расстройствами в условиях индивидуально значимой психотравмирующей ситуации. Клинико-фармакологический анализ терапевтического действия афобазола при курсовом применении показал, что анксиолитическое действие препарата проявляется с 3-7-го дня лечения (положительная динамика показателей тревоги, повышенной раздражительности, аффективной лабильности). Быстрая нормализация сна связана, по-видимому, с уменьшением выраженности тревоги. Активирующий эффект проявлялся в устранении признаков повышенной истощаемости, апатичности, пониженного настроения и дневной сонливости. Вегетонормализующий эффект (в структуре анксиолитического действия) проявлялся в виде снижения интенсивности головных болей, потливости, тахикардии. Выяснено, что афобазол не обладает собственно гипнотическим и психостимулирующим действием. Нежелательных явлений от применения препарата не выявлено [12].

Клинико-фармакологическое изучение афобазола в качестве селективного анксиолитического средства проводилось в рамках II фазы клинических исследований согласно разрешению МЗ РФ №475 от 12.02.2002 г. по специально разработанному протоколу в соответствии с требованиями GCP (ОСТ-42-511-99 МЗ РФ 1998 г.), одобренным МЗ РФ и этическим комитетом, в клинических отделениях института фармакологии РАМН. В качестве препаратов сравнения использованы гидазепам и феназепам. Исследование проведено с использованием стандартизованных критериев отбора больных. Для оценки особенностей анксиолитического действия афобазола и препаратов сравнения отбирались больные с простыми тревожными и тревожно-астеническими расстройствами (F41.1 и F48.0 по МКБ 10). В исследовании участвовали 70 больных: 41 получали афобазол, 19 – гидазепам, 10 – феназепам. Одним из критериев включения больных в исследование являлось наличие преморбидных астенических черт личности.

В клинических условиях было получено подтверждение данных о наличии у афобазола анксиолитического действия, сочетающегося со стимулирующим компонентом. Установлены индивидуальные различия в действии афобазола у больных с простыми по структуре тревожными расстройствами, проявляющиеся в большей степени выраженности его анксиолитического действия у лиц с астеническими личностными особенностями и стимулирующего у лиц со стеническими чертами. Показано позитивное влияние препарата на показатели психофизиологического состояния – сенсомоторное реагирование и координацию, внимание и

кратковременную зрительную память, свидетельствующие об отсутствии у афобазола седативных и миорелаксантных свойств, характерных для бензодиазепинов.

В результате проведенного клинического исследования выявлено, что терапевтическая эффективность афобазола у больных с простыми по структуре тревожными и тревожно-астеническими расстройствами сопоставима с терапевтической эффективностью гидазепама и превосходит феназепам. В спектре психофармакологических эффектов препарата выявлены транквилизирующее и транквило-активирующее действия. В связи с отсутствием седативного эффекта афобазол может применяться у лиц, профессиональная деятельность которых требует сохранности функций внимания и памяти, что отличает его от бензодиазепинов. Установлена наиболее эффективная суточная доза препарата – 30 мг. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности практического применения афобазола [1, 2].

Клиническое исследование III фазы было проведено в НЦПЗ РАМН, Московском институте психиатрии МЗ РФ, СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, НИИ фармакологии им. В.В. Закусова и в ГНЦ ССП им. В.П. Сербского, в соответствии с протоколом у больных с генерализованными тревожными расстройствами и с расстройствами адаптации. В III фазе исследования афобазола в качестве анксиолитического средства у больных с генерализованными тревожными расстройствами и расстройствами адаптации (рандомизированное, сравнительное с диазепамом) оценивалась безопасность и терапевтическая эффективность афобазола у больных с генерализованными тревожными расстройствами и расстройствами адаптации [2, 9, 10, 14].

Исследование проведено у 150 больных 18-60 лет с генерализованным тревожным расстройством (основная группа – 40 больных, получавших афобазол, группа сравнения – 20 больных, получавших диазепам) и расстройствами адаптации (основная группа – 60 больных, получавших афобазол, группа сравнения – 30 больных, получавших диазепам).

В результате установлено, что афобазол эффективен в лечении больных с генерализованными тревожными расстройствами и расстройствами адаптации, является эффективным анксиолитиком и по действию не уступает диазепаму и оксазепаму. Вместе с тем, в отличие от бензодиазепинов, он характеризуется высокой переносимостью и отсутствием «синдрома отмены». Показано, что афобазол обладает сочетанием анксиолитического, вегетостабилизирующего и умеренно выраженного активирующего свойств, устраняет болезненные соматические ощущения, связанные с тревожными и тревожно-депрессивными нарушениями, не вызывает дневной сонливости и миорелаксации. Препарат рекомендуется для лечения больных с генерализованными тревожными расстройствами и расстройствами адаптации [2, 14].

Клиническое исследование по протоколу «Эффективность афобазола (таблетки 0,01) у больных бронхиальной астмой с тревожными расстройствами и оценка его взаимодействия с препаратами, применяемыми для лечения бронхиальной астмы» проводилось в ФГУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Росздрава». В исследование включались больные бронхиальной астмой с различной степенью тяжести, получающие адекватную противоастматическую терапию в возрасте от 18 до 60 лет, имеющие не менее 18 баллов по «Шкале тревоги Гамильтона». В результате проведенного исследования было установлено, что афобазол не влияет на эффективность терапии глюкокортикостероидами и бета-2-агонистами аднергических рецепторов, безопасен и хорошо переносится больными, в комплексном лечении больных бронхиальной астмой устраняет или снижает тревожные расстройства. Выраженность интегрального показателя тревоги по шкале Гамильтона снижается в 4,4 раза.

Клиническое исследование по протоколу «Терапевтическая эффективность препарата афобазол (таблетки 0,01) в комплексном лечении пациентов с синдромом раздраженного кишечника с тревожными расстройствами» проводилось в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко (Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова). В исследование были включены 20 больных 18-60 лет с синдромом раздраженного кишечника, получающие адекватное лечение, с оценкой не менее 18 баллов по «Шкале тревоги Гамильтона» и не менее 7 баллов по «Госпитальной шкале тревоги и депрессии». Афобазол назначался в комбинации с препаратами для лечения синдрома раздраженного кишечника в суточной дозе 30 мг курсом 30 дней.

В результате проведенного исследования установлено: 1) Информативность оценки выявления тревоги по «Шкале тревоги Гамильтона» с высокой степенью достоверности ( $p < 0,001$ ) коррелирует с оценкой выявления тревоги по «Госпитальной шкалой тревоги и депрессии». 2) Под влиянием афобазола в комплексном лечении пациентов с синдромом раздраженного кишечника происходит снижение выраженности тревоги по шкале Гамильтона в 5,4 раза. 3) Идентичные данные об эффективности афобазола получены по «Госпитальной шкале тревоги и депрессии». Устранение тревоги при 95% достоверности происходит в доверительном интервале 36-64%, депрессии 3-49%. 4) У пациентов с синдромом раздраженного толстого кишечника коррекция

тревожных расстройств происходит в комплексном лечении соматических симптомов. 5) Отмечена хорошая переносимость афобазола.

Клиническое исследование «Применение препарата афобазол при расстройствах адаптации у больных системной красной волчанкой» было проведено в Московском НИИ психиатрии Росздрава. В исследования были включены 40 больных в возрасте 18-70 лет, не получающие терапию психотропными препаратами. Афобазол назначался в дозе 15 мг/сутки на 42 дня. Результаты исследования показали высокую эффективность и безопасность препарата при лечении расстройств адаптации с тревожной симптоматикой у больных системной красной волчанкой. Выявлен гармоничный положительный эффект как на психический, так и на соматический компонент тревоги. Важным результатом явилось уменьшение под влиянием препарата чувства усталости, выраженного у больных системной красной волчанкой при наличии расстройств адаптации.

Клиническое исследование «Использование афобазола при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий» проведено в Федеральном центре сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. Было обследовано 65 больных в возрасте 19-60 лет с документированным эпизодом фибрилляции предсердий длительностью менее 48 часов и выраженными психосоматическими расстройствами. Контрольная группа из 23 человек лечилась только подобранным антиаритмическим препаратом. Основную группу составили 22 пациента, принимавших афобазол 30 мг/сутки, а при возникновении пароксизма – дополнительно пропанорм. Терапия афобазолом пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий без выраженных структурных изменений сердца сопровождалась уменьшением частоты пароксизмов, длительности эпизодов аритмии, более легкой переносимостью, имелась тенденция к трансформации в бессимптомную форму.

Таким образом, небензодиазепиновый анксиолитик афобазол продемонстрировал в клинических исследованиях (II-III фазы) высокую терапевтическую эффективность при тревожных и тревожно-астенических расстройствах, а также при целом спектре психогений [1, 2, 9, 10, 11, 12, 14].

В связи с возможностью применения афобазола не только в амбулаторной психиатрической практике, но и в общей медицине, возникла необходимость уточнения показаний к применению препарата с учетом широкого спектра психосоматических расстройств. С целью дальнейшего изучения эффективности и переносимости афобазола у пациентов с пограничными психическими нарушениями и психосоматическими расстройствами, а также для тщательного анализа адекватности использования практикующими врачами указанного препарата был разработан протокол и проведено натуралистическое исследование – программа «БАЗИС» [2, 9, 10].

Таким образом, проведение открытой наблюдательной программы терапии анксиолитиком афобазолом осуществлялось в 26 регионах России по единому протоколу с мониторингом из 4 крупных центров: ГУ Научный центр психического здоровья РАМН (академик РАМН, проф. А.Б. Смулевич), Московский НИИ психиатрии Росздрава (проф. В.Н. Краснов), ФГУ Санкт-Петербургский НИ психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева Росздрава (проф. Н.Г. Незнанов), ФГУ Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского Росздрава (проф. А.С. Аведисова). Координаторами программы и руководителями региональных центров были отобраны врачи, которые назначали препарат самостоятельно в соответствии с инструкцией по медицинскому применению афобазола.

Из центра ГУ НЦПЗ РАМН координировалось проведение программы в 7 региональных центрах городов: Ярославля, Самары, Петрозаводска, Казани, Томска, Иркутска, Москвы. В каждом из них было обследовано не менее 30 больных. Критерии включения определялись широким спектром невротических и обусловленных стрессом расстройств в МКБ-10, возраст пациентов составил от 18 до 65 лет. Среди 232 пациентов преобладали женщины среднего возраста (165 женщин, 67 мужчин,  $42,5 \pm 11,6$  года). Демографические и клинические характеристики выборки отражали особенности отбора больных: преимущество отдавалось пациентам, наблюдающимся в учреждениях общемедицинского профиля. Среди изученных больных преобладали состоящие в браке (68%), лица с высшим образованием и «благополучным» социальным статусом (служащие, лица творческого труда, руководители составили 59%). В плане анализа переносимости препарата представлялось важным, что среди больных, вошедших в программу «БАЗИС», оказалось много лиц, страдающих соматическими заболеваниями (преобладали остеохондроз позвоночника, артериальная гипертензия и ИБС).

Начальная суточная доза афобазола выбиралась в зависимости от тяжести психических расстройств и составляла 15 или 30 мг. В дальнейшем она могла быть увеличена вплоть до максимальной (60 мг/сут.). Продолжительность терапии составила 6 нед. Объективная оценка исходного состояния больных и динамика на фоне лечения афобазолом осуществлялась с помощью «Шкалы тревоги Гамильтона» и «Шкалы общего клинического впечатления» до начала терапии, на 7, 14, 28 и 42 дни лечения и на дополнительном (незапланированном) визите.



Результаты лечения афобазолом показали клиническую эффективность препарата. На момент окончания лечения средняя сумма баллов по шкале Гамильтона снизилась в 4 раза. «Шкала общего клинического впечатления» также свидетельствовала о положительной динамике, так как балльная оценка выраженности психического расстройства по этой шкале снизилась в 2 раза. Наибольшая активность афобазола отмечена у больных с невротическими и астеническими расстройствами. Препарат хорошо переносился и не влиял на показатели ЧСС и АД. Представленные данные позволили рекомендовать афобазол для использования в клинике пограничных состояний, а также при широком круге невротических состояний, наблюдающихся в общемедицинской сети [1].

### Заключение

Таким образом, афобазол имеет значительные преимущества при лечении соматических пациентов в связи с тем, что показания к его применению охватывают очень широкую популяцию как пациентов с психосоматическими расстройствами, так и практически здоровое население с симптомами тревоги. По эффективности у соматических пациентов с тревожными расстройствами афобазол не уступает эталонному анксиолитику диазепаму. Главным отличием афобазола от всех препаратов, применяемых по данным показаниям, является сочетание эффективности и безопасности, отсутствие «синдрома отмены» и отрицательного влияния на концентрацию внимания, быстроту психомоторных реакций. Это свидетельствует о перспективах применения афобазола при тревожных и тревожно-депрессивных расстройствах в широкой амбулаторной практике (в том числе неврологической и общесоматической), у гериатрических пациентов, у лиц, находящихся в стрессовой ситуации. По большинству показаний афобазол может быть заменой бензодиазепинам. Исключением являются серьезные психические расстройства.

### Список литературы

1. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Терапия тревожных расстройств: эффективность и переносимость терапии афобазолом // Справочник поликлинич. врача. – 2007. – №1. – С. 71-74.
2. Аведисова А.С., Чахава В.О., Лесс Ю.Э., Малыгин Я.В. Новый анксиолитик «Афобазол» при терапии генерализованного тревожного расстройства (результаты сравнительного исследования с диазепамом) // Психиатр.психофармакотер. – 2006. – Т.8, №3. – С. 3-6.
3. Воробьева О.В. Хронические тревожные расстройства в практике врача – интерниста // Компас в мире депрессий. – М., 2008. – №21. – С. 1-2.
4. Глушков Р.Г., Андреева Н.И., Алеева Г.Н. Депрессии в общемедицинской практике // РМЖ. – 2005. – №12. – С. 858-860.
5. Депрессия как общемедицинская проблема // Справочник поликлинич. врача. – 2006. – №2. – С. 29-33.
6. Евстигнеев Р.А. Распознавание и лечение депрессий в общемедицинской практике // Учебно-методическое пособие. – Минск, 2002. – 27 с.
7. Краснов В.Н. Депрессии в общемедицинской практике // Психиатр.психофармакотер. – 2002. – №5. – С. 181-183.
8. Краснов В.Н., Довженко Т.В., Бобров А.Е. Тревожно-депрессивные расстройства у пациентов первичной медицинской сети // Мед.вестник. – 2010. – №11 (516). – С. 9-10.
9. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. и др. Результаты клинического изучения селективного анксиолитика афобазола // Эксперим. клин.фармакол. – 2001. – Т.64, №2. – С. 15-19.
10. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В., Маметова Л.Э. Новый селективный анксиолитик афобазол // Журн. неврол. психиатр.им. Корсакова. – 2005. – Т.105, №4. – С. 48-54.
11. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Деев А.Д. Депрессивные расстройства в общемедицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога // Кардиология. – 2005. – №8. – С. 38-44.
12. Отчет о проведении I фазы клинической апробации Афобазола «Особенности специфического действия и переносимости Афобазола у больных с тревожными расстройствами и неврастенией». – М., 2001. – 18 с.
13. Погосова Г.В. Современные подходы к лечению расстройств депрессивного спектра в общемедицинской практике // РМЖ. – 2006. – Т.15, №6. – С. 513-517.
14. Смулевич А.Б., Андрущенко А.В., Романов Д.В. Психофармакотерапия тревожных расстройств пограничного уровня (сравнительное исследование анксиолитического эффекта афобазола и оксазепам у больных с расстройствами адаптации и генерализованным тревожным расстройством) // РМЖ. – 2006. – Т.14, №9. – С. 725-729.
15. Cowen P.J. Pharmacotherapy for anxiety disorders: drugs available // Advances in Psychiatric Treatment. – 1997. – N3. – P. 66-71.

16. Doyle A., Pollack M. Establishment of remission criteria for anxiety disorders // J. Clin. Psychiatry. – 2003. – V.64, Suppl. 15. – P. 40-45.
17. Lydiard R.B., Morton W.A., Emmanuel N.P. et al. Preliminary report: placebo-controlled, double-blind study of the clinical and metabolic effects of desipramine in panic disorder // Psychopharmacol. Bulletin. – 1993. – N29. – P. 183-188.
18. Michelson D., Lydiard R.B., Pollack M.H., et al. Outcome assessment and clinical improvement in panic disorder; evidence from a randomised controlled trial of fluoxetine and placebo // Am. J. Psychiatry. – 1998. – N155. – P. 1570-577.
19. Modigh K., Westberg, P., Eriksson E. Superiority of clomipramine over imipramine in the treatment of panic disorder: a placebo-controlled trial // J. Clin. Psychopharmacol. – 1992. – N12. – P. 251-261.
20. Tiller J.W.G., Bouwer C., Behnke K. Moclobemide and fluoxetine for panic disorder // Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neuroscience. – 1999. – N249 (suppl. 1). – P. 7-10.
21. Walker J.R., Koernisted K.D. Fear: the impact and treatment of social phobia // J. Psychopharmacol. – 2000. – N34 (suppl. 1). – P. 13-23.

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК: 616.345-006.03-072.1

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА ПРИ ЕГО АДЕНОМАХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ МАЛИГНИЗАЦИИ КАК АЛЬТЕРНАТИВА РЕЗЕКЦИИ КИШКИ  
А.В. Зензин<sup>1</sup>, Д.С. Михалик<sup>2</sup>, А.А. Павлов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Смоленский областной онкологический клинический диспансер, Россия, 214000, Смоленск, ул. Жукова, 19

<sup>2</sup>Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Аденомы толстого кишечника имеют высокий риск быстрого роста (увеличения в размерах) и перерождения в рак. Поэтому тактика ведения пациентов с данным предраковым заболеванием однозначна – эндоскопическая полипэктомия. В случае высокого риска малигнизации аденом особо остро стоит вопрос о выборе оперативного вмешательства: резекция толстого кишечника или малоинвазивное хирургическое вмешательство. В данной статье на конкретном примере рассматривается возможность эндоскопической полипэктомии, как альтернативы резекции кишки.

*Ключевые слова:* толстый кишечник, аденома, полипэктомия, малигнизация

ENDOSCOPIC MUCOSAL RESECTION OF THE LARGE INTESTINE WITH ADENOMAS OF HIGH MALIGNIZATION RISK AS AN ALTERNATIVE TO THE BOWEL RESECTION

A.V. Zenzin<sup>1</sup>, D.S. Mihalik<sup>2</sup>, A.A. Pavlov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Smolensk Regional Clinical Oncology Dispensary, Russia, 214000, Smolensk, Zhukov St., 19

<sup>2</sup>Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Large intestine adenomas have a high risk of rapid growth (increase in size) and oncological regeneration. Therefore, clinical management in case of this precancerous condition is unique, and is represented by endoscopic polypectomy. In case of a high risk of adenomas malignization surgical interference issue is especially urgent: resection of the large intestine vs. minimally invasive surgery. This article represents endoscopic mucosal resection of the large intestine with adenomas of high malignization risk as an alternative to the bowel resection.

*Key words:* large intestine, adenoma, polypectomy, malignization

Современный этап развития эндоскопического оборудования позволяет диагностировать на ранних этапах многие предраковые заболевания, одним из которых являются аденомы толстого кишечника. В случае высокого риска малигнизации аденом особо остро стоит вопрос о выборе оперативного вмешательства: резекция толстого кишечника или малоинвазивное хирургическое вмешательство. В настоящее время методики проведения эндоскопической резекции слизистой оболочки толстого кишечника при аденомах и ранних раках прямой и ободочной кишки считаются достаточно наработанными [2, 5, 9]. Проведение малоинвазивного хирургического вмешательства должно быть обеспечено как адекватным анестезиологическим пособием, так и дополнительными аксессуарами (диатермокоагулятор, инжектор с автоматической подачей жидкости в подслизистый слой, биопсийные щипцы и эндоскопический резектор или диссектор слизистой оболочки [3, 4].

Учитывая всё вышеизложенное следуе отметить, что эндоскопические оперативные вмешательства активно производятся не только за границей, но и в крупных эндоскопических центрах РФ [3, 4, 6, 9, 10]. Причём наиболее «благоприятными» органами желудочно-кишечного тракта для такого рода оперативных вмешательств считается желудок (имеет достаточную толщину подслизистого и мышечного слоев) и прямая кишка (имеет дополнительную фиксацию параректальной клетчаткой) [1, 7, 8]. Вмешательства на сигмовидной кишке, как на более «подвижном» отделе толстого кишечника, имеют высокий риск перфорации из-за малой толщины слоев ее стенки.

Независимо от органа желудочно-кишечного тракта, на котором производится эндоскопическое вмешательство, тактика проведения малоинвазивной хирургической манипуляции остается неизменной:

1. Диатермокоагуляционная «разметка» (прижигание) интактной слизистой вокруг экзофитного образования полого органа отступая на 5-6 мм от его края.
2. Инфузия в подслизистый слой органа с помощью инжектора ручной или автоматической подачи (параллельно произведенной ранее диатермокоагуляционной разметке) изотонического раствора NaCl (возможно, с добавлением 1 мл 1% раствора адреналина гидрохлорида) с целью более четкой визуализации основания экзофитного образования (за счет «приподнятия» его над общим рельефом слизистой оболочки).
3. Диатермокоагуляционный «надрез» слизистой по отмеченным разметкам резектором или диссектором с последующим «отслоением» ее вместе с экзофитным образованием до подслизистого слоя (резекция). С целью улучшения «отслоения» допускается использование дополнительных аксессуаров (биопсийные щипцы, «захват» по типу «крокодил» и т. д.).

Учитывая длительность оперативного вмешательства, пациенту рекомендуется анестезиологическое пособие в виде внутривенного или эндотрахеального наркозов. Возможное осложнение в виде кровотечения из сосудов подслизистого слоя устраняется путем их дополнительной «точечной» коагуляции. В послеоперационном периоде для заживления образовавшейся ожоговой язвы слизистой оболочки рекомендовано консервативное ее лечение Н-2 блокаторами и (или) репарантами (солкосерил, актовегин и т. д.).

Вышеописанный метод эндоскопического удаления полипов сигмовидной кишки (и других отделов ободочной кишки) с высоким риском малигнизации, как правило, является «золотым стандартом» малого оперативного вмешательства. Операцией выбора (при отсутствии противопоказаний) остается резекция сигмовидной кишки. Однако по ряду причин, проведение резекции сигмовидной кишки не всегда является возможной. Поэтому приоритет должен оставаться за малоинвазивными методами хирургического лечения, проведение которых может быть ограничено ввиду отсутствия должного эндоскопического оснащения. В таких случаях (с учетом квалификации и опыта работы врача-эндоскописта) может допускаться использование только «точечных» диатермокоагуляторов и диатермокоагуляционных петель, применяемых для полипэктомий.

Пример: пациент К., 63-х лет, был обследован в Смоленском областном онкологическом клиническом диспансере по поводу незначительной анемии (Hb – 100%), повышенного СОЭ (23 мм/ч), а также черного жидкого стула (мелены) в незначительном объеме около 3-4-х дней назад.

Пациенту были выполнены следующие виды дополнительных обследований: 1) УЗИ брюшной полости и почек – возрастные изменения; 2) общий анализ крови (кроме вышеуказанных показателей) – без изменений; 3) общий анализ мочи – без изменений; 4) рентгенография ОГК – возрастные изменения; 5) биохимия крови (кроме АЛТ и АСТ) – без изменений; 6) ФЭГДС: При исследовании в препилорическом отделе желудка по малой кривизне, передней и задней стенкам (на фоне слабо выраженных воспалительных изменений СОЖ) определялись 3 острых (поверхностных) язвы желудка по 0,2×0,2×0,1 см каждая, покрытых фибрином, без признаков кровотечения.

С учетом проводимой накануне консервативной терапии по поводу ревматоидного артрита в стадии обострения данные язвы желудка были расценены как симптоматические и являлись наиболее вероятным источником желудочно-кишечного кровотечения. Учитывая локализацию данных язв (с целью исключения перстневидноклеточного рака) из них взята расширенная гистология. Морфологически рак желудка был исключен.

Консервативная антисекреторная терапия («Ультоп» – 20 мг по 1 капс. 2 раза в день, курс – 7 дней) контрольным ФЭГДС констатировала полное заживление поверхностных язв желудка путем эпителизации (без рубца).

Косвенные признаки сопутствующего панкреатита в стадии неполной ремиссии, выявленные при ФЭГДС (подтверждены биохимическим исследованием крови), были купированы консервативно путем приема полиферментных препаратов («Панкреон» – по 2 таб. 3 раза в день, курс – 5 дней).

При проведении ФКС (осмотр – до купола слепой кишки) был выявлен единичный полип дистального отдела сигмовидной кишки (на 17-18 см от ануса по аппарату; полуциркулярной формы; расположен вдоль гаустр слизистой; размером около 3,0×1,0 см; с общим (широким) основанием; выступает в просвет кишки не более чем на 0,5 см; цвета слизистой; не эрозирован; больше напоминал полип 2-го типа по Yamada (классификация 1966 г.).

Вышеописанная эндоскопическая картина больше соответствовала малигнизированному полипу (или раннему раку) сигмовидной кишки, но расширенное цито-морфологическое исследование исключило данное подозрение («папилло-тубулярная аденома толстой кишки с дисплазией призматического эпителия 3-ей степени»).

Решением консультационного совета СООКД (в анамнезе у пациента – перенесенный инфаркт миокарда, сопутствующая артериальная гипертензия 2-3-ей степени, ревматоидный артрит и др.) в проведении резекции сигмовидной кишки пациенту было отказано. В качестве альтернативного решения ему была предложена эндоскопическая резекция слизистой сигмовидной кишки с одномоментным удалением полиповидных разрастаний на слизистой кишечника.

Ввиду отсутствия дополнительных аксессуаров, данное малоинвазивное вмешательство было произведено в амбулаторных условиях с применением только диатермокоагуляционной петли (используемой для полипэктомий) и электрохирургического комплекса «Olympus UES-10».

При проведении оперативного вмешательства была предпринята следующая тактика: фрагментарное (из-за больших размеров) иссечение полиповидных разрастаний на слизистой (произведено в 8 этапов) с последующей диатермокоагуляцией основания вышеописанного полипа до подслизистого слоя. При ФКС-контроле определялась поверхностная (ожоговая) язва слизистой размером около 3,0×1,5×0,2 см, покрыта некротическими массами. Контроль гемостаза. Сухо. Все удаленные фрагменты полипа были извлечены и направлены в патолого-анатомическую лабораторию. Результат морфологического заключения удаленных фрагментов: папиллярно-тубулярная аденома с дисплазией эпителия 3-ей степени. Малигнизации у основания полипа нет.

После проведенного оперативного вмешательства пациенту были даны следующие рекомендации: 1) постельный режим в течение 2-х дней после операции; 2) ограничение тяжелых физических нагрузок в течение 14 дней; 3) контроль артериального давления (дважды в день) в течение 7 дней. Регулярный прием пролонгированных гипотензивных препаратов, прописанных терапевтом; 4) «Солкосерил» – 10 мл, разведенных в 200 мл изотонического раствора NaCl – внутривенно капельно, медленно. 5 сеансов через день; 5) ФКС-контроль (сигмоскопия) через 1 мес.

При проведении ФКС-контроля спустя 1 мес. у пациента отмечалось полное заживление ожогового дефекта слизистой сигмовидной кишки, рецидивирование полипа исключено (слизистая интактна).

Пациент продолжает находиться на диспансерном наблюдении с проведением ФКС 4 раза в год (в течение 1-го года), 2 раза в год (в течение 2-го года) и 1 раза в год (пожизненно). Рецидива заболевания не выявляется.

## Выводы

1. При «благоприятных» условиях (удаленность опухоли от ануса; расположение ее на относительно прямом участке кишечника (вне физиологических изгибов), возможно с гиперинсуфляцией воздухом) появляется практическая возможность эндоскопического удаления аденом толстого кишечника с высоким риском малигнизации у основания и ранних раков ободочной кишки «приподнятого» типа (ИЗ СБ ) с использованием только диатермокоагуляционной петли (без инжекторов, резекторов и диссекторов слизистой) и оказания анестезиологического пособия пациенту.
2. Проведение данных эндоскопических малоинвазивных хирургических вмешательств (по показаниям!) возможно в амбулаторных условиях при наличии аксессуаров для полипэктомий (с учетом квалификации и опыта работы врача-эндоскописта).
3. Своевременно произведенное эндоскопическое оперативное вмешательство при полипах сигмовидной кишки, имеющих высокий риск малигнизации, позволяет исключить резекцию сигмовидной кишки (как операцию выбора) и улучшает качество жизни пациентов.

## Список литературы

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Изд.: Триада-Х, 1998. – 483 с.
2. Владимирова А.А., Внеустроев В.Г., Раевская Л.Ю. Зубчатая аденома слепой кишки // Клиническая эндоскопия. – 2007. – Т.11, №2. – С. 39-43.
3. Герхард Порт. Атлас колоноскопии. Руководство по профилактике карцином толстой кишки. – 2008. – 207 с.
4. Мел Ч. Уилкоккс, М. М. Навас, Дж. Й. Санг. Атлас клинической гастроинтестинальной эндоскопии (пер. с англ. под ред. Е.Д. Федорова). – М.: Изд.: ООО «Рид Элсивер», 2010. – 484 с.
5. Опыт диагностики эндоскопического лечения ранних форм рака желудка и толстой кишки / В.В. Бойко, И.В. Сариян, Р.М. Смачило и др. // Актуальные вопросы эндоскопической диагностики и лечения

- раннего рака пищеварительного тракта: Тез.докл. 6-го Российско-Японского симпозиума. – М., 2004. – С. 22.
6. Оскретков В.И. Освоение навыков видеоэндоскопических операций // Эндоскопическая хирургия: Мат. 8-го Всерос. съезда по эндоскопической хирургии. – М., 2005. – С. 98-99.
  7. Руководство по эндоскопии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки / В.В. Леонов, И.В. Донцов, З.С. Мехтиханов и др. – Харьков: Изд.: «Факт», 2004. – 136 с.
  8. Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Черепянцев Д.П. и др. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки: Учебное пособие. – М. Изд.: МЕДпресс-информ, 2008. – 200 с.
  9. John Nicholls. Intestinal polyps and polyposes. From genetics before diagnostics and treatment. – Springer-Verlag, Italia. – 2009. – 243 p.
  10. Yamada T. Atlas of gastroenterology. 6-th Ed. – Wiley Blackwell, 2009. – 102 p.

УДК 615.218.2(470.332):616-053.3

СЕЗОННОСТЬ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КАК ФАКТОР, ВЛИЯЮЩИЙ НА РОЗНИЧНУЮ РЕАЛИЗАЦИЮ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ (НА ПРИМЕРЕ Г. СМОЛЕНСКА)

*А.В. Крикова, М.С. Осташук*

*Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

Рынок антигистаминных препаратов характеризуется ярко выраженной сезонностью в связи с тем, что в весенне-летний период увеличивается количество возможных аллергенов (пыльца растений, кровососущие насекомые, активное солнце, пыль и др.). Это необходимо учитывать для своевременного принятия мер профилактики аллергических заболеваний.

*Ключевые слова:* аллергические заболевания, антигистаминные препараты, сезонность

SEASONALITY OF ALLERGIC DISEASES AS A FACTOR INFLUENCING THE RETAIL SALES OF ANTIHISTAMINE REMEDIES (SMOLENSK)

*A.V. Krikova, M.S. Ostashuk*

*Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

Pharmaceutical market of antihistamine remedies is characterized by pronounced seasonality due to the fact that in the spring-summer time the number of potential allergens (pollen, insects, the active sun, dust, etc.) became increased. It should be considered for the timely prevention of allergic diseases.

*Key words:* allergic diseases, antihistamine remedies, seasonality

Аллергические заболевания (АЗ) из сугубо медицинской проблемы переходят в разряд глобальных патологий. По прогнозам специалистов Института иммунологии ФМБА России, половина россиян к 2015 г. будет страдать той или иной формой аллергии [1]. Аллергия – своеобразная повышенная чувствительность человека, избыточный иммунный ответ на экзогенные вещества, т.н. аллергены, которые делят на неинфекционные (пыльцевые, инсектные и др.) и инфекционные (компоненты бактерий, грибов, вирусов). Пыльцевые и инсектные аллергены обладают наибольшей антигенной активностью.

Для каждой климатической зоны существуют свои сроки наибольшего распространения пыльцы. Для Смоленской области характерны 3 сезонных периода цветения растений: 1) весенний (с апреля по конец мая) – ветроопыляемые деревья; 2) летний (с июня по конец июля) – луговые и злаковые травы; 3) летне-осенний (с конца июля по октябрь) – сорные травы [3].

Инсектная аллергия – это аллергические реакции, возникающие при контакте с насекомыми. Наиболее часто аллергические реакции развиваются на укусы перепончатокрылых насекомых (пчел, ос, шмелей) и укусы кровососущих насекомых (комаров, мошек, слепней, мокрецов) [2].

Среди лекарств, применяющихся для лечения и профилактики аллергии, значительное место занимают антигистаминные препараты (АГП). В России большинство из них входит в перечень лекарственных средств, отпускаемых без рецепта врача [1].

Установлено, что продажи лекарственных препаратов во многом зависят от времени года. Сезонность – объективный фактор, его нужно принимать как данность и соответственно готовиться к нему заранее. Учитывая сезонные изменения спроса, можно существенно корректировать в течение года ассортимент лекарств, что будет способствовать максимальному товарообороту.

Целью работы явилось установление зависимости между темпами продаж АГП в розничном звене г. Смоленска и сезонностью аллергических заболеваний.

**Методика**

Исследование проведено в течение 2011-2012 гг. на базе аптеки «ЗАО Альтернатива», находящейся в спальном районе г. Смоленска (Краснинское шоссе), со среднедневной

посещаемостью 150 человек. В процессе работы с компьютерной базой аптеки применяли следующие методы: графический, сравнительный, маркетингового и математического анализов.

### Результаты исследования и их обсуждение

В результате анализа полученных данных была установлена в денежном и количественном эквиваленте доля АГП в реализации лекарственных средств населению. Полученные результаты подтвердили, что весной и летом спрос на АГП выше, нежели осенью и зимой (рис. 1, 2).

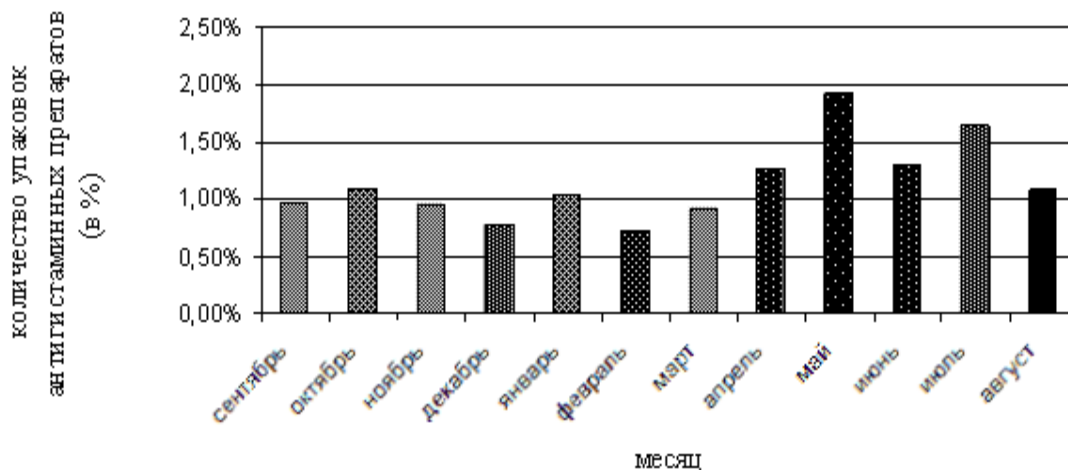


Рис. 1. Доля реализованных антигистаминных препаратов в ассортименте аптеки в количественном выражении в зависимости от месяца, %

Установлено, что пик продаж АГП наблюдается в мае и в июле. Следовательно, ассортимент аптечной организации в данный период нужно формировать таким образом, чтобы максимально удовлетворить потребность посетителей аптеки в АГП и увеличить товароборот данной группы препаратов

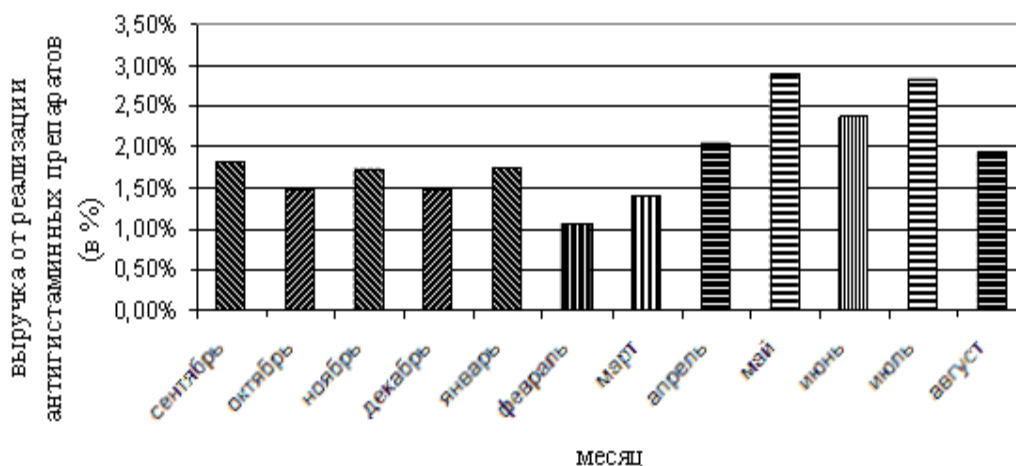


Рис. 2. Доля реализованных антигистаминных препаратов в ассортименте аптеки в денежном выражении в зависимости от месяца, %

В ходе исследования также был проанализирован ассортимент АГП, реализованных в мае и июле, и выявлены 10 самых продаваемых препаратов (табл.).



Таблица. ТОП-10 коммерческих продаж антигистаминных препаратов в аптеке с мая по август 2012 г.

№ п/п	ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ	МНН	Количественная доля от общего объема продаж антигистаминных препаратов, %	Средневзвешенная цена, руб.
1	Диазолин 0,1 г (таблетки)	Меггидролин	8	49-30
2	Псило-бальзам	Дифенгидрамин	8	169-90
3	Лоратадин (Озон)	Лоратадин	7,5	17-20
4	Диазолин 0,1 г (драже)	Меггидролин	7	49-40
5	Супрастин (таблетки)	Хлоропирамин	6	119-90
6	Цетрин №20	Цетиризин	5	161-50
7	Цетиризин ДС	Цетиризин	4,3	51-70
8	Лоратадин (Биосинтез)	Лоратадин	4	16-60
9	Лоратадин (Татхимфармпрепараты)	Лоратадин	4	20-00
10	Зодак (таблетки)	Цетиризин	4	110-30

Как видно из таблицы, в списке преобладают препараты первого и второго поколения в твердой лекарственной форме (таблетки) низкой и средней ценовой категории. При этом одно из ведущих мест (второе) занимает лекарственная форма для наружного применения (мазь). Это связано с тем, что в данный период посетители аптек жалуются на кожные высыпания и зуд вследствие укусов насекомыми. В данном случае мазь не только снимает аллергические проявления, но и оказывает противовоспалительный и ранозаживляющий эффект, что повышает спрос на ту или иную лекарственную форму.

#### Выводы

1. Спрос на антигистаминные препараты заметно варьирует от времени года, что необходимо учитывать при планировании аптеками соответствующих закупок.
2. Наибольшим спросом пользуются препараты, имеющие длительный опыт применения в фармакотерапии аллергических заболеваний, а также доступные по цене для широких слоев населения.

#### Список литературы

1. Назаренко В.Н., Гаврилова И.В., Акопян С.И. Антигистаминные препараты. От первого поколения к третьему // Аптечный бизнес. – 2012. – №3-4. – С. 36-40
2. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артамасова А.В. Аллергические заболевания. – М.: Медицина. – 1991. – 368 с.
3. Скепьян Н.А. Аллергические болезни: дифференциальный диагноз, лечение. – Минск: Беларусь, 2000. – 286 с.

УДК 616-006.04-08-039.75

ПРОЕКТ ЭЛАСТОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ  
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*В.И. Соловьев, А.В. Борсуков, М.А. Сафронова*

*Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

В проспективную группу были включены пациентки направленные в ОГБУЗ СООКД с подозрением на рак молочной железы, для дообследования и решения вопроса о тактике дальнейшего лечения. В комплекс обследования помимо стандартных маммографии, аксиллографии, ультразвукового исследования были включены: соноэластография молочных желез, регионарных лимфатических узлов и малоинвазивная биоимпедансометрия.

*Ключевые слова:* соноэластография, рак молочной железы, малоинвазивная биоимпедансометрия

THE PROJECT OF ELASTOGRAPHY IN PATIENTS WITH MALIGNANT BREAST TUMORS

*V.I. Solovev, A.V. Borsukov, M.A. Safronova*

*Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

In the prospective group patients sent to oncology dispensary with suspected breast cancer for both further examination and decision for further treatment tactics have been included. In addition to the standard set of survey, mammography, axillography, ultrasound studies were included: breast sonoelastography, lymph nodes sonoelastography, and minimally invasive bioimpedance.

*Key words:* sonoelastography, breast cancer, miniinvasive bioimpedance

Рак молочной железы остается на сегодняшний день одной из наиболее важных проблем в мире. Количество впервые выявленных случаев заболевания данной патологией неуклонно растет. В России ежегодно насчитывается около 45 тысяч новых случаев [1]. При выборе метода и объема оперативного вмешательства необходимо учитывать многие факторы, влияющие на безрецидивное течение и общую выживаемость – размер, локализация опухолевого узла, наличие изменений в регионарных лимфатических узлах. Исходя из этого, на предоперационном этапе необходимо точно оценивать не только локализацию и размер опухоли, но и степень поражения регионарных лимфатических узлов [2, 3, 4, 5].

Цель исследования – выявить с помощью соноэластографии и малоинвазивной биоимпедансометрии зоны интереса аксиллярной области и определение коэффициента сравнения эластограмм компрессионной эластографии очага и жировой ткани.

### Методика

В исследование были включены 9 больных раком молочной железы. Всем больным был проведен стандартный комплекс обследований, включающий маммографию в 2-х проекциях, аксиллографию, УЗИ молочных желез и регионарных лимфатических узлов, трепан-биопсию опухоли с последующим гистологическим исследованием.

По данным аксиллографии были выявлены реактивные изменения регионарных лимфатических узлов или полное отсутствие всяких изменений. Маммографию и аксиллографию выполняли на аппарате Mammat 3000 (Siemens). УЗИ и компрессионную соноэластографию проводили на аппарате Preirus (Hitachi). Малоинвазивную биоимпедансометрию проводили аппаратом «МЭМ».

### Результаты исследования и их обсуждения

При оценке эффективности УЗИ молочных желез в В-режиме наиболее значимыми оказались УЗ-признаки, а именно форма и контуры очага, экоструктура железы.

В дополнительных режимах (включая power Doppler) наиболее значимыми оказались следующие признаки: тип и интенсивность кровотока, степень деформации сосудов в очаге и перифокальных зонах, степень аррозивных изменений стенок сосудов.

В корреляции с классификацией BIRADS при оценке соноэластографии (табл.) к 1-му типу было отнесено 0% , ко 2-му типу – 0%, к 3-му – 1%, к 4-му – 2%, к 5-му типу – 6%.

Таблица. Оценка соноэластографии в корреляции с классификацией BIRADS

Эластичность (Stein)	Баллы (категория)	Описание (BIRADS)	Рекомендации (BIRADS)
	0	Неполная оценка	Требуется дополнительное обследование
Мягкая эластичность	1	Отрицательный результат (изменений нет)	Дополнительное обследование не требуется
Однородная умеренная эластичность	2	Доброкачественные изменения	Дополнительное обследование не требуется
Неоднородная эластичность	3	Вероятно доброкачественные изменения	Повторный контроль
Однородная высокая эластичность	4	Подозрительные изменения	Биопсия
Неоднородной структуры	5	Явные признаки злокачественной опухоли	Биопсия

В условных единицах соноэластографии было установлено, что коэффициент менее 4,3 составил 3%, а коэффициент более 4,3 составил 6%. Показатели малоинвазивной биоимпедансометрии молочных желез на частоте 1 кГц периферии очага составили от 6080 до 3277 Ом. В центре очага – от 10832 до 2095 Ом. Показатели малоинвазивной биоимпедансометрии метастатически пораженных лимфоузлов медуллярного слоя на частоте 1 кГц составили от 4426 до 3471 Ом, а для кортикального слоя – от 3930 до 2759 Ом. Показатели малоинвазивной биоимпедансометрии с подозрением на поражение реактивно измененных лимфоузлов составили от 2656 Ом и ниже.

#### Вывод

Проведение компрессионной эластографии в сочетании с малоинвазивной биоимпедансометрией имеет перспективы улучшить стандартный комплекс обследования на догоспитальном этапе, а также позволяет выявить зоны интереса регионарного метастазирования, что приводит к выбору оптимальной тактики дальнейшего лечения.

#### Список литературы

1. Аксель Е.М. Злокачественные образования молочной железы. Состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность // Маммология. – 2006. – №1. – С. 9-15.
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. Обоснование международных стандартов лечения операбельных форм рака молочной железы. – Пособие для врачей. – Санкт-Петербург. – 2009. – 57 с.
3. Труфанов Г.Е., Рязанов В.В., Иванова Л.И. УЗИ в маммологии. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. – 186 с.
4. Gebauer I.G., Fehm T., Merkle E. et al. Micrometastases in axillary lymph nodes and bone marrow of lymph node-negative breast cancer patients – prognostic relevance after 10 years, II Anticancer Res. – 2003. –V.23. – P. 4319-4324.
5. Mundinger A. Staging the breast and axilla I A. Mundinger II Eur // J. Cancer Supplements. – 2006. – V.4, N2. – P. 35.

УДК 616-006.04-08-039.75

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА

**В.С. Зуй, В.И. Соловьев**

*Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

В практических лечебных учреждениях благодаря результатам анестезиологии реанимации шире начали применяться различные хирургические методы лечения при злокачественных опухолях пищевода, благодаря чему онкологи вправе определять наиболее целесообразный хирургический подход к лечению данной патологии. Лучевая терапия является методом выбора в строго регламентированных показаниях.

*Ключевые слова:* рак пищевода, радикальное лечение, паллиативное лечение, симптоматическое лечение

## MODERN APPROACHES TO TREATMENT OF GULLET CANCER

**V.S. Zuj, V.I. Solovyev**

*Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

In practical medical institutions thanks to results of anesthesiology of resuscitation various surgical methods of treatment have more widely started to be applied at malignant tumors of a gullet thanks to what oncologists have the right to define the most expedient surgical approach to treatment of the given pathology. X-ray therapy is a choice method in strictly regulated indications.

*Key words:* gullet cancer, radical treatment, palliative treatment, symptomatic treatment

В практических лечебных учреждениях благодаря результатам анестезиологии реанимации шире начали применяться различные хирургические методы лечения при злокачественных опухолях пищевода [3].

В Смоленской области заболеваемость раком пищевода с 1997 по 2006 г. снизилась с 4,8 до 3,2 человек на 100 тыс. населения (в РФ – 5,4), верификация диагноза составила 85,4% (в РФ – 62,9%). Причем процент диагностирования по стадиям заболевания в Смоленской области составил для IV-й стадии – 47,1%, для III-й – 44,1%, а для I-й и II-й в совокупности – лишь 8,8%.

Таким образом, в связи с низким процентом ранней диагностики рака пищевода, а также по причине часто возникающих тяжелых послеоперационных осложнений продолжают поиски наиболее рациональных вариантов и методик вмешательств. При этом неблагоприятные отдаленные результаты побуждают онкологов к проведению более ранних мероприятий по реабилитации соответствующего контингента больных [5].

Целью исследования явился поиск наиболее оптимального алгоритма лечения рака пищевода.

### Методика

Владея всеми существующими в настоящее время хирургическими вмешательствами при различной локализации опухоли в пищеводе (экстирпация пищевода, резекция пищевода, туннелизация, гастро- и энтеростомии). Определяем объем операции в зависимости от конкретной ситуации. В случае наличия противопоказаний, для выполнения радикальной операции и выраженной дисфагии (III-IV степени) проводим туннелизацию опухоли с дальнейшей лучевой терапией по радикальной программе (50-65 Гр). При отказе от радикальной операции и отсутствии дисфагии выполняем лучевую терапию по той же радикальной программе. При наличии метастазов – лучевую терапию в паллиативном режиме (40-45 Гр). При тяжелом состоянии больного – наложение гастро- или энтеростомы. [1, 4].

### Результаты исследования

В 1992-2008 гг. в ОГУЗ СООКД обратились 435 первичных больных раком пищевода. У 67,5% пациентов опухоль локализовалась в средней трети пищевода, у 33,5% – в средней и нижней

трети. Больные старше 55 лет составили 74,2% от общего количества. Верификация диагноза была получена в 100% случаев до начала лечения, при этом в 72,4% был диагностирован плоскоклеточный рак. 155 пациенту в III-й стадии заболевания при определении противопоказаний к операции или в случае отказа больного от операции проводилась дистанционная лучевая терапия исключительно как самостоятельный вид лечения по схеме классического фракционирования, из них 47 пациентам до суммарной очаговой дозы (СОД) 30 Гр., а 108 больным – до СОД 45-56 Гр. Данная группа больных составила: женщин – 19, мужчин – 136. В 2 случаях (1,2%) пациенты погибли в ходе выполнения лечебных процедур от профузного кровотечения.

Из 196 больных, имевших III-ю стадию рака пищевода, 108-и были выполнены разного рода операции в качестве самостоятельного вида лечения или же в качестве этапа комплексной или комбинированной терапии. Все больные указанной группы являлись мужчинами. В 36-и случаях проводилась туннелизация опухоли силиконовой стандартной трубкой с последующим облучением классическим фракционированием до СОД – 30-45 Гр. В 8-и случаях больным выполнялось наложение гастростомы. Радикальная операция – экстирпация пищевода была выполнена у 83 пациентов, из них в 6-и случаях в виде операции Добромислова-Торекса с отсроченной пластикой желудочным стеблем через 6 месяцев. Из 77-и случаев одномоментной пластики у 2-х пациентов пластика была выполнена толстой кишкой, а в остальных – изоперистальтическим желудочным стеблем. 41-у больному трансплантат проводили под кожей, из них у 36-и одномоментно на шею проводилась Y-образная декомпрессионная эзофагогастростомия однорядным швом. У 6-и пациентов из 36-и (16,6%) наблюдали возникновение осложнений (пневмония, хилоторакс – 2; некроз участка трансплантата – 2, медиастинит – 2), умерло 3 (летальность – 8,3%). Отличный результат был получен при некрозе трансплантата за счет пластики местными тканями. В этих случаях полная реабилитация требовала в среднем 5,5 мес.

Лучевая терапия классическим фракционированием проводилась после операции не позднее чем через 2 мес., а также при наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы выполнялась химиотерапия.

26-и пациентам накладывали эзофагогастростому «конец-в-конец». Осложнения (некроз стенки, несостоятельность анастомоза) отмечали в 7 случаях (26,9%). Погибло 3 больных (11,5%). В случае отсутствия осложнений или при микронесостоятельности швов анастомоза реабилитационных мероприятий не требовалось, естественное питание больных проводилось с 4-16 дня после операции.

## Выводы

1. При радикальных операциях рака пищевода с одномоментным наложением анастомоза «конец-в-конец» непосредственные результаты сопоставимы с таковыми при подкожном проведении трансплантата.
2. Хирургические операции с одномоментным наложением анастомоза «конец-в-конец» при условии отсутствия осложнений в раннем послеоперационном периоде не требуют дополнительных пластических вмешательств, что благоприятно влияет на реабилитацию данного контингента больных, то есть их можно считать первичной ранней хирургической реабилитацией больных раком пищевода.
3. Самостоятельную лучевую терапию необходимо проводить лишь у больных с противопоказаниями к радикальному хирургическому лечению.

## Список литературы

1. Андросов П.И. Искусственный пищевод из левой половины толстой кишки с изоперистальтическим расположением трансплантата // Клини.хир. – 1964. – № 2. – С. 3-6.
2. Галлингер Ю.Е., Годжелло Э.А. Оперативная эндоскопия пищевода. – М.: Рос.научн. центр хирургии РАМН, 1999. – 273 с.
3. Киселева Е.С., Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А. и др. Сравнительное изучение результатов комбинированного лечения рака желудка с использованием различных схем предоперационной лучевой терапии // Вестн. АМН СССР. – 1988. – №6. – С. 22-28.
4. Матяшин М.М. Тотальная пластика пищевода толстой кишкой. – Киев: Здоровья, 1971. – 192 с.
5. Онкология: национальное руководство / Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 107 с.

УДК: 616.345-002-07

РОЛЬ ФЕКАЛЬНОГО КАЛЬПРОТЕКТИНА В ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ ПАТОЛОГИИ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

*Д.С. Михалик, Г.В. Жуков, С.Е. Вишневецкий, Л.И. Николаенкова, М.Ю. Семченкова, М.В. Погодина, В.В. Максименкова*

*Смоленская государственная медицинская академия, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28*

В статье рассматриваются возможности метода дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника с помощью нового маркера – определения фекального кальпротектина – и показания для последующего инструментального обследования кишечника.

*Ключевые слова:* кальпротектин, толстый кишечник, воспаление, дифференциальная диагностика

ROLE OF FECAL CALPROTECTIN IN DIFFERENTIATING OF INTESTINAL PATHOLOGY

*D.S. Mikhailik, G.V. Zhukov, S.E. Vishnevsky, L.I. Nikolaenkova, M.J. Syomchenkova, M.V. Pogodina, V.V. Maximenkova*

*Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

The authors describe possibility of differential diagnostics of inflammatory intestinal diseases using a new marker – fecal calprotectin – and indications for further instrumental examination of bowels.

*Key words:* calprotectin, large intestine, inflammation, differential diagnostics

Рентгенконтрастные методы, компьютерная (КТ) и магниторезонансная (МРТ) томографии эффективны при поиске воспаления кишечника, но по-прежнему имеют ограниченную чувствительность, которую трудно оправдать, учитывая их дороговизну и радиационную природу воздействия. Самый эффективный метод – комбинация биопсии тканей и эндоскопии. Однако эти методы являются инвазивными, неприятными, трудно выполнимыми и не могут исследовать весь желудочно-кишечный тракт. Хотя эндоскопия до сих пор считается одним из наиболее важных методов, было установлено, что у трети пациентов с кровотечением по-прежнему не будет обнаруживаться патология при использовании эндоскопии, и это число увеличивается до половины у пациентов без кровотечения [1].

У большинства пациентов, подвергшихся инвазивной эндоскопии, были установлены функциональные расстройства кишечника в виде синдрома раздраженной толстой кишки (СРК). Последнее достижение в области эндоскопии – капсульная эндоскопия – позволило улучшить комфорт для пациента и повысить шансы успешной постановки диагноза, но это очень дорогой и по-прежнему довольно неприятный метод для больного [5]. Метод обширной биопсии из пяти разных мест не всегда может обнаружить воспалительные заболевания кишечника (ВЗК).

Таким образом, многие случаи ВЗК диагностируются не в полной мере, а это означает сильную боль и диспепсию, не говоря уже о стоимости, которую можно было бы избежать, если бы существовали более эффективные методы. Эти различные подводные камни привели к большой потребности в новом диагностическом параметре, который был бы простым, недорогим, неинвазивным и весьма успешным в выявлении и лечении ВЗК.

Фекальный кальпротектин (ФК) – новый маркер, который позволяет дифференцировать между органическими функциональными кишечными заболеваниями и является идеальным для мониторинга активности процесса. Высокая чувствительность кальпротектина показывает, что он служит высококласным маркером для определения воспаления кишечника. Это достоверный четкий показатель для своевременного принятия врачебных решений – направить пациента на инвазивные процедуры или лечить симптомы СРК.

Кальпротектин является продуктом нейтрофильных гранулоцитов, обнаружение которых в кале указывает на воспаление в стенке кишки. К числу таких белков относят лактоферрин, лизоцим, эластазу, миелопероксидазу и кальпротектин. Среди них лактоферрин и кальпротектин наиболее стабильны и медленно разлагаются протеазами микроорганизмов, что позволяет исследовать их концентрации. Благодаря этому их относят к биомаркерам «фекального воспаления».

Кальпротектин – кальций-связывающий белок S100 с молекулярной массой 36 килоДальтон, содержащий кальций и цинк и обладающий бактериостатическим и фунгицидным действием *in vitro* [2]. Он составляет 60% белка, имеющегося в цитоплазме нейтрофилов. Низкие его концентрации могут быть обнаружены в моноцитах и тканевых макрофагах. ФК не повышен у пациентов с функциональными заболеваниями, такими как СРК, а только при наличии органических. Из-за высокой чувствительности теста врач может, основываясь на уровне ФК, провести различие между органическими и функциональными заболеваниями кишечника [3].

ФК был впервые обнаружен в 1980 году Fagerhol и др. [4], которые первоначально назвали его «белок L1». При желудочно-кишечном иммунном ответе с участием нейтрофилов, кальпротектин высвобождается и затем выводится с калом в концентрации в 6 раз выше, чем в крови [5]. В результате прямое обнаружение кальпротектина в фекалиях проясняет степень воспалительного иммунного ответа в желудочно-кишечном тракте.

Умеренно повышенные значения ФК отмечаются при поражении слизистой (целиакии, лактозной недостаточности, аутоиммунном гастрите), значительно повышенные концентрации отмечаются при ВЗК, бактериальных инфекциях ЖКТ, дивертикулах и онкологических заболеваниях, постоянном приеме нестероидных противовоспалительных средств [6].

В норме концентрация ФК менее 50 мкг/г стула, 50-100 мкг/г указывает на наличие инфекции, более 100 мкг/г – выраженную степень ВЗК. Следует также отметить, что у детей в возрасте до одного года установлены уровни ФК приблизительно в 10 раз больше, чем у пациентов старшего возраста, и предельное значение для детей до 1 года должно быть повышено для получения точного диагноза [1].

В связи с относительно низкой специфичностью ФК не может заменить инструментальные методы диагностики болезни Крона [7, 8]. Гистологическое исследование является «золотым стандартом» диагностики, а комбинация эндоскопических и визуальных методов позволяет уточнить объем и распределение поражения кишки. В определенной степени исследование ФК в ранней диагностике ВЗК позволяет отобрать пациентов для последующей колоноскопии. ФК является простым, неинвазивным и чувствительным маркером активности заболевания и ответа на терапию у тех больных, у которых имеется подтвержденный диагноз ВЗК. Преимуществом исследования ФК при болезни Крона является то, что повышенные концентрации могут отражать сегментарные поражения тонкой кишки, которая недоступна для эндоскопического и гистологического исследования. Сохраняющиеся повышенные уровни ФК могут указывать на неэффективность терапии, кроме того, увеличение содержания ФК отмечается при приближающемся обострении заболевания.

В обзоре ван Рун и др. [6] были рассмотрены объединенные значения из нескольких наборов данных взрослых и детей и определена эффективность в прогнозировании ВЗК. Для порогового уровня 50 мкг/г для ВЗК определены чувствительность 89% (правильный положительный диагноз) и специфичность (правильный отрицательный диагноз) 81%, но эти значения были увеличены соответственно до 98% и 91% при использовании 100 мкг/г. Высокая степень предсказуемости возможна, когда для здоровых людей определяют максимальные «нормальные» значения КП в диапазоне 50-100 мкг/г.

Это исследование уточнило, что уровень ФК выше 150 мкг/г будет указывать на наличие ВЗК, а не СРК с чувствительностью 100% и специфичностью 97%. Этот замечательный результат должен позволить врачам уверенно исключать ВЗК и сосредоточиться на неинвазивных методах лечения.

## Заключение

Таким образом, новый маркер диагностики фекальный кальпротектин в настоящее время представляется ценным инструментом. Как указано выше, основным стимулом для внедрения определения у больных ФК должно быть сокращение ненужных эндоскопических процедур, а также этот диагностический тест очень важен для выявления пациентов с высокой вероятностью ВЗК, и поэтому требующих скорейшего дальнейшего лечения (рис.).

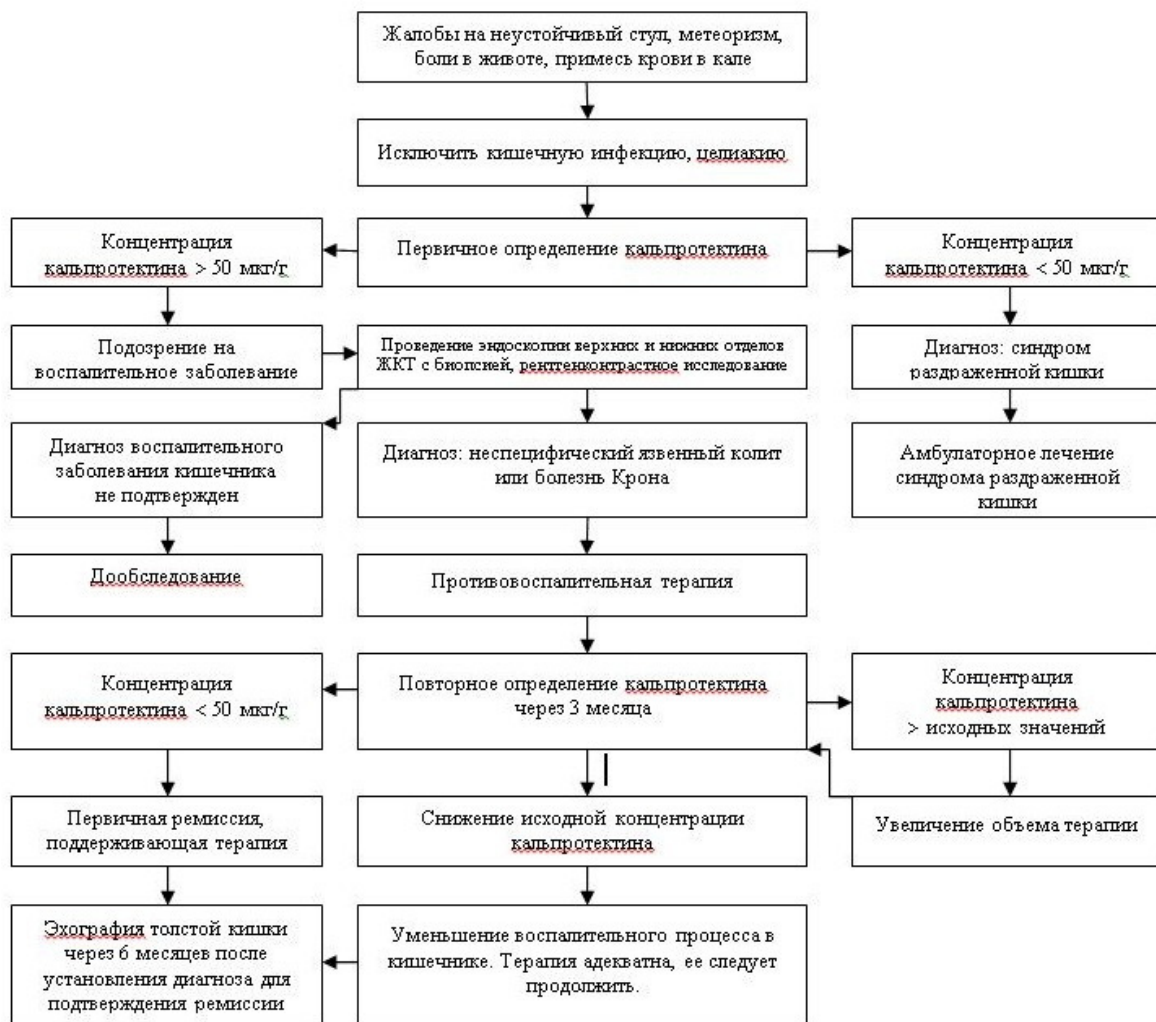


Рис. Алгоритм дифференциальной диагностики функциональных и воспалительных заболеваний толстого кишечника [1]

### Список литературы

1. Татьяна О.Ф., Потапов А.С., Намазова Л.С., Цимбалова Е.Г., Кучеренко А.Г., Лохматов М.М. Фекальный кальпротектин в неинвазивной диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей // Педиатрич. фармакология. – 2008. – Т.5, №3. – С. 46-51.
2. Desai D., Faubion W.A., Sandborn W.J. Biological Activity Markers in Inflammatory Bowel Disease // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – N25. – P. 247-255.
3. El-Badry A., Sedrak H., Rashed L. Faecal Calprotectin in Differentiating between Functional and Organic Bowel Diseases // Arab. J. Gastroenterol. – 2010. – N11. – P. 70-73.
4. Fagerhol M.K., Dale I., Andersson T. Release and Quantitation of a Leucocyte Derived Protein (L1) // Scand. J. Haematol. – 1980. – N24. – P. 39-398.
5. Lewis B.S., Swain P. Capsule Endoscopy in the Evaluation of Patients with Suspected Small Intestinal Bleeding: Results of a Pilot Study // Gastrointest. Endoscopy. – 2002. – V.56. – N3. – P. 349-353.
6. Roon A.C.V. et al. Diagnostic Precision of Fecal Calprotectin for Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Malignancy // Am. J. Gastroenterol. – 2007. – N102. – P. 803-813.
7. Roseth A. et al. Assessment of the Neutrophil Dominating Protein Calprotectin in Feces: A Methodologic Study // Scand. J. Gastroenterol. – 1992. – N27. – P. 793-798.
8. Vucelic B. Inflammatory Bowel Diseases: Controversies in the Use of Diagnostic Procedures // Digest. Diseases. – 2009. – N27. – P. 269-277.



УДК 616.832-004.2:617.7

НЕЙРООФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ  
ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*Н.Н. Маслова, Е.А. Андреева*

*Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

Рассеянный склероз – наиболее распространенное демиелинизирующее заболевание ЦНС, поражающее лиц молодого возраста. Нарушение зрительных функций развивается у 90% больных с РС. В статье указывается на взаимосвязь оптического неврита с патологией ЦНС, представлены методы диагностики зрительных нарушений при демиелинизирующих заболеваниях.

*Ключевые слова:* рассеянный склероз, оптический неврит, диагностика

NEUROOPHTHALMOLOGIC COMPONENT OF CLINIC AND DIAGNOSTICS DEMYELINATING  
DISEASES

*N.N. Maslova, E.A. Andreeva*

*Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

Multiple sclerosis is the most widespread demyelinating disease of the CNS affecting persons of young age. A violation visual function develops at 90% of patients with MS. In article it is pointed to interrelation of an optical neuritis with CNS pathology, methods of diagnostics of visual violations at demyelinating diseases.

*Key words:* multiple sclerosis, optical neuritis, diagnostics

Демиелинизирующие заболевания – заболевания, связанные с недоразвитием или разрушением миелина – белково-липидной оболочки, покрывающей аксоны нервных клеток. В первом случае это миелинопатии, во втором – миелиноклазии. К первичным центральным миелинокластическим или собственно демиелинизирующим заболеваниям, при которых происходит разрушение ранее нормально синтезированного миелина, относится, прежде всего, весьма распространенная болезнь – рассеянный склероз. Кроме того, к заболеваниям той же группы относятся значительно реже встречающийся острый рассеянный энцефаломиелит, концентрический склероз Бало, оптикомиелит Девика, периаксиальный диффузный энцефалит Шильдера, подострый склерозирующий лейкоэнцефалит, понтинный миелинолиз [4, 5, 6].

Рассеянный склероз является хроническим демиелинизирующим заболеванием ЦНС, имеющим в большинстве случаев на ранних стадиях волнообразное течение с чередованием периодов обострений и ремиссий, реже – неуклонно прогрессирующее течение.

Несмотря на широкое многоплановое изучение этого заболевания, РС по-прежнему является одной из самых актуальных проблем современной медицины. По статистическим данным, количество больных с РС в мире превышает 3 млн. человек. Распространенность РС в большинстве стран мира постоянно увеличивается. Среди основных причин этого не только улучшение его диагностики, повышение качества эпидемиологических исследований, но и реальный рост заболеваемости. Для большинства регионов России распространенность РС находится на среднем (10-50 случаев на 100000 населения) и высоком (более 50 случаев на 100000 населения) уровнях.

Болезнь, как правило, поражает лиц молодого и среднего возраста, ведущих активную трудовую и социальную деятельность. По данным ВОЗ, среди неврологических заболеваний РС является наиболее распространенной причиной стойкой нетрудоспособности у молодых людей, особенно у женщин. Значительные расходы на диагностику, лечение и реабилитацию больных с РС определяют медико-социальную значимость проблемы [6].

Клиническая картина РС складывается из симптомов поражения различных отделов ЦНС: черепных нервов (чаще зрительного, глазодвигательного, тройничного, лицевого), мозжечка и его связей, пирамидных трактов, а также их симптомов нарушений функций тазовых органов [6].

Более половины больных переносят неоднократные рецидивы оптического неврита (ОН), которые заканчиваются частичной атрофией зрительного нерва. Установлено, что в основе РС лежит целый

каскад иммунопатологических реакций, приводящих к разрушению миелина в острой стадии процесса и формированию очагов склероза («бляшек») при хроническом течении. Аналогичные изменения наступают и в зрительном нерве. Некоторые исследователи считают, что оптический неврит не только сопровождает течение болезни, но и часто является одним из первых и нередко единственным симптомом начала РС [6, 7, 8, 10]. Зрительный нерв чаще поражается в своем переднем (от диска до места входа в нерв артерии) и во внутричерепном отделах, причем и в этом участке морфологические изменения появляются чаще и выражены резче, чем в переднем отделе [11].

В настоящее время широко распространено деление воспалительных заболеваний зрительного нерва на оптический неврит (неврит зрительного нерва, ОН) и ретробульбарный неврит (РН). При этом под ОН понимают те формы воспаления, при которых воспалительный процесс захватывает и диск зрительного нерва. В связи с этим при невритах зрительного нерва офтальмоскопией всегда обнаруживаются изменения со стороны диска зрительного нерва. В отличие от этого РН представляет собой воспаление зрительного нерва за глазным яблоком, не распространяющееся на диск п.оrticus. В таких случаях изменений на глазном дне не бывает. По существу, при РН воспалительный процесс может захватывать периферические и центральные пучки нервных волокон. В соответствии с этим в поле зрения может наблюдаться 2 типа изменений: во-первых, сужение границ при отсутствии изменений в центральной части поля зрения, и, во-вторых, появление центральных скотом. Нередко РН все же сопровождается слабо выраженными воспалительными изменениями диска зрительного нерва [1, 3, 11, 13].

Клиническая картина ОН характеризуется острым снижением зрения вплоть до светоощущения, которому могут предшествовать приступы «затуманивания» в течение нескольких часов [2, 6, 8, 11].

Снижение зрения, как правило, обусловлено появлением центральной скотомы (90% случаев), парацентральной скотомы, сужением полей зрения на 10-30% и часто сопровождается изменением цветового зрения с потерей тона и цвета, преобладанием серого цвета, сужением полей зрения на красный и зеленый цвет [2, 6, 10, 11, 14].

Изменения полей зрения могут быть весьма разнообразны и, в зависимости от того, захватывает воспаление периферические или проникает более глубоко в ствол зрительного нерва, может отмечаться либо небольшое сужение полей зрения, либо сужение границ с резко неправильными очертаниями (когда воспалительный процесс особенно глубоко проникает в толщу нервного ствола) [1, 3, 11, 14].

Кроме того при обострении РС в процессе демиелинизации могут быть вовлечены зрительные волокна в той или иной части хиазмы. Изменения полей зрения в таких случаях варьируют в больших пределах [3, 10].

Е.Ж. Трон (1968) указывал на следующие изменения полей зрения при вовлечении в процесс демиелинизации хиазмы при РС: битемпоральное сужение с центральными скотомами; битемпоральное сужение с битемпоральными парацентральнойми скотомами; битемпоральное сужение с темпоральной скотомой на одном глазу; битемпоральные центральные скотомы без сужения границ; битемпоральное сужение без скотом; темпоральная гемианопсия на одном глазу при слепоте другого глаза; битемпоральное сужение с гомонимными скотомами.

РН сопровождается болью в области глазного яблока, усиливающейся при движении или надавливании, особенно при взгляде вверх, что связано с раздражением оболочек зрительного нерва при тракции верхней и внутренней прямой мышцы [4, 14].

Характерной особенностью РС по Д.А. Маркову и А.Л. Леонович (1976) является феномен «клинического расщепления», или синдром «клинической диссоциации» – несоответствие степени сохранности функции с выраженными изменениями объективных данных. Например, наличие нормальной остроты зрения и выявление на глазном дне признаков частичной атрофии диска зрительного нерва [6,11].

Исключительно характерным признаком для РС является межъядерная офтальмоплегия, которая связана с очагами демиелинизации в волокнах медиального продольного пучка. Также характерны: дискоординированные движения глазных яблок, их разностояние по горизонтали и вертикали, недоведение глазных яблок кнутри и кнаружи, вертикальный и горизонтальный нистагм, асимметричный нистагм с ротаторным компонентом, «саккадирующие» движения глазных яблок, мононуклеарный нистагм [6, 10].

Для диагностики РС очень важным критерием является обнаружение очагов демиелинизации в ЦНС – «бляшек» в головном и спинном мозге, а также истончения ганглионарных волокон зрительного нерва с уменьшением их слоя на 8-33% [13, 14, 17, 18, 19]. Также процесс демиелинизации зрительных нервов можно выявить при топографическом сканировании сетчатки

методом оптической когерентной томографии (ОКТ). Современная ОКТ – бесконтактная неинвазивная технология, которую используют для исследования морфологии переднего и заднего отрезка глазного яблока *in vivo*. Высокая разрешающая способность ОКТ позволяет хорошо различить слой нервных волокон и измерить его толщину. Толщина слоя нервных волокон хорошо коррелирует с функциональными показателями, и прежде всего полями зрения. Слой нервных волокон имеет высокое обратное рассеивание и, таким образом, контрастирует с промежуточными слоями сетчатки, так как аксоны нервных волокон ориентированы перпендикулярно пучку ОКТ наконечника. На основе серии томограмм, выполненных в различных меридианах, можно получить информацию о состоянии различных участков зрительного нерва, оценить толщину слоя нервных волокон и их структуру. Количественные измерения, полученные при ОКТ, можно сравнивать со стандартными нормальными значениями или значениями, полученными во время предыдущих обследований. Это позволяет выявить как локальные дефекты, так и диффузную атрофию, что является крайне необходимым для объективной диагностики и мониторинга патологических процессов при демиелинизирующих и нейродегенеративных заболеваниях [2, 3, 5, 12].

Очаги демиелинизации можно обнаружить при осмотре глазного дна с помощью фундус-камеры (линейные участки просветления и затемнения, расходящиеся веерообразно от диска зрительного нерва вдоль сосудов) [2, 14, 20].

Важными методами для оценки функционального состояния о степени сохранности зрительных путей, а также для локализации уровня патологического процесса являются электроретинография (ЭРГ) и метод зрительных вызванных потенциалов (ЗВП). ЗВП дополняют данные ЭРГ, а также являются единственным источником информации в случаях, когда ЭРГ зарегистрировать по тем или иным причинам невозможно [2, 5, 12].

При анализе ЗВП учитывают форму в основном  $P_{100}$ , амплитуду (мкВ) и время до пиков волн (мс), разность его латентности при стимуляции правого и левого глаза (межокулярная разность латентности и амплитуд), межполушарную асимметрию, парадоксальность латерализации ЗВП, когда  $P_{100}$  – паттерн реверсивного ЗВП выражен над окципитальной областью ипсилатеральной гемисферы по отношению к полю стимуляции. Существенным моментом является оценка формы ЗВП, поскольку W-подобная форма пика  $P_{100}$  может отражать наличие центральной скотомы в поле зрения или частичной атрофии зрительного нерва. При определении субклинических поражений зрительных путей чувствительным тестом является определение времени латентности ЗВП – увеличение латентности компонента  $P_{100}$  является ранним и наиболее устойчивым признаком поражения зрительного нерва, возникающим еще до клинических проявлений заболевания [2, 10, 12]. По мере прогрессирования заболевания наблюдается увеличение периода латентности (на 30-35% от нормальных показателей) с одновременным снижением амплитуды и изменением конфигурации ответа. Амплитуда и конфигурация ЗВП могут постепенно нормализоваться при восстановлении зрительных функций, тогда как временные характеристики продолжают оставаться увеличенными после нормализации клинических показателей [3, 12]. Кроме того, описаны также характерные для поражения зрительного нерва при РС нарушения конфигурации ЗВП, выявляющиеся в форме расщепленного компонента  $P_{100}$ , образованного трехфазным комплексом волн  $P_2N_2P_3$  вместо нормального  $N_1P_2N_2$ . На демиелинизацию зрительного нерва указывают увеличение ретинокортикального времени при сохранной паттерн-ЭРГ и увеличение временных параметров ЗВП [1, 2, 3, 10, 12]. При грубых поражениях аксонов с ретроградной дегенерацией волокон зрительного нерва наблюдается резкое снижение амплитуды или отсутствие паттерн-ЭРГ в сочетании с изменениями ЗВП [2, 3, 5, 10, 12]. При частичной атрофии зрительных нервов наблюдается снижение амплитуды и увеличение периода латентности  $P_{100}$ . Эти изменения могут возникать независимо друг от друга [3, 12]. Отсутствие ЗВП свидетельствует об атрофии зрительного нерва, несостоятельности зрительных путей и центров [2].

## Заключение

Учитывая большую распространенность ОН, взаимосвязь его с патологией ЦНС, общие патогенетические механизмы развития повреждений нервного волокна, становится понятной необходимость нейроофтальмологического обследования больных с демиелинизирующими заболеваниями ЦНС, сочетания методов визуализации (прежде всего МРТ, ОКТ) с функциональными методами исследования: статической периметрией, хронометрией, цветовой кампиметрией, исследованием зрительных вызванных потенциалов, исследованием электрической чувствительности и лабильности зрительного нерва, что способствует ранней диагностике РС, своевременному назначению патогенетического лечения.

## Список литературы

1. Авербах И.М. Элементы анатомии офтальмолога. – М., 1952. – 105 с.
2. Аверьянов Д.А, С.А. Алпатов, В.В. Букина и др. / Под ред. А.Г. Щуко, В.В. Малышева. Оптическая когерентная томография в офтальмологии. – Иркутск, 2005. – 112 с.
3. Аветисов С.Э., Е.А. Егоров, Л.К. Мошетова и др. Офтальмология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 944 с.
4. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Демиелинизирующие заболевания ЦНС // *Consilium Medicum*. – 2002. – №2. – С. 12-18
5. Гнездицкий В.В., Шамшинова А.М. Опыт применения вызванных потенциалов в клинической практике. – М.: МБНю, 2001. – 472 с.
6. Гусев Е.И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. – М.: Миклош, 2004. – 540 с.
7. Гусева М.Р. Клиника и диагностика оптических невритов у детей при рассеянном склерозе // *Рус.мед. журнал*. – 2001. – Т.2, №1. – С. 6-12.
8. Гусева М.Р. Результаты клинко–иммуногенетического обследования при оптических невритах у детей с достоверным рассеянным склерозом // *Неврологический журнал*. – 1999. – №5. – С. 10-15.
9. Манойлова И.К. Об исходах ретробульбарных невритов у молодых больных в ближайшие и отдаленные сроки // Сб. тр. науч.-практ. юбилейн. конф. посв. памяти Т.И. Ерошевского, Санкт-Петербург, 2005 г. – СПб, 2005. – С. 480-483
10. Никифоров А.С., Гусева М.Р. Нейроофтальмология: руководство. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 624 с.
11. Трон Е.Ж. Заболевания зрительного пути. – Медгиз, 1968. – 394 с.
12. Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные исследования в офтальмологии. – М: Медицина, 2002. – 415 с.
13. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. – М: МЕДпресс-информ, 2010. – 272 с.
14. Хьюбелл Д. Глаз, мозг, зрение. – М.: Мир, 1990. – 239 с.
15. Cense B. Thickness and Birefringence of Healthy Retinal Nerve Fiber Layer Tissue Measured with Polarization-Sensitive Optical Coherence Tomography // *Intestig. Ophthalmolog. Visual Sci*. – 2004. – V.45. – P. 2600-2612.
16. Cettomai D. Reproducibility of Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis // *Arch. Neurol*. – 2008. – V.65 – P. 1218-1222.
17. Fisher J.B. Relation of Visual Function to Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Multiple Sclerosis // *American Academy of Ophthalmology Annual Meeting*. – Chicago-Illinois, 2005. – P. 105–109.
18. Fu Y. New imaging techniques in the diagnosis of multiple sclerosis // *Expert. Opin. Med. Diagn*. – 2008. – V.2, N9. – P. 1055-1065.
19. Hougaard J.L. Evaluation of Heredity as a Determinant of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness as Measured by Optical Coherence Tomography // *Intestig. Ophthalmolog. Visual Sci*. – 2003. – V.44. – P. 3011-3016.
20. Parisi V. Correlation between Morphological and Functional Retinal Impairment in Multiple Sclerosis Patients // *Intestig. Ophthalmolog. Visual Sci*. – 1999. – V.40 – P. 2520-2527.
21. Zaveri M.S. Retinal Imaging by Laser Polarimetry and Optical Coherent Tomography Evidence of Axonal Degeneration in Multiple Sclerosis // *Arch. Neurol*. – 2008. – V.65, N7. – P. 924-928.

## УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС

УДК 42-07:61(071.1)

О НЕКОТОРЫХ ПРИЁМАХ ОБУЧЕНИЯ ИНОСТРАННЫМ ЯЗЫКАМ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

О.К. Омелич

Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

В статье рассматриваются возможности повышения эффективности занятий иностранным языком при помощи пословиц и поговорок, тщательно отобранных с учётом грамматического наполнения, профессиональной направленности и возрастных особенностей студентов. Использование пословиц и поговорок способствует лучшему усвоению изучаемого материала, вносит разнообразие в занятия, стимулирует работу студентов, что было доказано результатами занятий со студентами Смоленской медицинской академии.

*Ключевые слова:* обучение, знания, темы, грамматический материал, усвоение

## DIDACTIC RESOURCES IN THE PROCESS OF FOREIGN LANGUAGE INSTRUCTION IN HIGHER MEDICAL SCHOOLS

O.K. Omelich

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St. 28

The article is devoted to the opportunities of increasing the quality of teaching a foreign language. It is proposed to introduce specially selected proverbs into educational material for creating enthusiasm both at the beginning and at the end of a lesson as well as for teaching grammar and students' vocabulary enrichment. Proverbs containing most important words and grammar structures useful for development of communicative competence have been selected. Some thoroughly tested ideas concerning activities for practical use of proverbs in communication are presented.

*Key words:* education, knowledge, topics, grammar material, memorizing

Традиционно обучение иностранному языку в медицинском вузе было ориентировано на изучение медицинской и общенаучной терминологии, чтение, понимание и обсуждение текстов на медицинскую тематику, а также изучение проблем синтаксиса научного стиля. При этом важнейшее значение всегда имел и имеет отбор и способ подачи учебного материала. Хочется остановиться на несколько необычном для медицинского вуза способе подачи учебного материала. Речь идёт об использовании в процессе обучения пословиц и поговорок, являющихся неотъемлемым компонентом английского языка, как и любого другого языка. Дело в том, что английский язык богат пословицами и поговорками, содержащими полезную для будущего врача лексику: там есть и названия органов, и глаголы, обозначающие различные чувства и состояния. Кроме того, в пословицах имеются наиболее часто употребляемые слова и грамматические структуры, без знания которых невозможно говорить на английском языке. Но встаёт вопрос, как использовать этот богатый материал на занятиях со студентами? Исходя из собственного опыта работы, можно сделать следующие выводы:

1. Полезно использовать некоторые пословицы в самом начале занятия, так как многое зависит от того, как преподаватель начнёт занятие, какую создаст атмосферу. «Стремясь создать атмосферу общения на занятии, преподаватель вуза или школьный учитель может начать его с непринуждённой беседы, подобной той, которую можно услышать между несколькими приятелями, встретившимися на улице или в гостях. Такая беседа перерастает в задания урока, учащийся вовлекается в общение, ему не грозит преподавательский гнев за случайные ошибки... урок эмоционален, атмосфера дружелюбна» [2]. Таким образом, представляется сообразным иногда использовать для начала занятия подходящие по теме пословицы и поговорки. В этом отношении некоторые пословицы можно назвать универсальными, так как они подходят для начала практически любого занятия, поскольку настраивают студентов на упорную работу, на преодоление трудностей, внушают уверенность в успехе. Для начала занятия можно порекомендовать следующие «универсальные» пословицы и поговорки, использовавшиеся на занятиях со студентами:

All things are difficult before they are easy (Вначале всегда бывает трудно, что соответствует поговорке Лиха беда-начало). Better unborn than untaught (Лучше не родиться, чем жить неучем); Business before pleasure (Соответствует русской поговорке Делу – время, потехе – час); Doing is better than saying (Не спеши языком, торопись делом); Live and learn (Век живи, век учись); Well begun is half done (Хорошее начало полдела откачало); Where there is a will, there is a way (Где хотенье, там и уменье); He who makes no mistakes makes nothing (Тот, кто не ошибается, тот ничего не делает) [1].

Если учащиеся уже имеют достаточный навык свободного общения на иностранном языке, то можно сразу же обсудить, как они понимают данную поговорку, в какой ситуации её можно было бы употребить. При обсуждении задачу учащихся будут облегчать опорные слова, написанные на доске или выведенные на экран. И это будут именно те слова, с которыми преподаватель собирается работать на протяжении всего занятия.

2. В ходе занятий часто возникает ситуация, когда преподаватель может связать интересную поговорку или поговорку с обсуждаемой медицинской тематикой. Приведём несколько примеров пословиц и поговорок, содержащих полезный лексический материал. (Для краткости изложения в дальнейшем большинство пословиц приводятся без перевода на русский язык): A danger foreseen is half avoided; Good health is above wealth; Health is not valued till sickness comes; Habit cures habit; Like cures like; The remedy is worse than the disease; What cannot be cured must be endured; A honey tongue, a heart of gall [1].

3. Говоря об изучении грамматических тем, можно привести следующие примеры использования пословиц. При работе над темой «Прилагательное» использовались пословицы: All things are difficult before they are easy; Doing is better than saying; The sooner the better; Actions speak louder than words [1]. При работе с модальными глаголами использовались пословицы: All truths are not to be told; Desperate diseases must have desperate remedies; Blind man can judge no colors. Never put off till tomorrow what you can do today [1; People who live in glass houses shouldn't throw stones [3]. При работе с соединительных, неопределённых и прочих видов местоимений также использовались пословицы и поговорки: Wealth is nothing without health; Every man has his faults; He knows much who knows how to hold his tongue.

4. Поскольку будущие врачи одновременно изучают английский и латинский языки, полезно бывает сравнить английскую поговорку с соответствующей латинской. Например, английская поговорка Soon ripe, soon rotten (что быстро созревает, то быстро портится) соответствует латинской Cito maturum cito putridum.

5. Что касается расширения словарного запаса учащихся, то, как известно, слова полезнее всего учить в контексте. Пословицы и поговорки дают добавочный контекст, часто позволяют взглянуть на давно знакомое слово по-новому. Например, если слово «ill» было известно студентам только в значении «больной», то они с удивлением узнавали, что в разговорной речи и в пословицах оно ещё имеет значения «плохой, дурной, злой и др.»[5]: An ill wound is cured, not an ill name [1]. Слово «gall» (желчь) находит очень необычное употребление в пословице A honey tongue, a heart of gall. В соответствующей русской пословице На языке мёд, а под языком лёд используется другое сравнение. Что касается перевода на русский язык, то представляется сообразным предлагать студентам на занятиях вспомнить соответствующую русскую пословицу или поговорку, что способствует развитию речи не только на иностранном, но и на родном языке, а это тоже важно, так как порой студенты и по-русски не всегда грамотно выражают свои мысли.

6. Некоторые пословицы и поговорки интересны ещё и тем, что, кроме всего прочего, имеют ещё и культурно-нравственную ценность что, несомненно, является важным моментом в обучении будущего врача. Вот несколько примеров: A good name is sooner lost than won; Don't judge a book by its cover [3]; Honesty is the best policy; Honor and profit lie not in one sack; Politeness costs little, but yields much [1].

7. Пословицы не всегда так просты, как кажется на первый взгляд. Если взять в качестве примера пословицу What can't be cured must be endured, то буквально её можно перевести как: То, что нельзя вылечить, приходится терпеть, и многие студенты именно так её и понимают и приводят соответствующий пример с неизлечимо больным. Но эту же пословицу можно перевести и как: Приходится мириться с тем, чего нельзя исправить; что сделано, того не воротишь [5], тем более что слово «cure» переводится ещё и как Средство решения какой-либо проблемы [4]. Выбрав как вариант перевода соответствующую русскую пословицу что сделано, того не воротишь, учащиеся дают совсем иной пример употребления её в ситуации.

Пословиц и поговорок много, и, имея под рукой краткий список, преподаватель получает возможность подбирать подходящие к темам занятий пословицы и озвучить их в любой подходящий момент в ходе занятия, а также в конце занятия, подводя итог. Позднее часть из них переходит из пассивного словарного запаса учащихся в активный словарный запас, для чего

выполняются специальные упражнения, стимулирующие запоминание. Польза от этого большая: во-первых, расширяется словарный запас учащихся, во-вторых, они запоминают грамматически правильно построенный речевой образец, в-третьих, стимулируется речевая активность.

Итак, перед преподавателем встал вопрос о том, какие же пословицы и поговорки отобрать для использования, ведь многие из них существуют в языке очень давно и их словарный состав и грамматика не всегда соответствуют современным нормам. При отборе представлялось сообразным руководствоваться следующими принципами:

- 1) отсутствие устаревших и редко и употребляемых слов и грамматических структур;
- 2) краткость;
- 3) наличие глаголов, существительных и прилагательных, а также таких грамматических структур, которые предстоит изучить или повторить и которые в дальнейшем будут широко использоваться в речи;
- 4) профессиональная направленность;
- 5) культурно-нравственная ценность.

Для того чтобы перевести слова из пословиц из пассивного словарного запаса студентов в их активный словарный запас, выполнялись следующие упражнения:

1. Преподаватель пишет пословицу на доске полностью, затем часть слов убирает. Студенты должны восстановить их.
2. Студенты получают листы бумаги, на которых в левом столбике написаны первые слова пословиц, а в правом – их продолжения в произвольной последовательности. Задания:
  - а) записать пословицы полностью;
  - б) описать на английском языке ситуацию, в которой можно было бы употребить одну из них.
3. Ещё один вариант работы: каждый студент получает карточку с началом либо продолжением пословицы. Задания:
  - а) найти свою пару среди учащихся;
  - б) составить краткий диалог, в котором опять-таки нужно употребить свою пословицу.
4. Перефразировать пословицу. Например: Never judge a book by its cover. – Don't judge people/things by their outward appearance [3].
5. Найти в списке похожие по смыслу пословицы.
6. Объяснить по-английски смысл пословицы.

Безусловно, некоторые из перечисленных заданий сложны для части студентов и потребуют помощи преподавателя. Но чем сложнее задание, тем оно интереснее. Когда повышается уровень сложности, у студентов возникает чувство соревнования и ощущение того, что они чего-то достигли.

## Вывод

Использование пословиц и поговорок может быть очень полезно при обучении иностранному языку в медицинском вузе.

## Список литературы

1. Гварджаладзе И.С., Мchedlishvili Д.И. Английские пословицы и поговорки. – М.: Изд-во «Высшая школа», 1971. – 77 с.
2. Колкер Я.М., Устинова Е.С., Еналиева Т.М. Практическая методика обучения иностранному языку. – М.: Издательский центр «Академия», 2000. – 264 с.
3. Michael McCarthy, Felicity O'Dell. English Vocabulary in Use. Upper intermediate and advanced. Cambridge University Press. – 1999. – P. 168-169.
4. The Oxford Russian Dictionary. Англо-русский словарь / Под ред. П.Фаллы. Репринтное издание словаря Oxford University Press, 1993. – Смоленск: Изд. Полиграмма, 1995. – 1340 с.
5. Электронный словарь АБВУД Lingvo 12 (web-site: <http://www.abbyy.com>)

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Андреева Елена Александровна – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, врач-невролог госпиталя ФКУЗ «МСЧ МВД России по Калужской области». E-mail: andreeva\_e@inbox.ru

Аргунова Ирина Аркадьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: argunova.irina@mail.ru

Бекезин Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: smolenskbvv@yandex.ru

Беляева Людмила Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования». E-mail: chizhevskaja@mail.ru

Борсуков Алексей Васильевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, руководитель проблемной научно-исследовательской лаборатории «Ультразвуковые исследования и малоинвазивные технологии». E-mail: bor55@yandex.ru

Вишневецкий Станислав Евгеньевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: gennadijzhukov@yandex.ru

Войтова Елена Всеволодовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования». E-mail: chizhevskaja@mail.ru

Гераськина Анна Петровна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: angersgma@gmail.com

Евсеев Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Жуков Геннадий Ввалентинович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: gennadijzhukov@yandex.ru

Зензин Андрей Викторович – кандидат медицинских наук, врач ОГУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер». E-mail: dmitrii.mihalik@mail.ru

Зуй Владимир Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: zuyb7@mail.ru

Илюхин Сергей Алексеевич – аспирант кафедры фармакологии с курсом фармации ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: chemtester@mail.ru

Козлова Людмила Вячеславовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением старшего возраста ОГБУЗ «Городская детская клиническая больница г. Смоленска». E-mail: smolenskbvv@yandex.ru

Король Светлана Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования». E-mail: chizhevskaja@mail.ru



Крикова Анна Вячеславовна – кандидат биологических наук, доцент, заведующая кафедрой управления и экономики фармации ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: anna.krikova@mail.ru

Лебедев Андрей Андреевич – доктор биологических наук, профессор НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН. E-mail: pdshabanov@mail.ru

Легонькова Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: Legonkova@yandex.ru

Лосенкова Светлана Олеговна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической технологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: losenkova-so@mail.ru

Макарова Виктория Николаевна – начальник отдела организации медицинской помощи детям и службы родовспоможения Департамента Смоленской области по здравоохранению. E-mail: v.n.makarova@mail.ru

Максименкова Виктория Вячеславовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: gennadijzhukov@yandex.ru

Маслова Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: neuro\_smolensk@mail.ru

Матвеева Екатерина Владимировна – аспирант кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: Legonkova@yandex.ru

Матюшко Татьяна Степановна – ведущий лаборант кафедры педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования». E-mail: chizhevskaja@mail.ru

Михалик Дмитрий Степанович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: dmitrii.mihalik@mail.ru

Николаенкова Людвиг Ивановна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: dmitrii.mihalik@mail.ru

Новиков Василий Егорович – кандидат медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии с курсом фармации ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: novicov.farm@yandex.ru

Омелич Ольга Константиновна – преподаватель кафедры иностранных языков ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: anytadoma@yandex.ru

Осташук Мария Сергеевна – ассистент кафедры управления и экономики фармации ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: anna.krikova@mail.ru

Павлов Андрей Андреевич – врач-ординатор ОГУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер». E-mail: dmitrii.mihalik@mail.ru

Пересецкая Ольга Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: smolenskbvv@yandex.ru

Погодина Мария Валерьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: gennadijzhukov@yandex.ru

Сафронова Мария Александровна – аспирант кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: onkolog@admin.smolensk.ru

Семионоква Наталья Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: Semionenkov67@rambler.ru

Семченкова Марина Юрьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: gennadijzhukov@yandex.ru

Соловьев Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: onkolog@admin.smolensk.ru

Сосин Денис Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: sosina-67@yandex.ru

Степанова Элеонора Федоровна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры технологии лекарств ГБОУ ВПО «Пятигорская фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: E.F.Stepanova@mail.ru

Степина Тамара Григорьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: Legonkova@yandex.ru

Фаращук Николай Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и медицинской химии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: obmedhim@sgma.info

Федоров Геннадий Николаевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: gennfedorow2012@yandex.ru

Цюман Юлия Петровна – старший преподаватель кафедры общей и медицинской химии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: obmedhim@sgma.info

Чижевская Ирина Дмитриевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования». E-mail: chizhevskaja@mail.ru

Шабанов Петр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова E-mail: pdshabanov@mail.ru

СОДЕРЖАНИЕ ЖУРНАЛА  
«ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ»  
ЗА 2012 год (том 11)

№1

- Агафонов А.Н. Результаты мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии среди взрослого женского населения г. Смоленска за 2007-2010 гг. – №1. – С. 23-26.
- Алимова И.Л., Романкова Т.М., Сухоруков В.С. Комплексная оценка и коррекция метаболических расстройств у детей с врожденным гипотиреозом. – №1. – С. 30-36.
- Афанасенкова Т.Е. Оценка комплаентности и психического статуса у больных страдающих эрозивным гастритом в работе врача общей практики. – №1. – С. 37-39.
- Баринов С.А. Проблемы оказания медицинской помощи против воли пациента. – №1. – С. 68-70.
- Бережная Е.А., Давыдов В.В. Активность ферментов катаболизма эндогенных альдегидов в мозге крыс пубертатного возраста при стрессе. – №1. – С. 2-4.
- Волков В.Н., Овчинников В.А. За и против виртуальной колоноскопии. – №1. – С. 20-22.
- Вэлком М.О., Разводовский Ю.Е., Мельничук В.И., Переверзева Е.В., Переверзев В.А. О феномене «превентивный парадокс» у выпивающих студентов разного пола. – №1. – С. 9-16.
- Деев Л.А., Белькова А.Г., Малахова А.И., Войтова С.П. Применение комбинированных антибактериальных средств в офтальмологии. – №1. – С. 71-74.
- Крикова А.В., Рафальский В.В. Место антиоксидантных и антигипоксантных препаратов на фармацевтическом рынке: данные опроса фармацевтических работников. – №1. – С. 40-42.
- Малахова А.И. Исследование структуры энуклеаций и патоморфологическое исследование глаз, удаленных по поводу терминальной глаукомы. – №1. – С. 43-45.
- Молотков А.О., Пунин А.А., Молоткова С.А., Евсеева И.П. COMPLIANCE или приверженность терапии: современное состояние проблемы и особенности при бронхиальной астме. – №1. – С. 56-62.
- Новиков В.Е. Профессор П.И. Сизов (к 80-летию со дня рождения). – №1. – С. 82-83.
- Павлов В.А., Майорова Н.Г., Бычкова И.Н. Особенности диагностики наследственной моторно-сенсорной невропатии Шарко-Мари. – №1. – С. 17-19.
- Панова Ю.Г. Проблемы ранней диагностики и профилактики артериальной гипертензии у жителей техногенно-загрязненных районов. – №1. – С. 75-78.
- Синицын С.Н. Феномен одиночества в контексте физического и духовного здоровья личности. – №1. – С. 79-81.
- Смолина С.П., Петрова М.М., Шарбаро В.И., Федоров Г.Н. Клинико-биохимические сопоставления у больных с печеночной энцефалопатией на фоне алкогольного цирроза печени. – №1. – С. 46-48.
- Степанова Э.Ф., Крикова А.В., Новиков В.Е., Новиков А.С. Чувствительность миокарда к аритмогенным факторам на фоне алкогольной интоксикации. – №1. – С. 5-8.
- Филиппова Ю.М. COMPLIANCE больных артериальной гипертензией и пути её улучшения. – №1. – С. 63-67.
- Хохлова Ю.А., Козырев О.А. Анализ тактики ведения больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с высоким риском смерти и развития инфаркта миокарда. – №1. – С. 49-52.
- Чудаева О.В. Результаты изучения распространенности факторов риска артериальной гипертензии у лиц молодого и юношеского возраста. – №1. – С. 27-29.

Янковая Т.Н., Никитин Г.А. Значение показателей свободнорадикального окисления липидов, цитолитического синдрома у больных хроническим гепатитом в зависимости от этиологического фактора. – №1. – С. 53-55.

## №2

Абрамова Е.С., Никитин Г.А., Фёдоров Г.Н. Причины неудач эрадикационной терапии у больных язвенной болезнью. – №.2. – С. 60-63.

Алимова И.Л., Романкова Т.М., Пашинская Н.Б., Нестеров Е.Г. Проблема йодного дефицита на территории смоленской области: прошлое и настоящее. – №.2. – С. 36-39.

Анцупова О.А., Гончарова И.С., Гончарова Е.М., Русакова П.Ю., Снегирева Л.В., Голева Н.А., Щербакова Т.Е. Стоматологический статус студентов высших и учащихся средних учебных заведений г. Смоленска. – №.2. – С. 51-53.

Бабенкова Л.В., Осмоловский А.Н. Особенности временной эндокардиальной электрокардиостимуляции у больных рецидивирующим инфарктом миокарда. – №.2. – С. 7-11.

Вавиленкова Ю.А. Современные представления о системе интерферона. – №.2. – С. 74-82.

Васильева Л.В., Лахин Д.И. Оценка эффективности применения метформина в отношении показателей липидного спектра крови, уровней гликемии и урикемии у больных с метаболическим синдромом. – №.2. – С. 43-46.

Волков В.Н., Овчинников В.А. Изменения миокарда при проведении лучевой терапии. – №.2. – С. 2-6.

Дехнич Н.Н. Применение современных спазмолитиков в гастроэнтерологии. – №.2. – С. 64-67.

Забросаев В.С., Соколов В.Н., Минченков В.Л., Писанка В.В. Спонтанный разрыв пищевода. – №.2. – С. 47-50.

Крюкова Н.О., Новиков В.Е. Эффективность мексидола и диосмина при стрессе у животных. – №.2. – С. 27-30.

Мунир И.Ф., Бекезин В.В. Артериальная гипертензия «белого халата» у детей и взрослых, ее распространенность и клиничко-прогностическое значение. – №.2. – С.89-91.

Новиков В.Е. Метаболическая протекция при артрозах. – №.2. – С. 83-88.

Овчинников В.А., Волков В.Н. Диагностика рака легкого с ателектазом. – №.2. – С. 31-35.

Подчеко П.И. Об этиологии и условиях возникновения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. – №.2. – С. 72-73.

Слабкая Е.В., Мешкова Р.Я., Аксенова С.А. Аэропалинологический контроль окружающей среды и результаты пыльцевого мониторинга в г. Смоленске в 2009-2010 гг. – №.2. – С. 40-42.

Сосин Д.В., Евсеев А.В., Парфенов Э.А., Правдивцев В.А., Евсеева М.А. Антигипоксическое действие металлокомплексных селенсодержащих веществ при различных способах введения. – №.2. – С. 19-26.

Сурмач М.Ю., Богдан О.Г., Сеницкая А.В. Уровень тревожности женщины во время беременности и медико-социальные факторы, влияющие на него. – №.2. – С. 12-18.

Цепов Л.М., Щербакова Т.Е., Николаев А.И. Самооценка факторов, влияющих на работоспособность и нагрузку врачей-стоматологов-терапевтов (в поликлинике, функционирующей в системе обязательного медицинского страхования) . – №.2. – С. 54-57.

Якубов Д.А., Петрова М.М., Петров В.С., Минченкова В.Н., Николаев С.В. Методы активной детоксикации в комплексной интенсивной терапии алкогольного цирроза печени. – №.2. – С. 68-71.

Янковая Т.Н. Состояние показателей антиоксидантной защиты у больных хроническим гепатитом и циррозом печени в амбулаторных условиях. – №.2. – С. 58-59.

№3

Дикманов В.В., Новиков В.Е., Марышева В.В. Влияние антигипоксантов тиазолоиндольного ряда на функциональное состояние ЦНС животных. – №3. – С. 43-47.

Зуй В.С., Соловьев В.И. Паллиативное лечение больных с распространенным раком почки. – №3. – С. 89-90.

Карпова И.В., Михеев В.В., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Социальная изоляция асимметрично изменяет содержание моноаминов в мозге мышей линии BALB/c. – №3. – С. 3-9.

Козырева В.К., Эйдельштейн М.В., Тапальский Д.В., Азизов И.С., Романов А.В., Козлов Р.С. Клональное распространение ctx-m-5-продуцирующих нозокомиальных штаммов salmonella typhimurium в России, Беларуси и Казахстане. – №3. – С. 25-37.

Королёв А.С., Литвинов А.В. «Спираль жизни». – №3. – С. 93-98.

Костякова Е.А. Развитие и возможности эндоскопических методов и хромоэндоскопии в диагностике патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. – №3. – С. 75-81.

Крикова А.В., Осташук М.С. Анализ фармакотерапии аллергических заболеваний в поликлинических условиях (на примере г. Смоленска). – №3. – С. 85-87.

Михалик Д.С., Жуков Г.В., Николаенкова Л.И., Козлова И.С., Богданова Т.А. Глютенная энтеропатия: случай из практики. – №3. – С. 58-61.

Отвагин И.В., Маслова Н.Н., Ковалева Э.А. Особенности отоневрологических расстройств у больных с демиелинизирующими заболеваниями нервной системы. – №3. – С. 82-84.

Охупкин А.С., Беркс П.М., Каманин Е.И. Стратегические и тактические подходы оптимизации организационно-управленческой модели профилактики и реабилитации здоровья при алкогольной зависимости у населения на территориальном уровне. – №3. – С. 90-92.

Петров В.С., Обухов В.А., Петрова М.М. Методики снижения кровопотери при эндопротезировании тазобедренного сустава. – №3. – С. 52-54.

Романов А.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В. Молекулярная эпидемиология штаммов staphylococcus aureus в детских стационарах РФ. – №3. – С. 16-24.

Светлой памяти В.Г. Подопрigorовой. – №3. – С. 99-100.

Сосин Д.В., Евсеев А.В., Парфенов А.Э., Правдивцев В.А., Евсеева М.А., Ковалева Л.А. Влияние селенсодержащих металлокомплексных соединений с антигипоксической активностью на ректальную температуру мышей после парентерального и энтерального введения. – №3. – С. 38-42.

Федоров Г.Н. Гормональный профиль у девочек в онтогенезе. – №3. – С. 62-74.

Фетисова Е.С., Юрьева Н.В. Электроэнцефалографические особенности у детей с головными болями. – №3. – С. 55-57.

Шабанов П.Д., Вислобоков А.И. Влияние изатина и бромизатина на ионные каналы нейронов моллюска. – №3. – С. 10-15.

Щербакова Т.Е., Цепов Л.М. Консультативно-экспертная комиссия – важное звено контроля качества стоматологической помощи в городской поликлинике. – №3. – С. 48-51.

№4

Бекезин В.В., Козлова Л.В., Федоров Г.Н., Пересецкая О.В. Особенности оксидативного статуса у новорожденных с гипоксическими поражениями ЦНС и способы коррекции его нарушений. – №4. – С. 19-25.

Беляева Л.М., Король С.М., Войтова Е.В., Матюшко Т.С., Чижевская И.Д. Ранние проявления метаболических нарушений у подростков с артериальной гипертензией. – №4. – С. 12-18.

Зензин А.В., Михалик Д.С., Павлов А.А. Эндоскопическая резекция слизистой оболочки толстого кишечника при его аденомах с высоким риском малигнизации как альтернатива резекции кишки. – №4. – С. 72-74.

Зуй В.С., Соловьев В.И. Современные подходы к лечению больных раком пищевода. – №4. – С. 81-82.

Илюхин С.А., Новиков В.Е. Влияние антигипоксантов на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении. – №4. – С. 46-51.

Крикова А.В., Осташук М.С. Сезонность аллергических заболеваний как фактор, влияющий на розничную реализацию антигистаминных препаратов (на примере г. Смоленска) . – №4. – С. 75-78.

Легонькова Т.И., Матвеева Е.В., Степина Т.Г., Макарова В.Н. Практические аспекты современной диетологии в педиатрии. – №4. – С. 26-39.

Лосенкова С.О., Федоров Г.Н., Степанова Э.Ф., Гераськина А.П. Исследование токсичности трансдермального пластыря с гипоксеном. – №4. – С. 52-57.

Маслова Н.Н., Андреева Е.А. Нейроофтальмологическая составляющая клиники и диагностики демиелинизирующих заболеваний. – №4. – С. 86-89.

Михалик Д.С., Жуков Г.В., Вишневский С.Е., Николаенкова Л.И., Семченкова М.Ю., Погодина М.В., Максименкова В.В. Роль фекального кальпротектина в дифференциации патологии толстого кишечника. – №4. – С. 83-85.

Омелич О.К. О некоторых приёмах обучения иностранным языкам в медицинском вузе. – №4. – С. 90-92.

Семионенкова Н.В., Аргунова И.А. Возможности терапии тревожных расстройств в общей врачебной практике (обзор). – №4. – С. 63-71.

Соловьев В.И., Борсуков А.В., Сафронова М.А. Проект эластографии у больных со злокачественными новообразованиями молочной железы. – №4. – С. 79-80.

Сосин Д.В., Евсеев А.В. Острая токсичность селенсодержащих металлокомплексных соединений – эффективных протекторов острой экзогенной гипоксии. – №4. – С. 40-45.

Фаращук Н.Ф., Цюман Ю.П. Современные, наиболее употребляемые лабораторные методы исследования антибиотиков. – №4. – С. 58-62.

Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Сопряженность работы ГАМК- и дофаминергических механизмов ядра ложа конечной полоски в обеспечении подкрепляющих эффектов психотропных средств. – №4. – С. 3-11.

### Правила для авторов

В журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» (Вестник СГМА) принимаются научные, обзорные статьи, краткие сообщения медицинской и медико-биологической направленности, статьи по проблематике клинической психологии, организации здравоохранения, учебного процесса в медицинском вузе, истории медицины. По согласованию с редколлегией возможна публикация текстов отдельных комплексных лекций для врачей и студентов.

Рабочие рубрики журнала – оригинальные статьи, обзоры, организация здравоохранения, краткие сообщения, в помощь молодым специалистам, учебный процесс, вопросы истории, юбилейные даты.

### Объем рукописей

Научная статья – до 10 страниц, 4-5 иллюстраций, список литературы 10-15 источников.

Краткое сообщение – до 3 страниц, 1-2 иллюстрации, список литературы – 3-5 источников.

Обзоры по проблеме – до 20 страниц, список литературы – до 50 источников.

### Структура рукописей

1. Индекс статьи – УДК.

2. Заглавие – не более 120 знаков, сокращения в заглавии – не допускаются.

3. Инициалы и фамилии авторов.

4. Информация о том, в каком учреждении была выполнена работа. Здесь же указывается почтовый адрес места работы авторов публикации.

5. Резюме (до 500 знаков), ключевые слова – от 3 до 10. В резюме и ключевых словах сокращения не допускаются.

6. Перевод на английский язык заглавия статьи, фамилий авторов, почтового адреса, резюме, ключевых слов.

7. Текст публикации, включающий: введение, методику, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы.

Введение должно содержать четко сформулированную цель исследования.

Методика должна включать: а) описание использованной аппаратуры, технологических приемов, гарантирующих воспроизводимость результатов; б) сведения о статистической обработке; в) указание на то, что все экспериментальные и клинические процедуры выполнялись в полном соответствии с российскими и международными этическими нормами научных исследований.

Основной раздел статьи – описание результатов исследования. Не допускается одни и те же результаты описывать в тексте и далее представлять в виде рисунков и таблиц.

В обсуждении результатов рекомендуется сделать акцент на сопоставлении полученных данных с изложенной во введении гипотезой, а также с данными, полученными другими авторами, проводивших исследование по близкой тематике.

Заключительный раздел – выводы.

8. Список литературы должен включать только те источники, которые упоминаются в тексте и имеют непосредственное отношение к теме статьи. Фамилии и инициалы авторов приводятся в порядке русского, затем латинского алфавитов. Сокращения для обозначения тома – Т., номера – №, страниц – С.

В англоязычном варианте: Том – V., номер – N, страницы – P. Электронные источники указываются в конце списка.

Не рекомендуется включать в список литературы неопубликованные работы, учебники, учебные пособия, справочники, диссертации, авторефераты диссертаций.

Структура обзоров, юбилейных, исторических материалов – на усмотрение авторов.

### Требования к графическому оформлению рукописей

Размер страницы – А 4, шрифт – Times New Roman (Microsoft office Word 2003), № 12 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) – могут быть введены в электронный текст статьи. В подписях к осциллограммам, графикам, фотоснимкам следует расшифровать значения всех букв, цифр и прочих условных обозначений. Математические формулы – вставляются в текст «рисунками». Все графы в таблицах (создаются средствами редактора Word) должны иметь заголовки. Сокращения слов в таблицах – не допускаются. 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 612.095

Нарушение гомеостаза глюкозы – важный фактор снижения эффективности умственной работы ...

Смирнов И.Г., Николаева В.А.

Курский государственный медицинский университет, Россия, 203286, Курск, ул. Льва Толстого, 6/8

*(Реферат)*

В исследованиях на мужчинах-добровольцах показано расстройство когнитивных функций в виде снижения эффективности активного внимания и более быстрого развития явлений утомления через 4-6 часов...

Ключевые слова: артериальное давление, сердечный выброс, ацетилхолин, гистамин

Glucose homeostasis disorder – an important factor in the decrease in effectiveness of mental ...

Smirnov I.G., Nikolaeva V.A.

Kursk State Medical University, Russia, 203286, Kursk, Leo Tolstoy St., 6/8

It has been shown in a study involving male subjects (volunteers), a disorder in cognitive functions, precisely a decrease in the effectiveness of active attention and a faster development of fatigue after 4-6 hours...

Key words: arterial pressure, cardiac output, acetylcholine, histamine

*(Введение)*

В ранее проведенных исследованиях [6, 7, 10] было показано снижение академической успеваемости студентов, употребляющих ...

Целью настоящей работы явилось...

*Методика*

Исследование выполнено с участием 13 испытуемых, молодых мужчин в возрасте 21-23 лет, студентов 4 курса ...

*Результаты исследования*

*Обсуждение результатов*

*Выводы*

*Список литературы*

### **Оформление списка литературы**

*Пример для статьи в журнале:*

Яснецов В.В. Влияние фракций тимозина на развитие токсического отека-набухания головного мозга // Бюл. эксперим. биол. мед. – 1994. – №3. – С. 290-291.

*Пример для статьи в сборнике:*

Лебедев А.А. Поведенческие эффекты алаптида // Эмоциональное поведение / Под ред. Е.С. Петрова. – СПб: Питер, 2000. – С. 56-78.

*Пример для монографии:*

Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Фармакология антигипоксантов. – СПб.: Элби-СПб, 2004. – 224 с.

*Пример для материалов конференции:*

Никитина Г.М., Иванов В.Б. Влияние бемитила на восстановление биохимического гомеостаза после физических нагрузок // Здоровье в XXI веке: Мат. Всерос. науч.-практич. конф. – Тула, 2000. – С.87-89.

*Пример для патента:*

Шашмурина В.Р. Способ оценки функционирования жевательной системы // RU 2402275. – 2010.

*Пример для интернет-публикации:*

Сидоров П.И. Особенности обучения детей в младших классах средней школы // Образование: международ. науч. интернет-журн. 21.03.11. URL:<http://www.oim.ru/reader.aspnomer>

Представленная в редакцию рукопись на последней странице датируется и подписывается всеми авторами: фамилия, имя, отчество, должность по месту работы, звание, ученая степень, телефон, e-mail(*информация в обязательном порядке включается в электронный вариант публикации*). Подписи означают согласие авторов на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, согласие на передачу всех прав на издание статьи редакции журнала.

Первый экземпляр статьи должен иметь визу заведующего кафедрой, научного руководителя, руководителя подразделения.

Авторы, не являющиеся сотрудниками СГМА, должны представить разрешение на публикацию статьи от организации, в которой была выполнена работа. Сотрудники СГМА представляют разрешение на публикацию от научного коллектива, в котором была выполнена работа.

Каждая статья подвергается рецензированию, по результатам которого принимается решение о целесообразности опубликования научной работы. Отклоненные статьи не возвращаются. Не



рассматриваются и не возвращаются статьи, оформленные не по правилам. Редакция оставляет за собой право сокращать текст статьи и число рисунков. Публикации осуществляются *бесплатно*.

Статьи в редакцию журнала принимаются по адресу: 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28, кафедра нормальной физиологии, к. 327 (2 экз., копия на электронном носителе). Иногородние авторы могут направлять материалы в научную часть СГМА.

Контактные телефоны:

Редакция журнала «Вестник СГМА» – (4812) 55-47-22;

Научная часть – (4812) 55-31-96.

Электронные адреса редакции:

normaSGMA@yandex.ru, vestniksgma@yandex.ru

УВАЖАЕМЫЕ ПОДПИСЧИКИ!

Доводим до Вашего сведения, что с 1 сентября 2013 г. во всех почтовых отделениях России открылась подписка на журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии».

Журнал включен в Объединенный каталог «Пресса России – 2013».

Журнал выходит ежеквартально. Годовая подписка состоит из 4-х номеров. Стоимость подписки годового комплекта – 1473 руб. 60 коп.

Стоимость полугодовой подписки – 736 руб. 80 коп.

Цена минимального срока подписки – 368 руб. 40 коп.

Система доставки адресная – журнал поступает заказной бандеролью.

Индекс в Объединенном Каталоге «Пресса России – 2013» – 43864э

Услуги по проведению подписной компании и распространению печатного издания предоставляются ЗАО «Издательский дом «Экономическая газета»».

Контактные телефоны Агентства (495) 152-8851, 661-2030.

Адрес электронной почты Агентства: [izdcat@eg-online.ru](mailto:izdcat@eg-online.ru),

[arpk@eg-online.ru](mailto:arpk@eg-online.ru)

В настоящее время оформить альтернативную подписку журнала можно через Интернет-каталог <http://www.arpk.org>

Адрес редакции:

214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Смоленская государственная медицинская академия

Тел.: (4812) 554722, факс: (4812) 520151

E-mail: [normaSGMA@yandex.ru](mailto:normaSGMA@yandex.ru); [vestniksgma@yandex.ru](mailto:vestniksgma@yandex.ru)