

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 13, №2

2014



**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
2014, Т.13, №2**

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

Учредитель

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего 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

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) в 2011 г.

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

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

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, vestniksgma@yandex.ru

Подписано в печать 27.10.2014 г.
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»
Тираж 900 экз.

Отпечатано:

в ООО «СГТ»

214000, г. Смоленск, ул. Маршала Жукова, 16
Тел.: (4812) 38-28-65, (4812) 38-14-53

Главный редактор

И.В. Отвагин,
докт. мед. наук, профессор
Ректор Смоленской государственной медицинской академии

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

А. Ювко, докт. хим. наук, профессор (Польша); И.И. Балаболкин, докт. мед. наук, профессор (Москва); Р.С. Богачёв, докт. мед. наук, профессор (Калининград); А.Г. Грачёва, докт. мед. наук, профессор (Москва); В.В. Демидкин, докт. мед. наук, профессор (Смоленск); В.В. Давыдов, докт. мед. наук, профессор (Харьков); В.М. Зайцева, канд. психол. наук, доцент (Смоленск); В.В. Зинчук, докт. мед. наук, профессор (Гродно); Н.А. Коваль, докт. психол. наук, профессор (Тамбов); О.В. Козлов, докт. истор. наук, профессор (Смоленск); Р.С. Козлов, докт. мед. наук, профессор (Смоленск); О.Е. Коновалов, докт. мед. наук, профессор (Москва); З.Ф. Лемешко, докт. мед. наук, профессор (Москва); Т.А. Панкрушева, докт. фарм. наук, профессор (Курск); В.А. Переверзев, докт. мед. наук, доцент (Минск); Л.С. Персин, докт. мед. наук, профессор (Москва); А.Ю. Петренко, докт. мед. наук, профессор (Харьков); Л.С. Подымова, докт. пед. наук, профессор (Москва); В.Н. Прилепская, докт. мед. наук, профессор (Москва); Т.В. Русова, докт. мед. наук, профессор (Иваново); В.Г. Сапожников, докт. мед. наук, профессор (Тула); В.А. Снежицкий, докт. мед. наук, профессор (Гродно); Е.М. Спивак, докт. мед. наук, профессор (Ярославль); В.Н. Трезубов, докт. мед. наук, профессор (Санкт-Петербург); П.Д. Шабанов, докт. мед. наук, профессор (Санкт-Петербург)

Тех. редактор

В.Г. Иванова

Отв. за on-line версию

И.М. Лединников – <http://www.sgma.info>

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Роик Р.О., Лебедев А.А., Шумилов Е.Г., Боткин Е.А., Шабанов П.Д. Условное предпочтение места определяется положительными подкрепляющими ГАМК-, дофамин- и опиоидергическими механизмами прилежащего ядра 5
- Сосин Д.В., Евсеев А.В., Евсеева М.А. Правдивцев В.А. Вызванные потенциалы коры головного мозга при острой гипоксии и ее фармакологической коррекции 15
- Сосин Д.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсеева М.А. Влияние вещества π Q1983 на работу изолированного сердца лягушки 26
- Мартинович А.А., Эйдельштейн М.В. Рост нечувствительности к карбапенемам и частоты продукции карбапенемаз у нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в России в 2002-2012 гг. 34
- Брук Т.М., Косорыгина К.Ю., Правдивцев В.А., Евсеев А.В. Эффект курсового низкоинтенсивного лазерного излучения на энергетическое состояние головного мозга спортсменов и скоростно-силовые компоненты мышечных сокращений 40

ОБЗОРЫ

- Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии 48

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Переверзев В.А., Вэлком М.О., Масторакис Н.Е., Переверзева Е.В. К вопросу об уровне глюкозы крови натощак как о критерии диагностики нарушений углеводного обмена – нарушенной гликемии натощак и сахарного диабета 55

ОБЗОРЫ

- Шабанов П.Д., Мокренко Е.В. Новый иммуномодулятор и адаптоген трекрезан как средство профилактики и лечения простудных воспалительных заболеваний 61
- Щеврук А.Н., Вдовиченко В.П., Бронская Г.М., Хребтова О. М., Маханькова Т. В. Интерфероны в современной фармакотерапии 66

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- Решедько Г.К., Хайкина Е.В. Селективные ингибиторы канальцевой реабсорбции глюкозы – новое направление в фармакотерапии сахарного диабета 2-го типа 74
- Кiryushenkova В.В., Labuzov Д.С., Tarasov А.А., Gайкова О.М. Случай дирофиляриоза в Смоленской области 77

CONTENTS

MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

ORIGINAL ARTICLES

- Roik R.O., Lebedev A.A., Shumilov E.G., Botkin E.A., Shabanov P.D. GABA, dopamine and opioidergic mechanisms of nucleus accumbens determine conditioned place preference 5
- Sosin D.V., Yevseyev A.V., Pravdivtsev V.A., Yevseyeva M.A. Evoked potentials of brain cortex in acute hypoxia and after its pharmacological correction 15
- Sosin D.V., Yevseyev A.V., Pravdivtsev V.A., Yevseyeva M.A. Impact of substance π Q1983 on isolated frog heart 26
- Martinovich A.A., Edelstein M.V. Increase of carbapenem-non-susceptibility and carbapenemase production rate in nosocomial acinetobacter spp. in Russia in 2002-2012 34
- Brook T.M., Kosorigina K.Yu., Pravdivtsev V.A., Evseyev A.V. Effect of low-intensive laser irradiation on brain energy condition of sportsmen and their force-velocity muscle contraction components 40

REVIEWS

- Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. Role of mitochondrial ATP-dependent potassium channel and its modulators in cell adaptation to hypoxia 48

CLINICAL MEDICINE

ORIGINAL ARTICLES

- Pereverzev V.A., Welcome M.O., Mastorakis N.E., Pereverzeva E.V. On the fasting blood glucose as a criterion for diagnosis of carbohydrate metabolism disorder – impaired fasting glucose and diabetes 55

REVIEWS

- Shabanov P.D., Mokrenko E.V. New immune modulator and adaptogenic trekrezan as a drug for prevention and treatment of inflammatory diseases 61
- Schevruk A.N., Vdovichenko V.P., Bronskaya G.M., Hrebtova O.M., Mahankova T.V. Interferons in modern pharmacotherapy 66

BRIEF REPORTS

- Rshedko G.K., Khaykina E.V. Selective inhibitors of glucose tubular reabsorption – new trend of type 2 diabetes mellitus pharmacotherapy 74
- Kiryushenkova V.V., Labuzov D.S., Tarasov A.A., Haikova O.M. Case of dirofilariasis in Smolensk region 77

<p>Кузьменков А.Ю., Недзимовская Д.В., Матусков М.А. Анализ типичности воздействия привычных интоксикаций на пациентов с диагнозом хроническая обструктивная болезнь легких</p>	80	<p>Kuzmenkov A.Y., Nedzimovskaya D.V., Matuskov M.A. Analysis of typicality effects of habitual intoxication in patients with chronic obstructive pulmonary disease</p>
---	----	---

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

PHARMACEUTICAL SCIENCES

ОБЗОРЫ

REVIEWS

<p>Цюман Ю.П., Фаращук Н.Ф. Проблема эффективности и безопасности генериков для парентерального введения на примере антимикробных препаратов</p>	84	<p>Tsyuman Yu.P., Farashchuk N.F. Efficacy and safety of generics antimicrobial medications for parenteral administration</p>
--	----	---

УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС

EDUCATION PROCESS

<p>Платонов И.А., Анащенко Т.А. Методические подходы к динамической оценке формирования компетенций при компетентном подходе в процессе обучения студентов</p>	95	<p>Platonov I.A., Anaschenkova T.A. Methodical approaches to dynamic assessment of competencies forming under competent approach during students learning process</p>
--	----	---

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

ANNIVERSARIES

<p>Профессор Николай Борисович Козлов (к 90-летию со дня рождения)</p>	101	<p>Professor N.B. Kozlov (on the 90th anniversary)</p>
<p>Профессор Пётр Фёдорович Степанов (к 90-летию со дня рождения)</p>	104	<p>Professor P.F. Stepanov (on the 90th anniversary)</p>

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 612.825.2:615.781:615.783.1:615.785/.786

УСЛОВНОЕ ПРЕДПОЧТЕНИЕ МЕСТА ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМИ ПОДКРЕПЛЯЮЩИМИ ГАМК-, ДОФАМИН- И ОПИОИДЕРГИЧЕСКИМИ МЕХАНИЗМАМИ ПРИЛЕЖАЩЕГО ЯДРА© **Роик Р.О., Лебедев А.А., Шумилов Е.Г., Боткин Е.А., Шабанов П.Д.***ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. ак. Павлова, 12*

Резюме: Изучали значение системы дофамина, ГАМК, опиоидов и входящих натриевых каналов нейронов прилежащего ядра для подкрепляющих эффектов ряда психоактивных веществ (психостимуляторов, опиатов, опиоидов) на условную реакцию предпочтения места (УРПМ) у крыс. Крысам самцам Вистар вживляли микроканюли в прилежащее ядро (система расширенной миндалины) для введения фармакологических веществ (1 мкг в 1 мкл на инъекцию). У крыс вырабатывали УРПМ одного из наркогенов в течение 8 дней. Для анализа использовали блокатор входящих ионных токов Na^+ лидокаин, антагонисты ГАМК_A рецепторов бикикуллин, D₁ рецепторов дофамина SCH23390, D₂ рецепторов дофамина сулпирид и опиоидных рецепторов налоксон, которые вводили внутривентрикулярно в прилежащее ядро. Большинство исследованных блокаторов уменьшало или устраняло подкрепляющие эффекты фенамина. Активация подкрепления фентанилом снималась бикикуллином, лидокаином и налоксоном, но не антагонистами рецепторов дофамина (SCH23390 и сулпирид). Практически ни один из исследованных фармакологических блокаторов не влиял на УРПМ, активируемую этаминаломнатрием, за исключением бикикуллина, ее снижавшую. Наконец, эффекты лей-энкефалина устранялись налоксоном и SCH23390, но усиливались бикикуллином. Сулпирид и лидокаин в этом случае не влияли на УРПМ лей-энкефалина. Сделан вывод, что в прилежащем ядре сопрягаются разные управляющие механизмы положительного условнорефлекторного подкрепления (ГАМК-, дофамин- и опиоидергические).

Ключевые слова: прилежащее ядро, ГАМК, дофамин, опиоиды, условное предпочтение места наркогены

GABA, DOPAMINE AND OPIOIDERGIC MECHANISMS OF NUCLEUS ACCUMBENS DETERMINING PLACE PREFERENCE

Roik R.O., Lebedev A.A., Shumilov E.G., Botkin E.A., Shabanov P.D.

Institute of Experimental Medicine NWB RAMS, Russia, 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12

Summary: The purpose of the investigation was to clear up the significance of dopamine, GABA, opioids and sodium influx ionic currents of the nucleus accumbens neurons for the reinforcing effects of a number of psychotropic drugs (opiates, opioids, psychostimulants) on conditioned place preference (CPP) in experimental rats. The microcannules were implanted into the nucleus accumbens (the extended amygdala system) of the Wistar male rats to inject the drugs studied (1 μg in 1 μl in volume for each injection). The rats were trained CPP of one of narcogenics during 8 days. Such drugs as lidocain, a blocker of sodium influx ionic currents, antagonists of GABA_A receptors bicuculline, D₁ dopamine receptors SCH23390, D₂ dopamine receptors sulphiride and opioid receptors naloxone, administered intrastructurally into the nucleus accumbens, were used for pharmacological analysis. The majority of the blockers studied decreased or abolished the reinforcing effects of amphetamine. Activation of reinforcement by means of fentanyl was reversed with bicuculline, lidocain and naloxone but did not change with dopamine antagonists (SCH23390 and sulphiride). None of the blockers studied affect the CPP of sodium ethaminal excluding bicuculline which reduced it. Finally, the leu-enkephaline effects were reversed with naloxone and SCH23390, but strengthened with bicuculline. Sulpiride and lidocain did not affect CPP of leu-enkephaline. Therefore, the different mechanisms (GABA-, dopamine- and opioidergic) controlling the positive conditioned reinforcement are located in the nucleus accumbens.

Key words: nucleus accumbens, GABA, dopamine, opioids, conditioned place preference, narcogenics

Введение

Современные представления о механизмах подкрепляющего действия наркотиков (опиоидов и неопиоидов) основываются на существовании в головном мозге системы специализированных эмоциогенных структур, прежде всего, структур, иннервируемых медиальным переднемозговым пучком (состоит приблизительно из 50000 аксонов), включая гипоталамус и структуры расширенной миндалины, которые опосредуют их действие на эффекторные органы [2, 8, 9]. Одной из ключевых структур в механизмах подкрепления, активируемых различными наркотиками, традиционно рассматривают прилежащее ядро (*n. accumbens*) [10, 11, 16]. Именно через него и реализуются подкрепляющие эффекты опиатов (морфин, героин) и психостимуляторов (кокаин, амфетамин), активирующих дофаминергическую систему мозга [18, 19, 21, 22]. Выделение в последние 10-15 лет особой морфофункциональной эмоциогенной системы мозга – системы расширенной миндалины (*extended amygdala*), – куда вошли ядро ложа конечной полоски, центральное ядро миндалины, медиальная часть (*shell*) прилежащего ядра и безымянная субстанция (рис. 1), как структурно-функциональной системы обеспечения эмоционально-мотивационных эффектов разных наркотиков [5, 7, 10, 12, 18], заставило пересмотреть представления об исключительной роли прилежащего ядра в механизмах подкрепления. Исходя из современных представлений, прилежащее ядро, иннервируемое дофаминергическими терминалями, идущими из вентральной области покрышки, может рассматриваться как регулятор, в основном, положительных эффектов (потребления пищи, воды, самораздражения мозга, самовведения веществ, иного действия наркотиков, приводящих к чувству удовольствия и удовлетворения), а система кортиколиберина (КРГ), центрального звена механизмов стресса, в том числе локализованная и в прилежащем ядре, – как основа регуляции негативных эмоциональных реакций (страха, тревоги, фрустраций и избавления от них) [2, 6, 19].

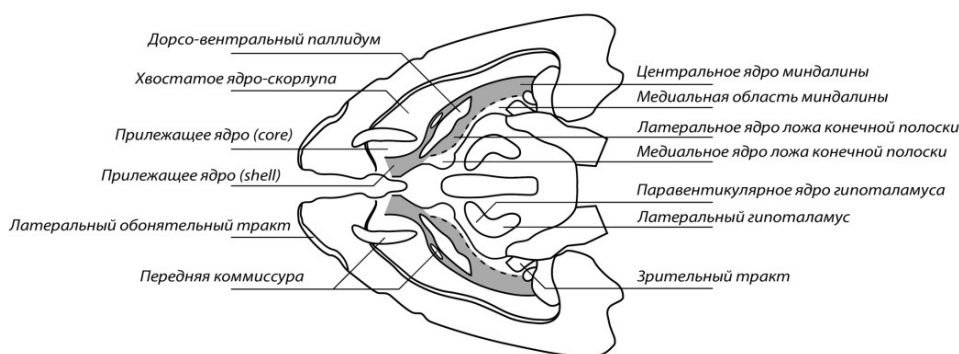


Рис. 1. Схематическое изображение системы расширенной миндалины (затемненная область) в горизонтальной плоскости на уровне вентрального переднего мозга у крыс

С целью уточнения значения прилежащего ядра в механизмах условнорефлекторного предпочтения, активируемого разными психотропными веществами, мы провели нейрофармакологический анализ этих эффектов, блокируя рецепторы дофамина, ГАМК, опиоидов или входящих каналов для ионов натрия в медиальной части прилежащего ядра и анализируя реакцию условного предпочтения места (УРПМ). Тем самым, мы попытались вскрыть не только значение самого прилежащего ядра в эмоциогенных эффектах психотропных средств, но и проанализировать механизмы сопряжения разных нейромедиаторов (дофамин, ГАМК, опиоиды) в реализации эмоциогенных реакций, главным образом УРПМ у крыс.

Методика

Опыты выполнены на 119 крысах самцах Вистар массой 200-240 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.

Вживление канюль в мозг крысам проводили под нембуталовым наркозом (50 мг/кг) с использованием стереотаксического прибора фирмы «Medicor», Венгрия. Канюли из нержавеющей стали диаметром 0,25 мм вживляли униполярно в левое прилежащее ядро (рис. 2) по следующим координатам: AP = 2,2 вперед от брегмы, SD = 1,2 мм латерально от сагиттального

шва, Н = 6,5 мм от поверхности черепа [20]. Канюли фиксировали на черепе животного самотвердеющей пластмассой и после операции закрывали специальным колпачком, который временно снимали для введения веществ в структуру мозга. Поведенческие эксперименты начинали не ранее 10 дней после операции.

Условную реакцию предпочтения места (УРПМ) вырабатывали в установке размером 60x30x30 см, состоящей из двух одинаковых квадратных камер (отсеков), соединенных дверцей размером 10x10 см [1, 17]. Внутренняя поверхность камер была окрашена в белый цвет. Текстура пола отличалась: в одной камере она представляла мелкую решетку, в другой – гладкий темно-коричневый пол. Выработку УРПМ производили в течение 8 дней. В 1-й день крысу помещали на 10 мин. в установку при открытой дверце для ознакомления и определения исходного предпочтения одного из отсеков установки. Начиная со 2-го дня опыта, каждой крысе вводили либо один из фармакологических препаратов (на 2-й, 4-й и 6-й дни), либо физиологический раствор (на 3-й, 5-й и 7-й дни) и сразу же помещали на 60 мин. в установку: в непредпочитаемый отсек в случае введения наркогена и в предпочитаемый отсек в случае введения физиологического раствора. Дверца между отсеками установки в этом случае была закрыта. На 8-й день опыта дверцу открывали и помещали животное на 10 мин. в непредпочитаемый отсек без введения препарата. Регистрировали время нахождения в каждом из отсеков и число переходов из отсека в отсек. Увеличение времени в исходно непредпочитаемом отсеке камеры трактовали как условное предпочтение места (основной критерий – увеличение времени пребывания в непредпочитаемом отсеке выше 50% от всей экспозиции). Дополнительным критерием предпочтения служило общее увеличение числа переходов из отсека в отсек.

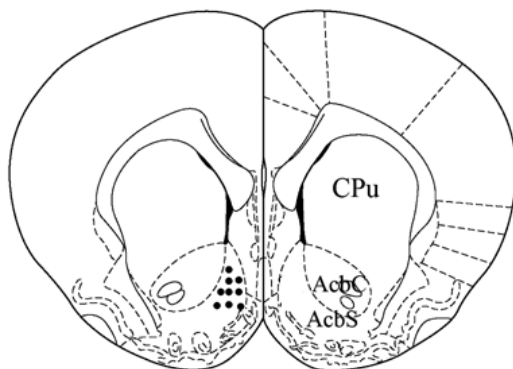


Рис. 2. Проекция (основные места) инъекций фармакологических средств в медиальную часть прилежащего ядра 2,2 мм вперед от брегмы черепа крысы (отмечено темными кружками). AcbS – n. accumbens shell, AcbC – n. accumbens core, CPu – хвостатое ядро (n. caudatum) и скорлупа (putamen).

По окончании всех опытов производили морфологический контроль локализации кончиков канюль на серии фронтальных срезов мозга, которые окрашивали по методу Ниссля.

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 (0,1 мг/кг), которые вводили внутривентрикулярно за 30 мин до посадки в непредпочитаемый отсек на 2-й, 4-й и 6-й дни опыта. Бикукуллин (антагонист ГАМК_A-рецепторов), лидокаин (блокатор входящих Na⁺ каналов), SCH23390 (антагонист D₁ рецепторов дофамина), сулпирид (антагонист D₂ рецепторов дофамина) и налоксон (избирательный антагонист опиоидных рецепторов), все по 1 мкг (Sigma, США) вводили внутривентрикулярно в прилежащее ядро через вживленную в эту мозговую структуру канюлю [4-7]. Субстанции веществ растворяли в дистиллированной воде и вводили в объеме 1 мкл с помощью микроинъектора СМА-100 (Швеция) в течение 30 с за 3-5 мин. до введения наркогена. Каждую крысу обучали УРПМ один раз, то есть она получала 3 внутримозговые инъекции (блокатора рецепторов или физиологического раствора) и 6 внутривентрикулярных инъекций (3 наркогена + 3 физиологического раствора). Выборка для каждого вещества составила не менее 10-12 опытов. Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента и пакета стандартных программ Statistica for Windows, версия 4.0.

Результаты исследования

Исследования показали, что при системном введении фенамин (1 мг/кг), этаминал-натрий (5 мг/кг) и фентанил (0,1 мг/кг) во всех опытах более чем вдвое повышали время нахождения в непредпочитаемом отсеке (табл. 1). Лей-энкефалин (0,1 мг/кг) проявил нестабильный эффект предпочтения места, выявляемый не во всех опытах.

Внутриструктурное введение физиологического раствора, антагониста ГАМК_A-рецепторов бикикуллина, ингибитора входящих Na⁺ каналов лидокаина, антагонистов рецепторов дофамина SCH23390 (D₁) и сулпирида (D₂), а также антагониста опиоидных рецепторов налоксона (все по 1 мкл) в прилежащее ядро достоверно не меняло время пребывания крыс в непредпочитаемом отсеке установки, что указывает на отсутствие у исследуемых блокаторов эффекта явного предпочтения места. Однако бикикуллин достоверно повышал число переходов из одного отсека в другой, что можно расценить как умеренное повышение подкрепляющих свойств, а лидокаин снижал этот показатель.

Таблица 1. Влияние введения бикикуллина в прилежащее ядро на выработку УРПМ наркогенов (фенамина, этаминал-натрия, фентанила и лей-энкефалина) у крыс

Препараты	Время (с) в исходно непредпочитаемом отсеке за 10 мин. опыта		Число переходов из отсека в отсек за 10 мин. опыта	
	До обусловливания	После обусловливания	До обусловливания	После обусловливания
0,9% раствор NaCl (контроль)	146,4±23,2	176,4±41,5	7,2±1,4	9,2±1,6
Бикикуллин 1 мкг	128,9±33,1	113,6±26,7	5,2±1,6	9,6±1,5*
Фенамин 1 мг/кг	202,0±35,8	482,1±65,7*	10,4±2,3	9,3±1,9
Бикикуллин + фенамин	218,6±20,1	251,0±39,2	11,5±3,0	8,2±1,4
Фентанил 0,1 мг/кг	156,6±22,2	406,7±53,9*	6,4±1,7	8,8±1,5
Бикикуллин + фентанил	186,4±21,6	310,5±36,4*	15±2,4	7,7±1,0*
Этаминал-натрий 5 мг/кг	141,9±30,3	318,4±34,4*	13±3,4	18,6±2,8*
Бикикуллин + этаминал-натрий	169,9±23,8	258,9±57,6	12,2±2,5	5,1±0,8*
Лей-энкефалин 0,1 мг/кг	188,6±30,6	211,4±39,1	4,3±0,9	6,7±1,6
Бикикуллин + лей-энкефалин	169,6±32,4	272,1±31,4*	4,5±1,0	8,2±2,5

Примечание. *p<0,05 в сравнении с показателями до обусловливания наркогенами

При внутриструктурном введении в прилежащее ядро антагонист ГАМК_A-рецепторов бикикуллин (1 мкг) блокировал эффекты фенамина, уменьшал подкрепляющее действие фентанила и этаминал-натрия и растормаживал УРПМ лей-энкефалина. Лидокаин (1 мкг), ингибитор входящих Na⁺ каналов, при введении в прилежащее ядро снижал подкрепляющие эффекты фенамина, устранял действие фентанила и не влиял на УРПМ, вызванное введением этаминала-натрия и лей-энкефалина (табл. 2). Антагонисты рецепторов дофамина SCH23390 (D₁) и сулпирид (D₂) не влияли на подкрепляющие свойства фентанила и этаминала-натрия (табл. 3 и 4) и снижали подкрепляющие свойства фенамина (в большей степени сулпирид) и лей-энкефалина (в большей степени SCH23390). Антагонист опиоидных рецепторов налоксон (1 мкг), как и ожидалось, блокировал подкрепляющие эффекты фентанила и лей-энкефалина и не влиял на УРПМ фенамина и этаминала-натрия (табл. 5).

Таблица 2. Влияние введения лидокаина в прилежащее ядро на выработку УРПМ наркогенов (фенамина, этаминал-натрия, фентанила и лей-энкефалина) у крыс

Препараты	Время (с) в исходно не предпочитаемом отсеке за 10 мин. опыта		Число переходов из отсека в отсек за 10 мин. опыта	
	До обусловливания	После обусловливания	До обусловливания	После обусловливания
0,9% раствор NaCl (контроль)	146,4±23,2	176,4±41,5	7,2±1,4	9,2±1,6
Лидокаин 1 мкг	125,2±26,5	174,1±22,0	12,1±0,03	7,5±1,4*
Фенамин 1 мг/кг	202,0±35,8	482,1±65,7**	10,4±2,3	9,3±1,9
Лидокаин + фенамин	210,1±28,9	341,3±32,1*	10,3±2,4	6,1±1,14*
Фентанил 0,1 мг/кг	156,6±22,2	406,7±53,9*	6,4±1,7	8,8±1,5
Лидокаин + фентанил	210,1±23,7	243,6±25,7	13,3±2,0	5,2±1,1*
Этаминал-натрий 5 мг/кг	211,9±35,3	351,4±50,4*	13±3,4	18,6±2,8*
Лидокаин + этаминал-натрий	181,1±21,5	311,6±25,3*	7,9±2,4	13,2±1,0*
Лей-энкефалин 0,1 мг/кг	188,6±30,6	233,1±29,1	4,3±0,9	6,7±1,6
Лидокаин + лей-энкефалин	156,1±20,9	165,9±48,0	12,5±3,1	5,2±1,0*

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с показаниями до обусловливания наркогенами

Таблица 3. Влияние введения SCH23390 в прилежащее ядро на выработку УРПМ наркогенов (фенамина, этаминал-натрия, фентанила и лей-энкефалина) у крыс

Препараты	Время (с) в исходно не предпочитаемом отсеке за 10 мин. опыта		Число переходов из отсека в отсек за 10 мин. опыта	
	До обусловливания	После обусловливания	До обусловливания	После обусловливания
0,9% раствор NaCl (контроль)	146,4±23,2	176,4±41,5	7,2±1,4	9,2±1,6
SCH23390 1 мкг	280,9±33,2	254,5±33,2	6,1±1,3	9,1±1,5
Фенамин 1 мг/кг	202,0±35,8	482,1±65,7*	10,4±2,3	9,3±1,9
SCH23390 + фенамин	277,5±31,2	410±26,2*	6,5±1,9	9,8±2,5
Фентанил 0,1 мг/кг	156,6±22,2	406,7±53,9*	6,4±1,7	8,8±1,5
SCH23390 + фентанил	266,5±32,2	451,1±36,2*	5,4±1,3	4,8±1,2
Этаминал-натрий 5 мг/кг	211,9±35,3	351,4±50,4*	13±3,4	18,6±2,8*
SCH23390 + этаминал-натрий	190,5±33,2	334,5±27,2*	6,6±1,7	10,8±1,4*
Лей-энкефалин 0,1 мг/кг	188,6±30,6	373,1±59,1*	4,3±0,9	6,7±1,6
SCH23390 + лей-энкефалин	296,5±25,2	246,8±25,1	11±3,6	8,6±2,5

Примечание. * $p < 0,05$ в сравнении с показаниями до обусловливания наркогенами

Таблица 4. Влияние введения сулпирида в прилежащее ядро на выработку УРПМ наркогенов (фенамина, этаминал-натрия, фентанила и лей-энкефалина) у крыс

Препараты	Время (с) в исходно не предпочитаемом отсеке за 10 мин опыта		Число переходов из отсека в отсек за 10 мин опыта	
	До обусловливания	После обусловливания	До обусловливания	После обусловливания
0,9% раствор NaCl (контроль)	146,4±23,2	176,4±41,5	7,2±1,4	9,2±1,6
Сулпирид 1 мкг	234,3±24,8	290,3±44,7	6,3±1,5	4,2±1,0
Фенамин 1 мг/кг	202,0±35,8	482,1±65,7*	10,4±2,3	9,3±1,9
Сулпирид + фенамин	221,7±44,7	236,6±41,7	5,4±1,4	5,8±1,6
Фентанил 0,1 мг/кг	156,6±22,2	406,7±53,9*	6,4±1,7	8,8±1,5
Сулпирид + фентанил	294,7±34,5	441,4±35,8*	6,4±1,8	9,8±1,2*
Этаминал-натрий 5 мг/кг	211,9±35,3	351,4±50,4*	13±3,4	18,6±2,8*
Сулпирид + этаминал-натрий	194,2±24,8	366,9±41,8*	4,4±1,8	9,4±1,5*
Лей-энкефалин 0,1 мг/кг	188,6±30,6	373,1±59,1*	4,3±0,9	6,7±1,6
Сулпирид + лей-энкефалин	162,7±34,3	331,2±41,8*	6,4±1,3	6,2±1,2

Примечание. * $p < 0,05$ в сравнении с показаниями до обусловливания наркогенами

Таблица 5. Влияние введения налоксона в прилежащее ядро на выработку УРПМ наркогенов (фенамина, этаминал-натрия, фентанила и лей-энкефалина) у крыс

Препараты	Время (с) в исходно не предпочитаемом отсеке за 10 мин. опыта		Число переходов из отсека в отсек за 10 мин. опыта	
	До обусловливания	После обусловливания	До обусловливания	После обусловливания
0,9% раствор NaCl (контроль)	146,4±23,2	176,4±41,5	7,2±1,4	9,2±1,6
Налоксон 1 мкг	186,3±24,8	140,3±29,7	5,2±1,6	4,2±1,3
Фенамин 1 мг/кг	202,0±35,8	482,1±65,7*	10,4±2,3	9,3±1,9
Налоксон + фенамин	221,7±44,7	436,6±41,7*	5,4±2,5	9,3±1,9*
Фентанил 0,1 мг/кг	156,6±22,2	406,7±53,9*	6,4±1,7	8,8±1,5
Налоксон + фентанил	294,7±34,5	314,4±35,8	8,4±1,5	7,3±1,8
Этаминал-натрий 5 мг/кг	211,9±35,3	351,4±50,4*	11±3,4	12,6±2,7
Налоксон + этаминал-натрий	221,1±23,1	342,9±31,8*	4,3±0,9	6,7±1,6
Лей-энкефалин 0,1 мг/кг	188,6±30,6	373,1±59,1*	4,3±0,9	6,7±1,6
Налоксон + лей-энкефалин	262,7±34,3	231,2±41,8	4,3±0,9	4,7±1,5

Примечание. * $p < 0,05$ в сравнении с показаниями до обусловливания наркогенами

Таким образом, большинство исследованных блокаторов уменьшает или устраняет подкрепляющие эффекты фенамина. Активация подкрепления фентанилом снимается бикукуллином, лидокаином и налоксоном, но не антагонистами рецепторов дофамина (SCH23390 и сулпирид). Практически ни один из исследованных фармакологических блокаторов не влиял на УРПМ, активируемую этаминалом-натрия, за исключением бикукуллина, ее снижавшую. Наконец, эффекты лей-энкефалина устранялись налоксоном и SCH23390, но усиливались бикукуллином. Сулпирид и лидокаин в этом случае не влияли на УРПМ лей-энкефалина.

Обсуждение результатов исследования

Полученные результаты демонстрируют, что УРПМ, как и реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса [3, 23-25], можно рассматривать как достаточно адекватную модель для изучения межструктурных взаимодействий в головном мозге и для оценки подкрепляющих свойств фармакологических агентов, обладающих подкрепляющим действием (наркогенов). Особенностью реализации данной методики является формирование под влиянием наркогенов устойчивого предпочтения одного из отсеков установки, в обычных условиях не(мало)предпочитаемого. В этом случае препараты, обладающие функциональным антагонизмом к наркогенам (в наших опытах бикукуллин, лидокаин, налоксон, SCH23390 и сулпирид) действуют противоположным образом, устраняя это стойкое предпочтение места. На этом основании можно заключить, что исследуемые препараты подавляют подкрепляющие свойства наркогенов на условнорефлекторное подкрепление (УРПМ).

В наших исследованиях большинство примененных блокаторов уменьшало или устраняло подкрепляющие эффекты фенамина. То же самое можно отметить и для агониста μ -опиоидных рецепторов фентанила (активны были бикукуллин, лидокаин и налоксон). Сопоставление этих двух феноменов указывает на то, что подкрепляющие эффекты психостимуляторов и опиатов имеют общие механизмы, несмотря на их нейрохимическую неодинаковость. Если фенамин проявляет свойства типичного непрямого агониста рецепторов дофамина и норадреналина, усиливая их высвобождение из пресинаптических терминалей [4, 14], то фентанил активирует μ -опиоидные рецепторы. Следовательно, исходящие из прилежащего ядра аксоны нейронов, контролирующие выработку УРПМ, так же как и самостимуляцию латерального гипоталамуса, имеют неоднородную (гетерогенную) нейрохимическую организацию, включающую рецепторы дофамина (подтверждается действием антагонистов дофамина SCH23390 и сулпирида), ГАМК (действие бикукуллина) и опиоидные рецепторы (действие налоксона). Тогда становится понятным факт, что подкрепляющие эффекты фенамина, как и ожидалось, блокируются его антагонистами (SCH23390 и сулпирид), но не только: активными оказываются бикукуллин (ГАМК), лидокаин (входящие Na-каналы) и налоксон (опиоидные рецепторы). В случае действия фентанила активными также оказываются бикукуллин, лидокаин и налоксон, но не антагонисты дофамина. Аналогично этому было и действие лей-энкефалина, которое устраняется налоксоном. Важно отметить, что подкрепляющие эффекты этаминал-натрия на УРПМ практически не устранялись ни одним из исследованных блокаторов рецепторов, за исключением бикукуллина, ее снижавшую. Наконец, эффекты лей-энкефалина устранялись налоксоном и SCH23390, но усиливались бикукуллином. Сулпирид и лидокаин в этом случае не влияли на УРПМ лей-энкефалина.

Если сопоставить описанные данные с результатами, полученными нами ранее при изучении самостимуляции латерального гипоталамуса [5, 6], то видно, что блокада рецепторов ГАМК, дофамина и кортиколиберина в прилежащем ядре либо подавляет самостимуляцию латерального гипоталамуса (бикукуллин, SCH23390, сулпирид, астрессин), либо умеренно активирует ее (лидокаин, +16%). С одной стороны, это указывает на управляющее влияние со стороны прилежащего ядра на латеральный гипоталамус. Однако не только прилежащее ядро, но и другие структуры расширенной миндалины оказывают управляющее действие на гипоталамус (рис. 3). Так, в наших опытах показано [6], что блокада ГАМК_A рецепторов (бикукуллин), входящих ионных токов Na⁺ (лидокаин) или D₁-рецепторов дофамина (SCH23390) в ядре ложа конечной полоски снижала, а блокада D₂-рецепторов дофамина (сулпирид) умеренно повышала самостимуляцию латерального гипоталамуса. Интересно отметить, что в противоположность прилежащему ядру, блокада рецепторов в ядре ложа конечной полоски, также входящем в систему расширенной миндалины, выявила иную закономерность по степени угнетения самостимуляции: лидокаин > SCH23390 \approx бикукуллин (вещества расположены в порядке убывания активности). То есть, бикукуллин, наиболее активно действует в прилежащем ядре, а в ядре ложа наибольшая активность отмечена у лидокаина, в то время как он, напротив, повышал самостимуляцию гипоталамуса после введения в прилежащее ядро. Антагонисты рецепторов дофамина (SCH23390 и сулпирид) проявляли при этом умеренную блокирующую активность.

С другой стороны, УРПМ является типичной условнорефлекторной реакцией, в формировании которой задействованы не только системы дофамина и ГАМК, но и холинергические структуры. К последним можно отнести структуры вентрального паллидума и, главное, гигантоклеточное ядро [13, 15]. Обе эти структуры осуществляют двигательный (реализационный) контроль за условнорефлекторной деятельностью. Реакция самостимуляции, несмотря на ее сравнительно тонкую физиологическую организацию, жестко детерминирована, работает по принципу «все или ничего» и практически исключает вспомогательные двигательные компоненты, характерные для иных видов условнорефлекторной деятельности. УРПМ, напротив, предусматривает большее число степеней свободы в поведении животного (выбрать предпочитаемый или непредпочитаемый отсек установки при возможности многократных переходов из одного отсека в другой), кроме того, УРПМ вырабатывается на фоне введения фармакологически активного вещества при тестировании без него, тогда как реакция самостимуляции вырабатывается до введения фармакологического агента вообще (так называемое первичное, или безусловное подкрепление).



Рис. 3. Схема, иллюстрирующая участие прилежащего ядра и миндалины в обеспечении эмоциогенных реакций латерального гипоталамуса.

Через D₁-рецепторы дофамина прилежащего ядра реализуются положительные влияния на латеральный гипоталамус, а через D₂-рецепторы – отрицательные. ГАМК_A и CRF-R₁ рецепторы ограничивают положительные эффекты наркогенов

Заключение

Приведенные рассуждения предполагают возможность модуляции УРПМ разными фармакологическими агентами. Действительно, в случае активации УРПМ фенамином и фентанилом здесь наиболее активны бикакуллин (антагонист ГАМК), налоксон (антагонист опиоидных рецепторов) и лидокаин, неспецифически блокирующий входящие Na-каналы. Антагонисты дофамина обладали невысокой активностью при введении большинства исследованных наркогенов, что указывает на меньшее значение рецепторов дофамина в осуществлении условнорефлекторной деятельности, подобной УРПМ. Следовательно, в

прилежащем ядре сопрягаются разные управляющие механизмы положительного условнорефлекторного подкрепления (ГАМК-, дофамин- и опиоидергические).

Поддержано грантом РФФИ №13-04-00186а.

Литература

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. Лебедев А.А., Любимов А.В., Шабанов П.Д. Механизмы срыва, или возобновления потребления психоактивных средств // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2011. – Т.9, №4. – С. 3-17.
3. Менделевич В.Д., Зобин М.Л. Аддиктивное влечение. – М.: Медпресс-информ, 2012. – 264 с.
4. Шабанов П.Д. Психофармакология. – СПб.: Н-Л, 2008. – 384 с.
5. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Угнетение самостимуляции латерального гипоталамуса опиатами и опиоидами, вводимыми в центральное ядро миндаины у крыс // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2011. – Т. 97, №2. – С. 180-188.
6. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Участие ГАМК- и дофаминергических механизмов ядра ложа конечной полоски в подкрепляющих эффектах психотропных средств, реализуемых через латеральный гипоталамус // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2011. – Т. 97, №8. – С. 804-813.
7. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Нейрохимические механизмы прилежащего ядра, реализующие подкрепляющие эффекты самостимуляции латерального гипоталамуса // Мед. академ. журнал. – 2012. – Т.12, №2. – С. 68-76.
8. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. – СПб.: Лань, 2002. – 208 с.
9. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Стрельцов В.Ф. Гормональные механизмы подкрепления. – СПб.: Н-Л, 2008. – 278 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 peptides in cannabis, nicotine, and alcohol dependence // Brain Res. Rev. – 2005. – V.49. – P. 505-528.
12. Buffalari D.M., See R.E. Inactivation of the bed nucleus of the stria terminalis in an animal model of relapse: Effects on conditioned cue-induced reinstatement and its enhancement by yohimbine // Psychopharmacology. – 2011. – V.213. – P. 19-23.
13. Carlezon W.A., Thomas M.J. Biological substrates of reward and aversion: a nucleus accumbens activity hypothesis // Neuropharmacology. – 2009. – V.56, Suppl.1. – P. 122-132.
14. Childs E., de Wit H. Amphetamine-induced place preference in humans // Biol. Psychiatry. – 2009. – V.65. – P. 900-904.
15. Feltenstein M.W., See R.E. The neurocircuitry of addiction: An overview // Brit. J. Pharmacol. – 2008. – V.154. – P. 261-274.
16. Ikemoto S. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2010. – V.35, N2. – P. 129-150.
17. Jerlhag E., Egecioglu E., Dickson S.L., Engel J.A. Ghrelin receptor antagonism attenuates cocaine- and amphetamine-induced locomotor stimulation, accumbal dopamine release, and conditioned place preference // Psychopharmacology (Berl.) – 2010. – V. 211, N4. – P. 415-422.
18. Koob G.F. Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, antireward, and emotional memory // Pharmacopsychiatry. – 2009. – V.42, Suppl.1. – P. 32-41.
19. Koob G.F. Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction // Neuropharmacology. – 2009. – V.56, Suppl.1. – P. 18-31.
20. König K.P., Klippel A.A. A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. – Baltimore, 1963. – 214 p.
21. Shabanov P.D., Lebedev A.A. Involvement of GABA and dopaminergic mechanisms of the bed nucleus of the stria terminalis in the reinforcing effects of psychotropic substances mediated via the lateral hypothalamus // Neurosci. Behav. Physiol. – 2013. – V.43, N4. – P.485-491.
22. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Bychkov E.R. Influences of intrauterine ethanol on the maturation of the monoaminergic systems in the developing rat brain // Neurosci. Behav. Physiol. – 2013. – V. 43, N8. – P.951-956.
23. Schultz W. Dopamine signals for reward value and risk: basic and recent data. // Behav. Brain Func. – 2010. – V. 6, N24. – P. 2-9.

24. 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. Brain Res. – 2010. – V. 208, N2. – P. 626-635.
25. Wise R.A. Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis // Neurotox. Res. – 2008. – V.14, N2. – P. 169-183.

Информация об авторах

Роик Роман Олегович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Института экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург. Тел.: (812) 234-5447.

Лебедев Андрей Андреевич – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Института экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Шумилов Евгений Григорьевич – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Института экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург. Тел.: (812) 234-5447.

Боткин Евгений Александрович – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Института экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург. Тел.: (812) 234-5447.

Шабанов Петр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Института экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург. E-mail: pdshabanov@mail.ru

УДК 615.015+616-001.8

ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ И ЕЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

© Сосин Д.В., Евсеев А.В., Евсеева М.А. Правдивцев В.А.

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

Резюме: В опытах на кошках (n=22) изучено влияние селеносодержащего металлокомплексного вещества π Q1983 на биоэлектрическую активность соматосенсорной коры при развитии состояния острой гипоксии. Состояние острой гипоксии моделировали путём создания замкнутого контура, включавшего в себя животное, аппарат искусственной вентиляции лёгких и дыхательную ёмкость объёмом 5 л. Вызванную активность соматосенсорной коры обеспечивали, раздражая импульсами постоянного электрического тока лучевой нерв правой передней конечности. Для отведения вызванных потенциалов использовали два игольчатых электрода. Вещество π Q1983 животным вводили за 180 мин. до начала опыта внутрь в дозе 100 мг/кг. Также на всех этапах опыта у кошек осуществляли регистрацию ЭКГ. Методом газового анализа в доступном для дыхания воздухе определяли содержание кислорода и углекислого газа.

Установлено, что введение внутрь вещества π Q1983 на фоне острой гипоксии более чем в 3 раза увеличивает время функциональной активности соматосенсорной коры, стабилизирует электрическую активность миокарда, позволяет животным выдерживать критические концентрации кислорода и углекислоты. По итогам работы вещество π Q1983 отнесено к категории высокоэффективных антигипоксантов, т.к. даже при условии введения *per os* значительно повышало резистентность животных с высоким уровнем организации ЦНС (кошки) к острой гипоксии.

Ключевые слова: острая гипоксия, соматосенсорная кора, вызванные потенциалы, антигипоксанты, кошки

INDUCED POTENTIALS OF THE BRAIN CORTEX IN ACUTE HYPOXIA AND AFTER ITS PHARMACOLOGICAL CORRECTION

Sosin D.V., Yevseyev A.V., Pravdivtsev V.A., Yevseyeva M.A.

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

Summary: The influence of selenium-containing metal-complex substance π Q1983 on somatosensory cortex bioelectrical activity has been studied on experimental cats (n=22) during the development of acute hypoxia. Acute hypoxia was induced by making of loop including an animal, an apparatus for artificial lung ventilation, and a reservoir for respiration with the volume of 5 liters. The induced activities of neurons were provoked by direct electrical current irritations applied to the radial nerve of the right upper extremity. Two needle-shaped electrodes were used for potentials registration. 100 mg/kg of the substance π Q1983 was introduced in the stomach 180 min before the experiment. Also at any stage of the experiments ECG was registered. Contents of oxygen and carbon dioxide were determined by the method of gas analysis in air enabled for respiration.

It has been established that the substance π Q1983 taken internally increases the cortex functional activity period more than triple in acute hypoxia, stabilizes myocardial electrical activity, and helps animals to sustain the action of critical oxygen and carbon dioxide concentrations. Finally, the substance π Q1983 may be related to the high effectively antihypoxants because it significantly rises the resistance of animals with high CNS organization level (cats) to acute hypoxia even after introduction *per os*.

Key words: acute hypoxia, somatosensory cortex, induced potentials, antihypoxants, cats

Введение

В современных производственных условиях человек рискует оказаться в сфере влияния разнообразных негативных факторов внешней среды, в ряду которых одно из важных мест отводится остро развивающейся гипоксии [2, 12, 14].

Доказано, что организмы с высоким уровнем организации ЦНС острее реагируют на экстремальные воздействия, включая и гипоксию, в сравнении с организмами, имеющими более низкий уровень организации ЦНС [11, 21]. В частности, показано, что ЦНС человека в целом и, прежде всего, кора головного мозга, обладают повышенной чувствительностью к недостатку O_2 [3, 15, 22]. Есть данные о том, что в ходе развития острого гипоксического состояния нейроны коры реагируют даже на слабые колебания уровня O_2 в спинномозговой жидкости. В случае значительного снижения напряжения O_2 в тканевой жидкости, в мозговой ткани возникают грубые и необратимые изменения [19, 24].

Установлено, что противодействие организма гипоксии может быть обеспечено применением фармакологических веществ, относящихся к классу антигипоксантов [6]. Перспективным классом антигипоксантов, обеспечивающих отчётливый защитный эффект при острой гипоксии, явились комплексные соединения различных биологически активных веществ с металлами переходной группы – Fe, Cu, Zn и др. [13]. В частности, в опытах на мелких грызунах (мышь, крыса), хорошо проявило себя селенсодержащее вещество $\pi Q1983$ на основе II-валентного цинка формулой (3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридинато) [трис (добензилдиселенидо)] дицинк (II) пентадекасемигидрат [16]. Представлялось интересным оценить эффективность указанного вещества на животных со сравнительно высоким уровнем организации ЦНС, например, на кошках.

Цель исследования – изучить влияние вещества $\pi Q1983$ на суммарную биоэлектрическую активность соматосенсорной коры при развитии у кошек состояния острой гипоксии.

Методика

Опыты выполнены на 22 кошках массой 3,5-4,5 кг в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985), «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (2003) и разрешением Этического комитета СГМА на использование лабораторных животных, включая кошек, для проведения нейрофизиологических опытов с моделированием остро формирующихся гипоксических состояний (05.04.2011). Животных делили на 2 группы по 11 особей и подвергали воздействию острой гипоксии. Первая группа (контрольная) переживала состояние острой гипоксии без применения лекарственной защиты. Вторую (опытную группу) защищали веществом $\pi Q1983$.

Предварительно в условиях этаминал-натриевого наркоза (40 мг/кг, внутривенно), животных частично скальпировали. Границы мозгового черепа определяли после трепанации левой лобной пазухи. Проекцию соматосенсорной коры устанавливали по данным Kusava et al. (1966). Местную анестезию обеспечивали инъекциями 0,5% раствора новокаина. После интубации и обезвреживания миорелаксантами (d-тубокурарин, 0,5 мг/кг, внутримышечно) кошек переводили на управляемое дыхание, для чего использовали портативный аппарат искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) ДА-1 (частота дыхательных циклов – 30/мин, объём вдыхаемого воздуха – 300 см³/мин/кг). Температуру тела поддерживали на уровне 37°C с помощью лабораторного электронагревателя.

Вещество $\pi Q1983$ вводили за 180 мин. до начала опыта (период инкубации) внутрь через эластичный зонд в дозе 100 мг/кг, предварительно растворив в 10-ти мл изотонического раствора натрия хлорида.

Состояние острой гипоксии моделировали по авторскому методу возвратного дыхания [7] путём создания замкнутого контура, включавшего в себя собственно животное, аппарат ИВЛ и дыхательную ёмкость объёмом 5 л (рис. 1).

Согласно способу, воздух из дыхательной ёмкости порционно забирался с помощью аппарата ИВЛ и затем через эластичную трубку ритмично нагнетался в лёгкие кураризированного животного. Во время пассивного выдоха, отработанный воздух поступал по отводящей трубке обратно в ёмкость. В результате циркуляции воздуха по замкнутому дыхательному контуру каждый последующий дыхательный цикл приводил к ухудшению его качественных характеристик – концентрация O_2 уменьшалась, концентрация CO_2 увеличивалась, что обеспечивало формирование у кошек состояния острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк). Способ создавал благоприятные условия для осуществления мониторинга показателей функционального состояния наиболее чувствительных к гипоксии органов (головной мозг, сердце), позволял контролировать ряд физиологических параметров (температура тела, газовый состав вдыхаемого воздуха).

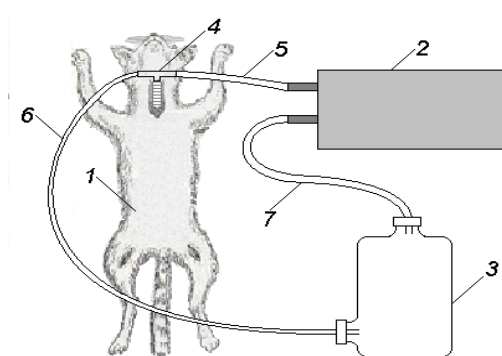


Рис. 1. Схема модели, обеспечивающей развитие у кошки состояния острой гипоксии.

1 – кошка; 2 – аппарат искусственной вентиляции лёгких; 3 – дыхательная емкость; 4 – трахеотомическая трубка; 5 – соединительная трубка; 6 – отводящая трубка; 7 – трубка для забора воздуха

В ходе опытов от соматосенсорной коры регистрировали ЭЭГ и усредненные вызванные потенциалы (ВП), но не ранее, чем через 8 ч после введения этаминал-натрия. Усиление и регистрацию ВП проводили по обычной схеме: выносной катодный повторитель, усилитель переменного тока УБП1-02 (полоса пропускания 0,1-1000 Гц), катодно-лучевой осциллограф М-4 (Medicor, Венгрия) [10]. Для монополярного отведения биоэлектрических процессов использовали 2 стальных игольчатых электрода. Индифферентный электрод укрепляли в костях правой лобной пазухи. Активный электрод располагали над проекцией соматосенсорной зоны коры. Наблюдение за динамикой изменений ЭЭГ и ВП осуществляли с помощью специализированного биотехнического комплекса, совмещённого с компьютером. В опытах изучали суммарную вызванную активность соматосенсорной коры в ответ на электрическое раздражение лучевого нерва правой передней лапы прямоугольными импульсами постоянного тока с заданными характеристиками 20 В; 0,5 мс [9]. Усредненные ВП получали методом суперпозиции (10 пробегов) [10].

ЭКГ регистрировали также с помощью тонких игольчатых электродов. Активные электроды (2) вводили под кожу на уровне лопаток по обе стороны от позвоночника, 3-й электрод (нулевой) располагали каудально. Сигнал первично подавали на усилитель биопотенциалов, а затем – на универсальный биотехнический комплекс.

Для определения концентраций O_2 и CO_2 во вдыхаемом воздухе были использованы электронные газовые анализаторы АНКАТ-7631М (кислородный) и ГИАМ-301 (углекислотный), изготовленные ФГУП «Смоленское ПО «Аналитприбор». Пробы воздуха из ёмкости забирали поэтапно с помощью инсулинового шприца (1 мл) снабженного эластичным переходником, а затем медленно пропускали их через входные каналы устройств.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2000 и Statistica 7. Для сопоставления значимости различий полученных результатов применяли непараметрический критерий Wilcoxon. Различия между сравниваемыми параметрами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

На рис. 2А представлен усредненный корковый ВП у животного в исходном состоянии, формирующийся в ответ на одиночное раздражение лучевого нерва электрическим током.

Динамика изменения ВП соматосенсорной коры в процессе развития у кошки гипоксического состояния показала, что плавное нарастание ОГ+Гк сопровождается типичными изменениями формы волн ВП. В первую очередь отмечали увеличение длительности волн P_1 , H_1 и P_2 (рис. 2А, Б-1). В дальнейшем наблюдали снижение амплитуды этих компонентов ВП, при этом наиболее выразительные изменения затрагивали компонент H_1 (рис. 2Б-1, 2, 3, 4).

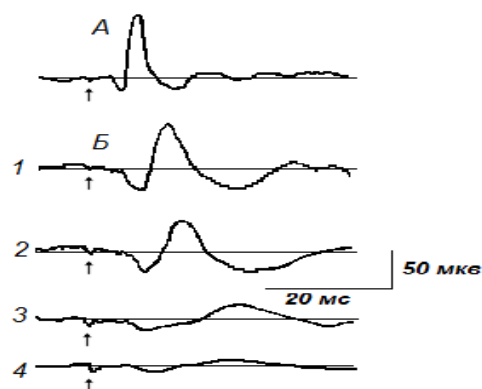


Рис. 2. Усреднённые вызванные потенциалы соматосенсорной коры при развитии острой гипоксии.

А – исходное состояние. Б – острая гипоксия: 1 – лёгкая стадия гипоксии (через 8 мин.); 2 – средняя стадия гипоксии (через 35 мин.); 3 – глубокая стадия гипоксии (через 52 мин.); 4 – предтерминальная стадия гипоксии (через 56 мин.). Стрелкой обозначен момент нанесения раздражения

В соответствии с нашими ранними наблюдениями, в ходе нарастания гипоксического статуса амплитуда волны H_1 была предложена в качестве маркера функционального состояния коры головного мозга [7]. При этом уменьшение компонента H_1 на 10-45% от исходного уровня расценивали как лёгкую гипоксию мозга (рис. 2Б-1). Снижение амплитуды волны H_1 на 50-70% от исходной величины соответствовало состоянию гипоксии средней выраженности (рис. 2Б-2). Уменьшение H_1 на 75-90% подтверждало переход головного мозга в глубокую стадию гипоксии (рис. 2Б-3). Наконец, уменьшение компонента H_1 на 95% и более рассматривали как предтерминальную стадию гипоксии (рис. 2Б-4). В наших опытах лёгкая стадия гипоксии у кошек обычно формировалась спустя $8,5 \pm 1,4$ мин. от момента начала эксперимента. Переход в среднюю стадию гипоксии констатировали через $35,8 \pm 4,0$ мин., в глубокую – через $54,8 \pm 4,7$ мин. Предтерминальная стадия обычно развивалась через 3-4 мин. после глубокой.

Согласно поставленным задачам, одновременно с регистрацией ЭЭГ и ВП у кошек осуществляли запись ЭКГ, параметры которой фазно изменялись по мере углубления ОГ+Гк (рис. 3). Как оказалось, исходная частота следования желудочковых комплексов у кошек составила $140,8 \pm 13,9$ /мин (рис. 3А), что соответствует литературным данным для животных этого вида [26].



Рис. 3. ЭКГ кошки при острой гипоксии.

А – исходное состояние. Б – острая гипоксия: 1 – лёгкая стадия гипоксии (через 8 мин.); 2 – средняя стадия гипоксии (через 35 мин.); 3 – глубокая стадия гипоксии (через 52 мин.); 4 – предтерминальная стадия гипоксии (через 56 мин.); 5 – исчезновение ЭКГ (61-я мин.)

Следует отметить, что на начальных стадиях ОГ+Гк частотные характеристики ЭКГ демонстрировали положительную реакцию. Во время лёгкой стадии частота желудочковых комплексов была максимальной и достигала $178,4 \pm 16,8$ /мин (рис. 3Б-1), при этом одновременно отмечали некоторое увеличение зубцов R.

В последующем, с развитием средней стадии гипоксии, частота ЭКГ-комплексов начинала снижаться и через 37 мин. после начала опыта составляла $139,3 \pm 13,7$ /мин, в то время как амплитуда зубцов R продолжала увеличиваться (рис. 3Б-2). В этот же период были отмечены первые признаки ишемизации миокарда в виде смещения сегмента ST вверх.

Переход в глубокую стадию гипоксии сопровождался значительным замедлением частоты следования желудочковых комплексов до $85,1 \pm 6,8$ /мин (рис. 3Б-3). Отмечали увеличение зубца R. На этом этапе ОГ+Гк элевация сегмента ST была ярко выражена.

Развитие предтерминальной стадии гипоксии сопровождалось резким ослаблением процессов электрогенеза в миокарде. Из рис. 3Б-4 видно, что синусный ритм меняется на желудочковый. Подтверждением этого послужило отсутствие на записи предсердных зубцов P. В эту стадию ОГ+Гк частота генерации электрических импульсов в миокарде не превышала 55/мин. Амплитуда зубцов комплекса QRS существенно снижалась. Необходимо подчеркнуть, что слабая электрическая активность сердца всё ещё сохранялась на протяжении $7,4 \pm 1,7$ мин. (рис. 3Б-5).

Анализ газового состава потребляемого воздуха показал, что при формировании лёгкой, средней и глубокой стадий ОГ+Гк содержание O_2 и CO_2 в дыхательной ёмкости линейно изменялись. Смена стадий происходила при снижении содержания O_2 (и соответствующем увеличении содержания CO_2) на 1,7-2,0%. Однако после развития предтерминальной стадии потребление кошками O_2 существенно снижалось. Рубежные концентрации O_2 и CO_2 , при которых у животных стадии ОГ+ГК сменяли друг-друга представлены в табл. 1.

Таблица 1. Содержание O_2 и CO_2 во вдыхаемом воздухе при развитии острой гипоксии у кошек контрольной группы

Момент взятия пробы	Содержание O_2 (%), $N \pm m$	Содержание CO_2 (%), $N \pm m$
Исходные параметры	$20,56 \pm 0,12$	$0,04 \pm 0,02$
Лёгкая стадия гипоксии	$18,32 \pm 0,15$	$2,36 \pm 0,07$
Средняя стадия гипоксии	$16,09 \pm 0,12$	$4,29 \pm 0,10$
Глубокая стадия гипоксии	$14,01 \pm 0,11$	$6,50 \pm 0,14$
Предтерминальная стадия гипоксии	$12,37 \pm 0,10$	$8,61 \pm 0,10$
Гибель животного	$10,46 \pm 0,13$	$10,03 \pm 0,12$

Как показали результаты тестирования проб, гибель животных наступала при 10,5% концентрации O_2 , в то время как содержание CO_2 в ёмкости достигало 10,0%.

Введение внутрь вещества $\pi Q1983$ (100 мг/кг за 180 мин до начала опыта) сопровождалось изменением формы ЭЭГ и ВП у животных как в период инкубации, так и во время эксперимента (рис. 4). Было установлено, что вещество $\pi Q1983$ оказывает отрицательное влияние на основные характеристики корковых ВП. Это выражалось в 2-кратном увеличении длительности волны H_1 со снижением её амплитуды на 31%. Аналогичные по характеру изменения, но менее яркие, были отмечены для волны Π_2 (рис. 4А, Б-1).

Идентификацию стадий гипоксии у кошек, испытывавших на себе действие вещества $\pi Q1983$, как и в контрольной группе осуществляли по амплитудным характеристикам волны H_1 . Результаты показали, что вещество $\pi Q1983$ значительно увеличивает время функциональной активности соматосенсорной коры, что было подтверждено характерной динамикой амплитудно-временных показателей ВП. Кривые, демонстрирующие эти изменения, представлены на рис. 4Б-1, 2, 3, 4, 5.

На фоне действия вещества $\pi Q1983$ в соответствии с динамикой волны H_1 смена стадий ОГ+Гк у животных происходила значительно медленнее, чем в контрольной группе. Так, например, формирование лёгкой стадии ОГ+Гк констатировали через $16,7 \pm 2,9$ мин. после начала опыта. Среднюю стадию регистрировали спустя $50,3 \pm 4,5$ мин. Глубокую – только через $100,5 \pm 7,7$ мин.

Предтерминальная стадия наступала лишь спустя $173,2 \pm 15,3$ мин. от момента начала воздействия ОГ+Гк.

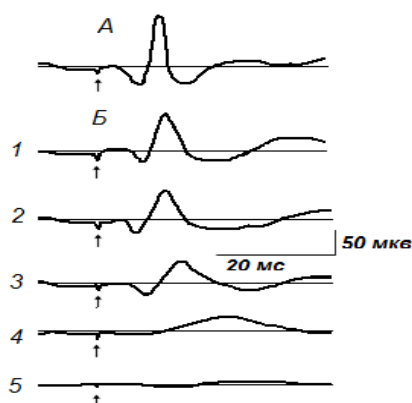


Рис. 4. Усреднённые вызванные потенциалы соматосенсорной коры на фоне действия вещества $\pi Q1983$ (100 мг/кг, внутрь) при развитии острой гипоксии.

А: исходное состояние. Б: 1 – через 180 мин. после введения вещества $\pi Q1983$; 2 – лёгкая стадия гипоксии (через 17 мин.); 3 – средняя стадия гипоксии (через 52 мин.); 4 – глубокая стадия гипоксии (через 102 мин.); 5 – предтерминальная стадия гипоксии (через 174 мин.). Стрелкой обозначен момент нанесения раздражения

Также вещество $\pi Q1983$ заметно влияло на характеристики ЭКГ кошек. В частности, рис. 5А, Б-1 демонстрирует результат действия изученного соединения через 180 мин после его введения внутрь. Наблюдали снижение частоты следования ЭКГ-комплексов с $145,2 \pm 14,7$ /мин до $90,6 \pm 7,5$ /мин, т. е. на 37,6%, отмечали снижение вольтажа всех зубцов ЭКГ.

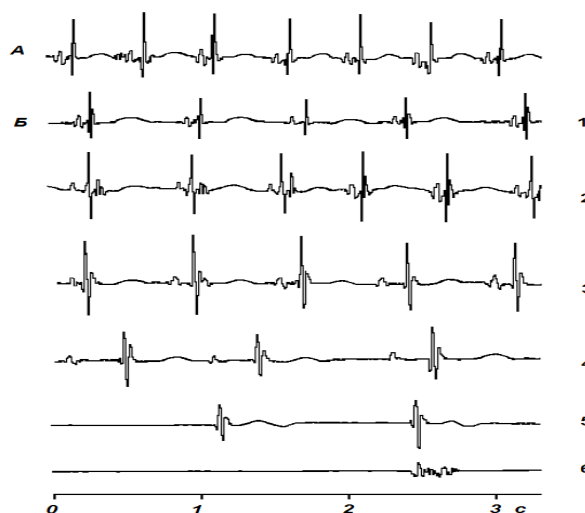


Рис. 5. ЭКГ кошки при развитии острой гипоксии на фоне действия вещества $\pi Q1983$ (100 мг/кг, внутрь).

А: исходное состояние. Б: 1 – через 180 мин. после введения вещества $\pi Q1983$; 2 – лёгкая стадия гипоксии (через 17 мин.); 3 – средняя стадия гипоксии (через 52 мин.); 4 – глубокая стадия гипоксии (через 102 мин.); 5 – предтерминальная стадия гипоксии (через 174 мин.); 6 – исчезновение электрической активности миокарда (через 198 мин.)

Как ранее уже было отмечено, развитие предтерминальной стадии ОГ+Гк у животных наблюдали через $173,2 \pm 15,3$ мин. эксперимента. Частота следования желудочковых комплексов при этом

снижалась до $32,7 \pm 4,4$ /мин. Зубец Р отсутствовал, наблюдали деформацию зубца реполяризации Т (рис. 5Б-5). Тем не менее, даже в этих условиях электрическая деятельность миокарда сохранялась в течение 20-25 мин. и исчезала лишь через $187,3 \pm 12,2$ мин. воздействия острой гипоксии (рис. 5Б-6).

Газовый анализ воздуха в условиях нарастающей ОГ+Гк на фоне действия вещества $\pi Q1983$ также продемонстрировал наличие прямо пропорциональной зависимости между динамикой изменения содержания газов и стадийностью процесса (табл. 2).

Таблица 2. Содержание O_2 и CO_2 во вдыхаемом воздухе при развитии острой гипоксии у кошек на фоне действия вещества $\pi Q1983$ (100 мг/кг, внутрь)

Момент взятия пробы	Содержание O_2 (%), $N \pm m$	Содержание CO_2 (%), $N \pm m$
Исходные параметры	$20,59 \pm 0,12$	$0,02 \pm 0,01$
Лёгкая стадия гипоксии	$17,74 \pm 0,13$	$3,02 \pm 0,07$
Средняя стадия гипоксии	$15,02 \pm 0,11$	$5,81 \pm 0,14$
Глубокая стадия гипоксии	$12,35 \pm 0,15$	$8,16 \pm 0,17$
Предтерминальная стадия гипоксии	$10,40 \pm 0,12$	$9,92 \pm 0,13$
Гибель животного	$8,65 \pm 0,10$	$12,43 \pm 0,14$

В этой группе животных смена стадий гипоксии, как правило, происходила при сдвиге концентраций газов на 2,1-2,5%, т. е. ухудшение функций нейронов в составе соматосенсорной коры наблюдалось при более выраженном изменении параметров газовой среды, в сравнении с животными контрольной группы. Следует подчеркнуть, что даже в предтерминальную стадию скорость потребления животными O_2 была заметно выше и составляла 1,7% (в контроле – 0,4%). В то же время, гибель кошек на фоне действия вещества $\pi Q1983$ наступала при более низких концентрациях O_2 во вдыхаемом воздухе и, соответственно, при более высоких концентрациях CO_2 , чем животных, не получавших фармакологической защиты.

Обсуждение результатов исследования

Таким образом, результаты использования селенсодержащего металлокомплексного соединения $\pi Q1983$ при развитии у кошек ОГ+Гк позволяют сделать обоснованное предположение, что указанное вещество обладает свойствами характерными для антигипоксантов нейропротекторного действия. Как показали опыты, вещество $\pi Q1983$ не только повышает резистентность организма к дефициту кислорода, что положительно отражается на продолжительности жизни кошек в условиях гипоксии, но также способствует значительному расширению периода активного функционирования высокочувствительных к O_2 -голоданию нейронов коры головного мозга.

Известно, что в случае возникновения чрезвычайных и аварийных ситуаций состояние острой гипоксии с гиперкапнией формируется у человека гораздо чаще, чем другие виды гипоксии. В частности, в отличие от её «высотных» вариантов, при ОГ+Гк на первое место выходят осложнения, вызываемые собственно фактором гиперкапнии [2, 27].

В работах, посвященных изучению гиперкапнических состояний, отмечается, что при постепенном нарастании гиперкапнии повышение уровня напряжения CO_2 и водородных ионов в крови и спинномозговой жидкости изначально оказывает стимулирующее влияние на ранние инспираторные нейроны дыхательного центра и на нейроны коры головного мозга [18]. Эффекты гиперкапнии реализуется преимущественно через структуры стволовой ретикулярной формации, но так же через рефлексогенные зоны крупных артериальных сосудов [1]. Тем не менее, при значительном углублении гиперкапнии (содержание CO_2 в крови выше 10%) активирующее влияние углекислоты сходит на нет, деятельность нейронов коры и дыхательного центра снижается, отмечается их угнетение [2]. Последнее нашло отражение в характерной динамике вызванных потенциалов, зарегистрированных в наших опытах.

Следует отметить, что факт стимулирующего влияния на ЦНС ингаляций O_2 -дефицитных газовых смесей с повышенным содержанием CO_2 общеизвестен [9]. В обычных условиях умеренная гиперкапния способствует улучшению вентиляции лёгких, что в течение некоторого времени обеспечивает поступление необходимого количества O_2 к головному мозгу. Имеет значение и то,

что при формировании газового ацидоза физиологическая гиперкапния существенно облегчает транскапиллярный O_2 -транспорт [28].

Результаты собственных опытов показали, что от момента начала опыта и вплоть до завершения средней стадии ОГ+Гк у животных контрольной группы содержание CO_2 во вдыхаемом воздухе повышалась до 4-6%. Эта величина соответствует напряжению CO_2 в крови порядка 50-60 мм рт. ст. и подтверждает факт переживания животным состояния умеренной гиперкапнии [2]. В течение последующих 13-16 мин. увеличение концентрации CO_2 в воздухе (при параллельном снижении содержания O_2) проявлялось ослаблением характеристик биоэлектрической активности мозга, что было расценено как проявление углекислотной интоксикации. Как известно, формирование во вдыхаемом воздухе критических концентраций O_2 и CO_2 в первую очередь способствует проявлению симптоматики, связанной с нарастанием гиперкапнии, и лишь затем – собственно с гипоксией [5].

Н.А. Агаджанян и соавт. [1, 2] показали, что концентрация CO_2 во вдыхаемом воздухе превышающая 10% соответствует напряжению газа в крови 80-100 мм рт. ст. и более. При таких значениях напряжения в жидких средах организма стимулирующее действие CO_2 на хеморецепторы сосудов и хемочувствительные нейроны ЦНС практически исчезает. Полную утрату их реактивности обычно отмечают при напряжении CO_2 около 120-150 мм рт. ст.

Приведённые сведения легко проецируются на собственные результаты. Как оказалось, в момент полного сглаживания волны H_1 комплекса ВП содержание CO_2 в воздухе составляло $10,03 \pm 0,12\%$, в то время как содержание O_2 оставалось на относительно высоком уровне ($10,46 \pm 0,13\%$), вполне достаточном для поддержания жизнедеятельности при условии своевременного удаления избытка углекислоты [12].

Динамика изменения электрического статуса миокарда при нарастании ОГ+Гк также продемонстрировала отчётливую стадийность. Так, например, наступление лёгкой стадии гипоксии закономерно сопровождалось тахикардией, что характерно для ранних реакций системы гемодинамики в ответ на развитие гиперкапнических и гипоксических состояний.

В опытах Н.А. Агаджаняна и соавт. (1978), выполненных, как и в нашем случае, на модели возвратного дыхания, но на мужчинах-добровольцах, было установлено, что в течение первых 30 мин. нарастания ОГ+Гк сердечная деятельность значительно активизируется. Степень активации при этом напрямую зависит от изменения напряжения CO_2 и O_2 в крови. Также было отмечено, что даже у нетренированных добровольцев на ранних стадиях ОГ+Гк обычно наблюдается положительная хронотропная реакция. На этой стадии острой гипоксии увеличение частоты сердечных сокращений в большинстве случаев имеет адаптивное значение и, в основном, обусловлено рефлекторными и прямыми влияниями CO_2 на нейроны прессорного отдела сердечно-сосудистого центра [8].

Известно, что миокард в ответ на формирование гипоксии любой природы первично реагирует увеличением частоты сокращений. В частности, продолжительное вдыхание гипоксических смесей с различным содержанием O_2 способствовало увеличению частоты сердечных сокращений практически у всех испытуемых [9, 20]. Тем не менее, другие авторы сообщают, что значимый прирост частоты сердечных сокращений происходит только по достижении глубокой стадии гипоксии, когда содержание O_2 снижается до 12% [25, 26].

В экспериментах с вдыханием газовых гиперкапнических смесей, содержащих 16% CO_2 и 8% O_2 , было выявлено, что у добровольцев на первых порах частота сердечных сокращений постепенно возрастает. Тахикардия продолжается приблизительно 30-40 мин. Однако через 10-15 мин. динамика процесса становилась обратной, вплоть до формирования выраженной брадикардии. Эксперименты приходилось прекращать в связи с опасностью возникновения серьёзных осложнений [2].

С учётом того, что в наших опытах, которые требовали применения техники ИВЛ, пределы адаптации животного к состоянию ОГ+Гк были резко ограничены функциональными возможностями системы кровообращения, легко объяснимы ранние кратковременные тахиреакции со стороны миокарда в ответ на нарастание гипоксического статуса, которые, тем не менее, довольно быстро истощались. Признаком снижения энергетического потенциала миокарда и, в то же время, достоверным критерием появления тканевой гипоксии для нас служила элевация сегмента ST желудочкового комплекса. Как правило, смещение сегмента ST обнаруживали при развитии средней стадии ОГ+Гк, и в дальнейшем отмечали в течение глубокой и предтерминальной стадий. Такого рода нарушения в сочетании с формированием опасной брадикардии, по-видимому, способствовало усугублению гипоксии мозга.

Опыты с введением внутрь вещества $\pi Q1983$ продемонстрировали его сдерживающее влияние на суммарную активность нейронов соматосенсорной области, что проявлялось 2-кратным увеличением длительности волны H_1 в сочетании со снижением амплитуды данного компонента ВП. Мы считаем, что такого рода изменения, вероятнее всего, были обусловлены ослаблением скорости протекания энергетических процессов на уровне отдельных нейронов, хотя нельзя также исключить возможности влияния вещества непосредственно на процессы синаптической передачи в высших отделах ЦНС и подкорковых структурах.

Что касается электрической активности миокарда, то на фоне действия вещества $\pi Q1983$ также наблюдали ослабление электрических процессов. Особенно заметно изменялись временные характеристики ЭКГ – по сравнению с исходным уровнем частота генерации ЭКГ-циклов снижалась на 37,6%.

Общепризнано, что в условиях острой гипоксии система кровообращения является основным фактором ограничивающим работоспособность организма, т. к. от её функционирования напрямую зависит доставка O_2 и субстратов биологического окисления к нуждающимся в них тканям [4, 17]. Установлено, что чем быстрее при кислородной недостаточности формируется брадикардия, тем медленнее снижается парциальное давление O_2 в альвеолах лёгких, а значит, экономнее расходуется кислород лёгочного резерва [19]. Таким образом, профилактическое использование вещества $\pi Q1983$, как мы полагаем, обеспечивает для животных более «выгодные» условия с точки зрения возможности экономии энергии в совокупности с рациональным потреблением O_2 и наличных субстратов.

Опыты с моделированием на кошках состояния ОГ+Гк, выполненные с целью оценки возможных протективных эффектов вещества $\pi Q1983$, подтвердили способность соединения в значительной мере повышать устойчивость соматосенсорной коры головного мозга к острой кислородной недостаточности. Защитное действие изученного вещества выражалось в 3-кратном увеличении промежутка времени, в течение которого соматосенсорная кора всё ещё пребывала в «рабочем» состоянии, несмотря на критические сдвиги в составе вдыхаемого воздуха.

Наряду влияниями вещества $\pi Q1983$ на энергетический обмен, которые в принципе были доказаны в наших ранних исследованиях, трудно исключить возможность его положительного действия на биологические мембраны нейронов. Такие эффекты характерны для большинства высокоэффективных антигипоксических средств (амтизол, алмид, этамерзол и т.д.) [7]. Так, например, имеются доказательства способности отмеченных выше антигипоксических веществ оказывать неизбирательное влияние на проницаемость потенциалзависимых натриевых, кальциевых, калиевых ионных каналов мембран нервных клеток с возможностью их полной блокады [18].

Динамика изменений электрической активности сердечной мышцы в условиях применения вещества $\pi Q1983$ и ОГ+Гк мало отличалась от наблюдаемой ранее у животных контрольной группы. Однако в отличие от «незащищенных» животных, изменения ЭКГ в опытной группе характеризовались относительно медленным развитием событий. На начальном этапе формирования острой гипоксии (лёгкая стадия ОГ+Гк) изученное металлокомплексное вещество не тормозило процесс активации электрогенеза в миокарде, что свидетельствовало о нормальном функционировании внесердечных механизмов регуляции. Смещение сегмента ST в этих опытах наблюдали исключительно при глубокой стадии ОГ+Гк. Этим подтверждалась адекватность снабжения миокарда кислородом на протяжении почти всего опыта [25].

Газовый анализ вдыхаемого воздуха показал, что использование вещества $\pi Q1983$ в условиях ОГ+Гк не только замедляет скорость ухудшения его качества, но также способствует повышению конечных (критических) концентраций CO_2 , при которых мозг животных продолжает сохранять электрическую активность. Всё это также свидетельствовало о снижении скорости потребления O_2 животными при одновременном повышении их резистентности к острой гипоксии.

Заключение

Таким образом, данные, полученные в опытах на кошках, полностью подтвердили предположение, высказанное по итогам предыдущих исследований, выполненных на мелких грызунах, о наличии у вещества $\pi Q1983$ антигипоксических свойств. При этом важно подчеркнуть, что применение изученного металлокомплексного соединения значительно повышает резистентность животных к острой гипоксии даже при условии введения субстанции *per os*. Следует также отметить, что изучение свойств потенциальных протекторов острой гипоксии на мышах, крысах и других животных с относительно низким уровнем организации ЦНС даже при получении достоверных положительных результатов, для окончательного решения о возможности их отнесения к классу

антигипоксантов должно быть продолжено на млекопитающих, находящихся на более высоких ступенях эволюционного развития.

Литература

1. Агаджанян Н.А., Давыдов Г.А., Елфимов А.И. и др. Функция дыхания и сердечно-сосудистой системы при длительном пребывании человека в условиях динамической атмосферы // Физиол. человека. – 1978. – Т.4, №6. – С. 1038-1046.
2. Агаджанян Н.А. Актуальные проблемы адаптационной, экологической и восстановительной медицины. – М.: Медицина, 2006. – 208 с.
3. Баевский Р.М., Береснев Е.Ю., Орлов О.И. и др. Проблема оценки адаптационных возможностей человека в авиакосмической физиологии // Рос. Физиол. Ж. им. И.М. Сеченова. – 2012. – Т.98, №1. – С. 95-107.
4. Барабой В.А. Стресс: природа, биологическая роль, механизмы, исходы. – Киев: Фитосоцицентр, 2006. – 424 с.
5. Бурых Е.А., Сергеева Е.Г. Электрическая активность мозга и кислородное обеспечение когнитивно-мнестической деятельности человека при разных уровнях гипоксии // Физиол. человека. – 2008. – Т.34, №6. – С. 51-62.
6. Виноградов В.М., Криворучко Б.И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии // Психофармакол. и биол. наркологию. – 2001. – Т.1, №1. – С. 27-37.
7. Евсеев А.В., Шабанов П.Д., Парфенов Э.А., Правдивцев В.А. Острая гипоксия: механизмы развития и коррекция антиоксидантами. – СПб.: Элби-СПб, 2007. – 224 с.
8. Зипа О.М., Разсолов Н.А., Кабулова А.З. и др. Донозологическая диагностика в системе врачебно-лётной экспертизы / Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы. – М., 2009. – С. 253-279.
9. Караш Ю.М., Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации. – М.: Медицина, 1988. – 352 с.
10. Квасовец С.В., Иванов А.В., Курчакова М.С. Отображение аффективной насыщенности изображений в показателях вызванных потенциалов // Психол. журнал. – 2007. – Т.28, №3. – С. 84-94.
11. Никулин В.В., Перфильев С.Н., Варфаламеев Л.Н. Электрическая активность сенсомоторных областей коры полушарий мозга кошки при унилатеральном инструментальном рефлексе // Физиол. Ж. им. И.М. Сеченова. – 1996. – Т.82. – № 5-6 – С. 26-35
12. Новиков В.С., Горанчук В.В., Шустов Е.Б. Физиология экстремальных состояний. – СПб.: Наука, 1998. – 247 с.
13. Парфёнов Э.А., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. Стратегические направления медицинского применения антиоксидантов // Человек и лекарство: Тез. докл. IX Рос. нац. конгресса. – М., 2002. – С. 765.
14. Самойлов М.О., Рыбникова Е.А. Молекулярно-клеточные и гормональные механизмы индуцированной толерантности мозга к экстремальным факторам среды // Рос. Физиол. Ж. им. И.М. Сеченова. – 2012. – Т.98, №1. – С. 108-126.
15. Сороко С.И., Бурых Э.А., Бекшаев С.С., Сергеева Е.Г. Комплексное многопараметрическое исследование системных реакций человека при дозированном гипоксическом воздействии // Физиология человека. – 2005. – Т.31, №5. – С. 88-109.
16. Сосин Д.В., Парфенов Э.А., Евсеев А.В. и др. Антигипоксическое средство // Патент на изобретение №2472503. – 2013.
17. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Современные представления о патогенезе гипоксий. Классификация гипоксий и пусковые механизмы их развития // Соврем. наукоемк. технологии. – 2006. – №5. – С. 23-27.
18. Шабанов П.Д., Вислобоков А.И., Марышева В.В., Мельников К. Н. Метаболические и мембранные эффекты аминотиоловых антигипоксантов // Психофармакол. и биол. наркологию. – 2005. – Т.5, №4. – С. 1044-1060.
19. Шаов М.Т., Каскулов Х.М, Темботова И.И. Механизмы влияния гипоксии на биоэлектрические процессы головного мозга // Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция: Мат. 3-й Всерос. конференции. – М., 2002. – С. 151.
20. Шевченко Ю.Л. Гипоксия. Адаптация. Патогенез. Клиника. – СПб.: ЭЛБИ, 2000. – 384 с.
21. Bickler P.E. Clinical perspectives: neuroprotection lessons from hypoxia-tolerant organisms // J. Exp. Biol. – 2004. – V.207, Pt.18. – P. 3243-3249.
22. DeKloet E.R., Joels M., Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease // Nature Rev. Neurosci. – 2005. – N6. – P. 463-475.
23. Kusava T., Otani K., Kawana E. Projection of motor, somatic sensory, auditory and visual cortex in cat // Progress in Brain Research, V.12a. – Amsterdam: Elsevier, 1966. – P. 292-322.

24. LaManna J.C., Chavez J.C., Pichiule P. Structural and functional adaptation to hypoxia in the rat brain // J. Exp. Biol. – 2004. – V.207. – P. 3163-3169.
25. Malik M., Camm A.J. Components of heart rate variability. What they really mean and what we really measure // Am. J. Cardiol. – 1993. – V.72. – P. 821-822.
26. Melin A., Fauchier L., Dubuis I. G. et al. Heart rate variability in rats and cats acclimatized to high altitude // High Alt. Med. Biol. – 2003. – N3. – P. 375-387.
27. Phillips K. The hypoxic brain // J. Exp. Biol. – 2004. – V.207, N18. – P. 23-29.
28. Zufall F., Leinders T. The cellular and molecular basis of adaptation // Chemical Senses. – 2000. – V.35, N4. – 473-476.

Информация об авторах

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

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

Правдивцев Виталий Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: pqrstvar@mail.ru

Евсеева Марина Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

УДК 612.172:615.711+597.82-08

ВЛИЯНИЕ ВЕЩЕСТВА π Q1983 НА РАБОТУ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА ЛЯГУШКИ © Сосин Д.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсеева М.А.

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

Резюме: В опытах на лягушках (*Rana temporaria*, n=20) изучена динамика изменения биоимпеданса изолированного нефиксированного сердца лягушки, стимулированного адреналином в условиях аппликации на миокард нового антигипоксического вещества металлокомплексной природы π Q1983. Кривую изменения биоимпеданса сердечной мышцы (импеданскардиограмма) регистрировали *in vitro* с помощью компьютерной реографической установки «Реоспектр» («Нейрософт», Россия). Одновременно осуществляли запись ЭКГ. После помещения изолированного сердца в условия эксперимента и размещения электродов выполняли адреналиновую стимуляцию путём нанесения на миокард 0,1% раствора адреналина гидрохлорида (контрольная группа). На сердца лягушек опытной группы за 15 мин. до адреналиновой стимуляции апплицировали 0,01% раствор вещества π Q1983 (опытная группа).

Установлено, что *in vitro* вещество π Q1983 более чем в 2 раза повышает устойчивость миокарда лягушки к адреналиновой стимуляции, пролонгируя его механическую и электрическую работу. Полученные данные подтвердили факт наличия у вещества π Q1983 мягкого прямого кардиодепрессивного действия, что дополнило представления о механизмах реализации антигипоксического эффекта изученного вещества.

Ключевые слова: биоимпеданс, изолированное сердце, гипоксия, антигипоксикант, лягушки

EFFECT OF SUBSTANCE π Q1983 ON THE ISOLATED HEART OF A FROG

Sosin D.V., Yevseyev A.V., Pravdivtsev V.A., Yevseyeva M.A.

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

Summary: The dynamicS of isolated nonfixed heart bioimpedance changing has been studied in experiments on frogs (*Rana temporaria*, n=20) after stimulation by adrenaline and application of the new antihypoxic metal-complex substance π Q1983 just on the myocardium. The curve of the heart bioimpedance changing (impedancecardiogram) was registered *in vitro* by the computer reographic apparatus “Reospectr” (Neurosoft, Russia). Simultaneously ECG was registered either. After placing the heart in the condition of the experiment and after placement of all electrodes the stimulation by adrenaline was performed by dropping 0.1% adrenaline hydrochloride solution on the myocardium (control group). On the hearts of the experimental group the substance π Q1983 solution 15 min before stimulation by adrenaline were applied (experimental group).

It has been established that substance π Q1983 increases the resistance of the myocardium of a frog to stimulation by adrenaline *in vitro* making its mechanical and electrical work longer more than twice. The obtained data confirm the presence of a slight direct cardiodepressive effect of the substance π Q1983 that supplements the conception of different mechanisms of its antihypoxic impact.

Key words: bioimpedance, isolated heart, hypoxia, antihypoxant, frogs

Введение

Известно, что защитные эффекты антигипоксических средств могут быть реализованы различными путями. Ограничение скорости метаболизма, снижение общего тонуса центральной нервной системы, поддержание функциональной активности жизненно важных органов (головной мозг, сердце) представляют собой основные макромеханизмы повышения резистентности организма к гипоксии в целом и острой экзогенной гипоксии в частности [1, 3].

Установлено, что при остро формирующихся гипоксических состояниях экзогенной природы наиболее действенным методом фармакологической защиты является применение веществ, обладающих отчётливым сдерживающим влиянием на процессы образования и потребления энергии [5, 7]. К таким средствам, например, относят производные аминотиолов – гутимин, амтизол, бемитил. В последние годы аналогичные влияния были обнаружены у некоторых веществ металлокомплексной природы – πQ_4 , πQ_{1104} , πQ_{1983} [9, 12]. На фоне действия перечисленных соединений и, в частности, селенсодержащего соединения πQ_{1983} , содержащего в качестве металла-комплексообразователя Zn^{2+} , кроме собственно антигипоксического действия, как правило, отмечают значительное замедление частоты сердечных сокращений (кардиодепрессивное действие), что, предположительно, способствует усилению комплексного защитного эффекта перечисленных агентов в случае формирования острого кислороддефицитного состояния [5].

Целью исследования явилось установление с помощью методов биоимпедансометрии и электрокардиографии факта наличия прямого действия селенсодержащего металлокомплексного вещества πQ_{1983} на миокард в условиях полной изоляции сердца лягушки.

Методика

Опыты выполнены на 20 луговых зимних лягушках *Rana temporaria*. Предварительно лягушек делили на 2 группы – опытную ($n=10$) и контрольную ($n=10$). Изоляцию сердечной мышцы выполняли под лёгким эфирным наркозом, после чего сердце помещали в чашку Петри, содержащую 20 мл раствора Рингера для холоднокровных животных (рис. 1). Температура раствора на протяжении опыта сохранялась на уровне 18-20°C. Регистрацию импеданскардиограммы (ИКГ) и электрокардиограммы (ЭКГ) изолированного сердца осуществляли *in vitro* по собственной методике [11].

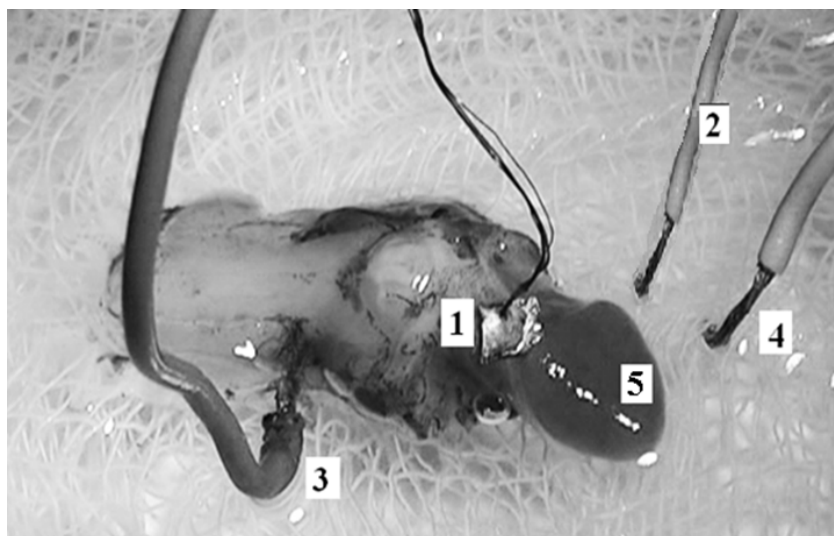


Рис. 1. Расположение электродов при регистрации импеданскардиограммы (ИКГ) и электрокардиограммы (ЭКГ) изолированного нефиксированного сердца лягушки.

1, 2 – электроды для регистрации ИКГ; 3, 4 – электроды для регистрации ЭКГ; 5 – сердце

В ходе опытов с помощью компьютерной реографической установки «Реоспектр» («Нейрософт», Россия) непрерывно измеряли полное сопротивление миокарда – импеданс (биоимпеданс), который, как известно, изменяется в зависимости от смены фаз сердечной деятельности [2]. Во время систолы сердечная мышца уплотняется, при этом биоимпеданс ткани увеличивается. Во время диастолы сердце расслабляется с одновременным уменьшением биоимпеданса.

За динамикой изменения биоимпеданса сердечной мышцы на протяжении кардиоцикла наблюдали на мониторе компьютера в процессе регистрации ИКГ – кривой, в значительной мере отражающей механическую активность изолированного нефиксированного сердца лягушки. Электроды для регистрации ИКГ располагали следующим образом: 1-й электрод с контактной

плоскостью, представленной тонкой серебряной пластинкой (толщина 0,1 мм, площадь 2,5×2,5 мм), располагали на передней поверхности сердца в зоне фиброзного кольца, отделяющего предсердия от желудочков (рис. 1); 2-й электрод погружали в раствор Рингера на некотором отдалении от сердца. «Амплитуду» сокращений сердца выражали в единицах сопротивления проходящему через миокард электрическому току (Ом). Одновременно регистрировали суммарную электрическую активность миокарда – ЭКГ. С этой целью пару соответствующих электродов (3 и 4) располагали в растворе Рингера по обеим сторонам от сердца. Кривую ЭКГ также выводили на монитор компьютера.

Схема опыта. После изоляции сердца, размещения электродов для записи ИКГ и ЭКГ, на протяжении 15 мин. регистрировали его спонтанную работу. Стабилизация частоты сердечных сокращений обычно происходила через 10-12 мин. после изоляции. По истечении 15 мин. на сердца лягушек контрольной группы апплицировали по 3 капли 0,1% раствора адреналина гидрохлорида, который оказывал положительное влияние на работу миокарда по показателям частоты сокращений, их силы, скорости проведения возбуждения. На сердца лягушек опытной группы сразу после их помещения в раствор Рингера апплицировали по 3 капли 0,01% раствора вещества $\pi Q1983$ с химической формулой – гексакис (3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридинато) [трис(добензилдиселенидо)] дицинк (II) пентадекасемигидрат [10]. Через 15 мин. на эти же сердца дополнительно наносили по 3 капли 0,1% раствора адреналина гидрохлорида. Главной задачей опытов было установление длительности работы изолированного нефиксированного сердца лягушки в условиях адреналиновой стимуляции и аппликации вещества $\pi Q1983$.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2000 и Statistica 7. Для сопоставления значимости различий применяли непараметрический критерий Wilcoxon. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Как было установлено, в соответствии с данными ИКГ и ЭКГ исходная частота сокращений изолированного нефиксированного сердца лягушки составила $18,2 \pm 3,6$ кардиоциклов в минуту, в то время как «амплитуда» сокращений в среднем достигала $150,5 \pm 23,4$ Ом. На рис. 2 демонстрируется динамика изменений частотных характеристик миокарда после аппликации 0,1% раствора адреналина гидрохлорида (5 опытов). На рис. 3 приведен фрагмент записи одного из таких опытов.

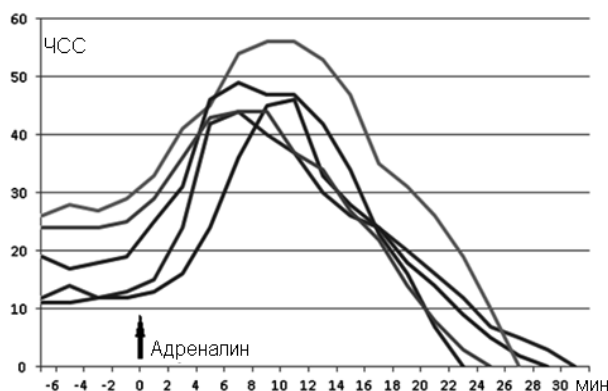


Рис. 2. Изменение частоты сокращений изолированного нефиксированного сердца лягушки после аппликации 0,1% раствора адреналина гидрохлорида (данные 5-ти опытов). По вертикали – частота сокращений в минуту. По горизонтали – время в минутах

Согласно полученным результатам, уже через 4 мин. после аппликации адреналина частота следования кардиоциклов увеличивалась на 50-70% (положительный хронотропный эффект). Максимальную частоту наблюдали обычно спустя 6-8 мин. после адреналиновой стимуляции. В частности, к 8-й мин. она достигала $45,4 \pm 7,2$ /мин, что в 2,5 раза превышало исходный показатель ($p < 0,005$). Вместе с тем, через 10-12 мин. после стимуляции частота следования кардиоциклов начинала плавно снижаться.

«Амплитуда» сердечных сокращений также фазно менялась. Наибольший положительный инотропный эффект адреналина наблюдали спустя 4-5 мин. после его применения – величина волн ИКГ увеличивалась по сравнению с исходным состоянием на 126,6% и достигала $313,8 \pm 48,6$ Ом ($p < 0,01$). По завершении амплитудного пика статистически достоверное уменьшение размера волн в сравнении с их стартовым значением отмечали спустя 14-16 мин. после аппликации гормона. Незадолго до асистолии желудочка показатель уменьшался в среднем на 61% ($p < 0,05$), при этом, как правило, предсердия продолжали сокращаться ещё в течение 5-10 мин.

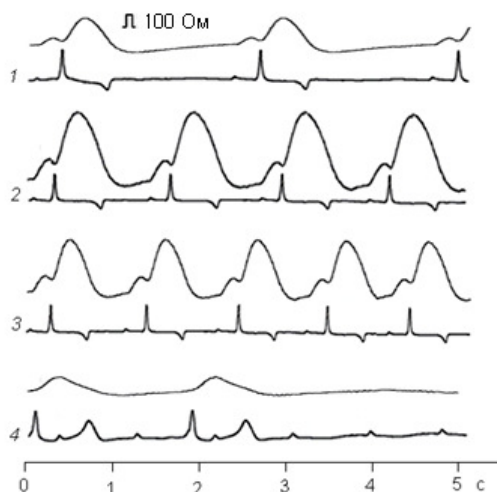


Рис. 3. Изменение частоты и «амплитуды» сокращений изолированного нефиксированного сердца лягушки после стимуляции миокарда 0,1% раствором адреналина гидрохлорида (контрольная группа). 1) исходная работа сердца; 2) работа сердца через 4 мин. после стимуляции; 3) работа сердца через 8 мин. после стимуляции; 4) работа сердца через 24 мин. после стимуляции

Параллельно изменениям хроноинотропного характера, на ЭКГ отмечали признаки повышения скорости проведения возбуждения по миокарду, что проявлялось укорочением сегмента PQ (положительное дромотропное действие). Максимальное укорочение с $0,22 \pm 0,07$ до $0,14 \pm 0,04$ сек. наблюдали через 6-8 мин. после адреналиновой стимуляции ($-34,4\%$, $p < 0,05$). Тем не менее, через 10-20 мин. после достижения пиковой частоты сердце останавливалось. Усреднение данных 10-ти опытов показало, что общая продолжительность работы сердец лягушек контрольной группы от момента аппликации 0,1% раствора адреналина гидрохлорида до полной остановки составила $27,7 \pm 3,9$ мин.

Из рис. 4 можно получить общее представление о типе реагирования изолированного нефиксированного сердца на аппликацию 0,1% раствора адреналина гидрохлорида в условиях применения вещества $\pi Q1983$.

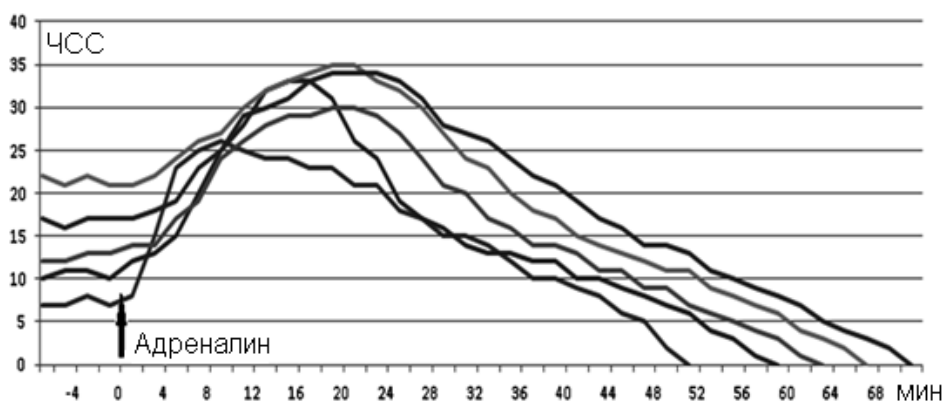


Рис. 4. Изменение частоты сокращений изолированного нефиксированного сердца лягушки после аппликации 0,1% раствора адреналина гидрохлорида на фоне действия 0,01% раствора вещества $\pi Q1983$ (данные 5-ти опытов). По вертикали – частота сокращений в минуту. По горизонтали – время в минутах

В свою очередь на рис. 5. представлены ИМГ и ЭКГ одного из таких опытов. Видно, что применение вещества $\pi Q1983$ обеспечило слабое негативное влияние на параметры механической и электрической работы изолированного сердца (рис. 5-2). В частности, через 15 мин. после нанесения вещества отмечали статистически достоверное замедление частоты следования кардиоциклов с $20,4 \pm 3,0$ до $15,7 \pm 2,4$ ($p < 0,05$) в сочетании с увеличением их протяженности. При этом «амплитуда» сокращений и проводимость миокарда практически не изменялись.

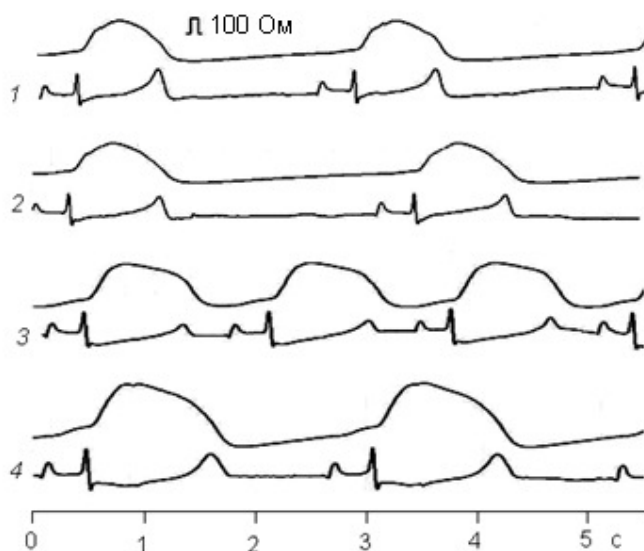


Рис. 5. Изменение частоты и «амплитуды» сокращений изолированного нефиксированного сердца лягушки после аппликации 0,01% раствора вещества $\pi Q1983$ с последующей стимуляцией миокарда 0,1% раствором адреналина гидрохлорида (опытная группа). 1) исходная работа сердца; 2) работа сердца после аппликации вещества $\pi Q1983$; 3) работа сердца через 5 мин. после стимуляции; 4) работа сердца через 7 мин. после стимуляции

Реакция сердца после применения изученного металлокомплексного соединения на последующую аппликацию 0,1% раствора адреналина гидрохлорида, тем не менее, оставалась типичной и проявлялась хронотропным, инотропным и дромотропным эффектами положительной направленности (рис. 5-3, 4).

Как правило, первично отмечали прирост частоты. Через 4-5 мин. после стимуляции адреналином показатель достигал $32,8 \pm 5,5$ /мин, но 3-5 мин. спустя частота кардиоциклов начинала постепенно замедляться. Следует отметить, что на этом этапе обычно наблюдали рост волн ИМГ, которые через 7-10 мин. достигали своего максимума $212,1 \pm 30,9$ Ом при стартовом значении $156,4 \pm 26,2$ Ом. В среднем наибольший прирост «амплитуды» составил 35,6% ($p < 0,05$). Кратковременный положительный дромотропный эффект отмечали лишь в 5-ти случаях из 10-ти.

Рис. 6, являющийся продолжением иллюстрации опыта, представленного на рис. 5, демонстрирует, что ухудшение функционального состояния миокарда в условиях его защиты веществом $\pi Q1983$ наблюдали лишь спустя 20 мин. после стимуляции адреналином. На этом этапе, как правило, отмечали уменьшение амплитуды сокращений, удлинение кардиоцикла (рис. 6-1, 2). В то же время начинали обнаруживать себя нарушения в работе проводящей системы сердца, которые выражались на ЭКГ преимущественно удлинением сегмента ST. В отдельных случаях отмечали деформацию зубца R.

Далее на протяжении 30-60 мин. наблюдали постепенное ослабление сердечной деятельности, в основном проявлявшееся снижением показателей сократительной активности желудочка. Судя по данным ЭКГ, на завершающих этапах опыта работа сердца нередко была обусловлена активностью атриовентрикулярного узла. Смена водителя ритма подтверждалась исчезновением зубца P, замедлением частоты следования кардиоциклов, грубыми изменениями конфигурации комплекса QRS (рис. 6-3, 4).

Следует отметить, что исчезновение зубца Р закономерно сопровождалось отсутствием на кривой ИКГ пресистолического зубца. Как следовало из данных регистраций, подобного рода изменения возникали обычно спустя 30-40 мин. опыта. Относительно позднее возникновение перечисленных нарушений, по-видимому, могло явиться следствием прямого положительного метаболического эффекта на миокард изученного вещества в условиях нарастающей гипоксии/ишемии. В среднем, по результатам описанных опытов, механическая активность сердца, защищенного веществом π Q1983 и подвергнутого стимуляции адреналином, сохранялась на протяжении $67,5 \pm 7,3$ мин., что в 2,4 раза больше в сравнении с показателем контрольной группы ($p < 0,01$).

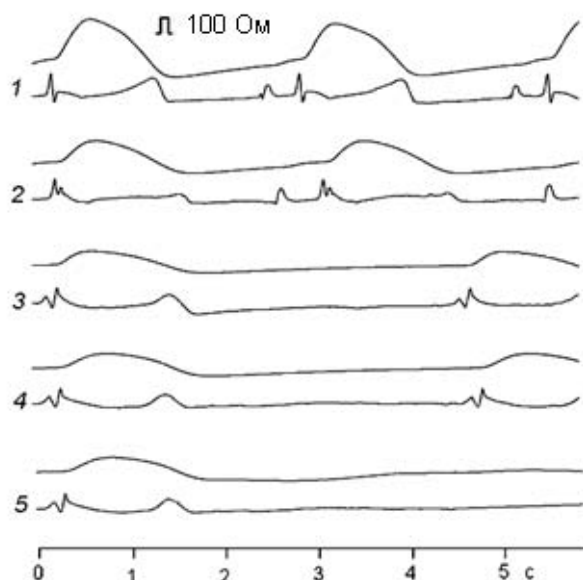


Рис. 6. Изменение частоты и «амплитуды» сокращений изолированного нефиксированного сердца лягушки после аппликации 0,01% раствора вещества π Q1983 с последующей стимуляцией миокарда 0,1% раствором адреналина гидрохлорида – продолжение опыта, представленного на рисунке 3. 1) работа сердца через 10 мин. после стимуляции; 2) работа сердца через 20 мин. после стимуляции; 3) работа сердца через 30 мин. после стимуляции; 4) работа сердца через 40 мин. после стимуляции; 5) работа сердца через 70 мин. после стимуляции

Обсуждение результатов исследования

Таким образом, в ходе опытов, выполненных на изолированном нефиксированном сердце лягушки *in vitro*, установлено, что вещество π Q1983 обладает слабым прямым кардиодепрессивным действием, которое преимущественно проявляется снижением частотных характеристик работы сердечной мышцы. Как оказалось, в присутствии вещества π Q1983 реакция миокарда на аппликацию 0,1% раствора адреналина гидрохлорида характеризуется более чем 2-кратным увеличением времени его удовлетворительной функциональной активности.

Предыдущие исследования, целью которых являлось комплексное изучение влияний вещества π Q1983 на состояние жизненно важных физиологических систем организма, требовало постановки опытов, подтверждающих или же исключающих возможность участия механизмов защитного (антигипоксического) действия вещества на органном уровне. Необходимость таких экспериментов в значительной мере была обусловлена сведениями об изменениях показателей работы сердца у мелких грызунов (мышь, крыса) после применения данного металлокомплексного соединения *in vivo* [4, 9]. Всё это легло в основу принятия решения о проведении мероприятий по изучению в опытах *in vitro* влияний вещества π Q1983 на характеристики механической и электрической работы изолированного сердца лягушки.

Как было установлено ранее, изменения биоимпеданса изолированного сердца полностью совпадают с механическими проявлениями его активности [11]. Благодаря возможностям регистрации импеданскардиограммы (ИКГ), оценка влияний кардиотропных соединений на параметры электромеханического сопряжения миокарда приобрела большую объективность, т.к. помимо электрических характеристик в учёт принимались также и изменения механических

показателей, являющихся, как известно, более лабильными в плане реализации действия соответствующих фармакологических агентов [6, 8, 15].

Опыты показали, что на аппликацию 0,1% раствора адреналина гидрохлорида (контрольная группа) миокард отвечал типичными реакциями в виде усиления функциональной активности – хроно- ино- и дромотропные эффекты гормона были выявлены и зарегистрированы. Следует отметить, что необходимость адреналиновой стимуляции была обусловлена тем, что интактное изолированное сердце лягушки может сокращаться в растворе Рингера часами (до суток). В этом случае вариабельность данных значительно увеличивается. В свою очередь применение адреналина *in vitro* в несколько раз сокращало время механической работы сердца и выравнивало индивидуальные показатели активности. Так, в предложенных условиях проведения опытов, асистолию сердец контрольной группе констатировали спустя $27,7 \pm 3,9$ мин.

Воздействие на миокард вещества $\pi Q1983$ в виде 0,01% раствора (опытная группа) сопровождалось замедлением частоты следования кардиоциклов на ИКГ, увеличением их продолжительности. На ЭКГ помимо отрицательного хронотропного эффекта выявляли признаки замедления проведения возбуждения по миокарду желудочка.

По итогам исследования было сделано заключение, что вещество $\pi Q1983$ обладает мягким прямым кардиодепрессивным действием. В литературе имеются сведения о способности антигипоксанта метаболитического типа действия, к которому, по нашему мнению, относится и вещество $\pi Q1983$, оказывать угнетающее влияние на сердечную деятельность [5]. Так, например, у больных, получавших антигипоксантаминопирилового ряда амтизол, на протяжении первых 3-х дней лечения формировалась брадикардия, что приводило к понижению артериального давления. Обнаруженный в клинических условиях кардиодепрессивный эффект антигипоксанта оказался полезным для практики и, как считается, повысил эффективность терапии аритмий сердца, аритмогенного коллапса, кардиогенного шока [12, 14].

Как показали собственные наблюдения, на фоне действия вещества $\pi Q1983$ эффект адреналиновой стимуляции сохранялся, но был менее отчетлив. В отличие от сердец контрольной группы, в этой серии опытов отмечали преобладание хронотропных влияний адреналина над инотропными. Тем не менее, ускорение частоты сокращений миокарда достигало $32,8 \pm 5,5$ /мин при максимальной частоте в контроле $45,4 \pm 7,2$ /мин ($-27,8\%$, $p < 0,01$) и стартовом показателе $15,7 \pm 2,4$. Максимальный прирост «амплитуды» волн ИМГ в этой группе также был статистически значимо ниже, чем в контроле и составил всего $35,6\%$ ($p < 0,05$).

На фоне маловыразительных последствий адреналиновой стимуляции, сердца лягушек опытной группы демонстрировали хорошие показатели стабильности электрической и механической активности. Благодаря влиянию вещества $\pi Q1983$, контрактильная деятельность миокарда осуществлялась в течение $67,5 \pm 7,3$ мин. (без вещества – $27,7 \pm 3,9$ мин.), т.е. время работы сердечной мышцы увеличивалось более чем в 2 раза при сохранении удовлетворительных значений амплитудных и частотных характеристик.

Следует отметить, что после применения вещества $\pi Q1983$ с последующей адреналиновой стимуляцией на поздних этапах опыта нередко наблюдали смену синусного ритма на атриовентрикулярный, чего ни разу не было отмечено для сердец контрольной группы. Феномен подтверждался отсутствием на ЭКГ зубца Р, замедлением частоты следования кардиоциклов, деформацией комплекса QRS. Исчезновение на ЭКГ зубца Р закономерно сопровождалось «выпадением» на ИКГ пресистолического зубца. При этом нельзя исключить вероятности того, что в условиях применения вещества $\pi Q1983$, смена водителя ритма на финальных стадиях эксперимента, представляла собой вариант адаптивной реакции миокарда в ответ на отсроченное формирование осложнений гипоксии [13, 16]. Последнее может быть рассмотрено в качестве косвенного доказательства более высокой устойчивости сердца к недостатку кислорода на фоне действия изученного антигипоксанта.

Заключение

Применение нового антигипоксического вещества металлокомплексной природы $\pi Q1983$ *in vitro* в концентрации 0,01% в значительной мере повышает устойчивость миокарда лягушки к адреналиновой стимуляции (более чем в 2 раза), пролонгируя его механическую и электрическую работу, что нашло подтверждение в опытах с регистрацией импеданскардиограммы и электрокардиограммы. Полученные данные свидетельствуют о наличии у вещества $\pi Q1983$ мягкого прямого кардиодепрессивного эффекта, сочетающегося с ранее доказанным

антигипоксическим действием, что позволяет сформировать новые представления о механизмах реализации защитного действия вещества π Q1983 при развитии у теплокровных животных (мышь, крыса, кошка) острой экзогенной гипоксии.

Литература

1. Андриадзе Н.А., Сукоян Г.В. Отаришвили Н.О. и др. Антигипоксикант прямого действия энергосистем в лечении ОИМ / Н.А. // Росс. Мед. Вести. – 2001. – №2. – С. 31-42.
2. Бабкина Ю.И. Влияние вещества π Q1983 на работу изолированного сердца лягушки // Сб. мат. обл. конкурса студ. науч. работ, 2011 г. – Смоленск: ВА ВПО ВС РФ, 2011. – С. 34-49.
3. Виноградов В.М., Криворучко Б.И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии // Психофармакол. и биол. наркологи. – 2001. – Т.1, №1. – С. 27-37.
4. Евсеева М.А., Правдивцев В.А., Евсеев А.В., Сосин Д.В. Электрические реакции сердца и внешнего дыхания на острую гипоксию в условиях фармакологической защиты // Ж. Гродненского гос. мед. университета. – Гродно: ГрМУ, 2009. – №2. – С. 110-111.
5. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксикантов. – СПб.: ООО «Изд. Н-Л», 2004. – 368 с.
6. Конторщикова К.Н., Крылов В.Н., Мухина И.В. Сравнительное изучение действия гутимина и буфотина на перекисное окисление липидов и сократительную функцию изолированного сердца крысы // Эксперим. и клин. медицина. – 1990. – №3. – С. 271-274.
7. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксикантов // Обзоры по клин. фармакол. и лекарств. терапии. – 2012. – Т.10, №4. – С. 3-22.
8. Нестеров В.П., Демина И.Н., Нестеров С.В. Ионы натрия в системе электро-механического сопряжения миокарда и скелетных мышц лягушки *Rana temporaria* // Ж. эволюц. и биохим. физиологии. – 2002. – Т.38, №1. – С. 20-24.
9. Сосин Д.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсеева М.А. Влияние селенсодержащего металлокомплексного вещества π Q1983 на электрическую активность миокарда крыс в условиях острой гипоксии // Вестник СГМА. – 2013. – №2. – С. 9-18.
10. Сосин Д.В., Парфенов Э.А., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсеева М.А. Антигипоксическое средство // Патент №2472503. – 2013.
11. Сосин Д.В., Правдивцев В.А., Евсеев А.В. Способ регистрации механической работы изолированного сердца лягушки // Патент №2479871. – 2013.
12. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е. Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии / Под ред. А.Б. Белевитина. – СПб.: Информ-Навигатор, 2010. – 912 с.
13. Явелов И.С. Вариабельность ритма сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд клинициста // Сердце. – 2006. – Т.5, №1. – С. 18-23.
14. Hoyer D., Schmidt K., Zwiener U., Bauer R. Characterization of complex heart rate dynamics and their pharmacological disorders by nonlinear prediction and special data transformation // Cardiovascular. Res. – 1996. – V.31. – P. 434-440.
15. Ohara H., Kanaide H., Nakamura M.A. Protective effect of coenzyme Q-10 on the adriamycin-induced cardiotoxicity in the isolated perfused rat heart // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1981. – V.13, N8. – P. 741-753.
16. Voss A., Kurths J., Kleiner H.J. et al. High resolution ECG versus heart rate variability – New results in risk stratification // Jap. Heart. J. – 1994. – V.35. – P. 331-335.

Информация об авторах

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

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

Правдивцев Виталий Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: pqrstvap@mail.ru

Евсеева Марина Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

УДК 616-093/-098

РОСТ НЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К КАРБАПЕНЕМАМ И ЧАСТОТЫ ПРОДУКЦИИ КАРБАПЕНЕМАЗ У НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ШТАММОВ ACINETOBACTER SPP. В РОССИИ В 2002-2012 гг.

© Мартинович А.А., Эйдельштейн М.В.

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Россия, 214019, г. Смоленск, ул. Кирова, д.46А

Резюме: Цель исследования – определение основных тенденций в изменении уровня антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp., выделенных в многопрофильных стационарах России в 2002-2004 гг., 2006-2008 гг. и 2011-2012 гг., с выявлением механизмов устойчивости к карбапенемам.

Проведено исследование *in vitro* активности меропенема и имипенема и частоты продукции карбапенемаз у 1049 нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp., полученных в период с 2002 г. по 2012 г. из различных городов России. Отмечен стремительный рост нечувствительности к карбапенемам нозокомиальных *Acinetobacter* spp. в 2011-2012 гг. (91,3% для имипенема и 51,9% для меропенема) и значительное увеличение продукции ОХА-24/40-подобных карбапенемаз (38% нозокомиальных *A. baumannii*).

Ключевые слова: *Acinetobacter*, карбапенемы, резистентность, карбапенемазы

INCREASE OF CARBAPENEM-NON-SUSCEPTIBILITY AND CARBAPENEMASE PRODUCTION RATE IN NOSOCOMIAL ACINETOBACTER SPP. IN RUSSIA IN 2002-2012

Martinovich A.A., Edelstein M.V.

Institute of antimicrobial chemotherapy, Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Kirov St., 46A

Summary: The aim of the study was to establish the common trends in antibiotic resistance rate in nosocomial *Acinetobacter* spp. from multi-speciality hospitals, obtained in 2002-2004, 2006-2008 and 2011-2012, with the detection of carbapenem-resistance mechanisms.

The study on *in vitro* activity of meropenem and imipenem and carbapenemase production rate in 1049 nosocomial *Acinetobacter* spp. strains obtained in 2002-2012 period from various Russian cities was performed. The rapid increase in carbapenem-non-susceptibility (91.3% for imipenem and 51.9% for meropenem) of nosocomial *Acinetobacter* spp. in 2011-2012 and dramatic increase of OXA-24/40-like carbapenemases production (38% of nosocomial *A. baumannii*) were found.

Key words: *Acinetobacter*, carbapenems, resistance, carbapenemases

Введение

В первые годы регистрации нозокомиальных инфекций наиболее частыми их возбудителями были грамположительные бактерии [7, 18, 22]. В наши дни, с увеличением количества активных в отношении полирезистентных грамположительных микроорганизмов препаратов, на первый план в структуре возбудителей нозокомиальных инфекций стали выступать грамотрицательные бактерии [2, 3, 17, 29]. Особого внимания, с точки зрения распространённости и антибиотикорезистентности, заслуживает группа неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов, в частности, представители рода *Acinetobacter*, главным образом *A. baumannii* [2, 3, 27]. Частота нозокомиальных инфекций, вызванных ацинетобактерами, неуклонно растёт во всем мире. Так, если в 80-е годы прошлого столетия случаи заболеваний, вызванных *Acinetobacter* spp., были единичными [8, 14], то к настоящему времени бактерии этой группы являются причиной до 14% [25] нозокомиальных инфекций как в странах Европы, так и в РФ [15]. С первых описаний в 70-е годы *Acinetobacter* характеризовался высокой резистентностью ко многим

известным антибиотикам [8, 23, 24]. В настоящее время, распространённость резистентности приобретает всё большие масштабы [13, 22], а летальность при заболеваниях, вызванных данным родом микроорганизмов, носит высокий уровень (например, до 75% при бактериемиях) [5].

В последние годы представители рода *Acinetobacter* характеризуются высокой частотой устойчивости практически ко всем группам антибактериальных препаратов [21, 27]. Во многих случаях фактически единственной группой антибиотиков, сохраняющих активность, являются карбапенемы. Вместе с тем, имеется множество сообщений о выделении карбапенеморезистентных нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. [21]. Причины такой резистентности разнообразны и включают изменение проницаемости наружной клеточной мембраны [12], эффлюкс [16], продукцию приобретённых карбапенемаз (металло- β -лактамаз [19, 30], ОХА-карбапенемаз [4, 6, 9]), гиперпродукцию видоспецифических β -лактамаз (ОХА-51 и родственных ферментов у *A. baumannii*) [26, 30]. Наиболее значимым из известных механизмов резистентности к карбапенемам является продукция приобретённых карбапенем-гидролизующих β -лактамаз класса D: ОХА-23-, ОХА-40-подобных карбапенемаз и ОХА-58, а также металло- β -лактамаз (MBL), таких как IMP, VIM и NDM.

Современные данные о распространённости этих ферментов среди нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в России весьма ограничены. В связи с этим, целью данного исследования явилось определение основных тенденций в изменении уровня антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp., выделенных в многопрофильных стационарах России в 2002–2004 гг., 2006–2008 гг. и 2011–2012 гг., с выявлением механизмов устойчивости к карбапенемам у полученных штаммов.

Методика

Штаммы возбудителей. Последовательные неповторяющиеся нозокомиальные изоляты были собраны в рамках многоцентровых исследований в три временных периода: 1 января 2002 г. – 31 декабря 2004 г., 1 января 2006 г. – 20 января 2008 г. и 1 января 2011 г. – 31 декабря 2012 г. (табл. 1). Все штаммы направлялись в микробиологическую лабораторию Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии для видовой идентификации, определения чувствительности к антимикробным препаратам и выявления продукции карбапенемаз.

Таблица 1. Количество изолятов *Acinetobacter* spp. в каждый временной период

Микроорганизм	2002-2004 гг, 33 стационара	2006-2008 гг, 36 стационаров	2011-2012 гг, 27 стационаров
<i>Acinetobacter baumannii</i>	459	328	237
Др. <i>Acinetobacter</i> spp.	7	4	14

Для выращивания культур использовался агар Мюллер-Хинтон (Becton Dickinson, США), идентификация микроорганизмов проводилась методом времяпролётной масс-спектрометрии (MALDI-TOF-MS, Bruker Daltonics maldi biotyper, США).

Чувствительность к карбапенемам. Определение чувствительности проводилось в лаборатории НИИХ методом последовательных двукратных разведений в агаре Мюллера-Хинтон в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов США (CLSI). Для интерпретации результатов определения чувствительности использованы критерии CLSI [20]. Штаммы *E. coli* ATCC® 25922 и *P. aeruginosa* ATCC® 27853 были использованы в качестве контрольных.

Выявление карбапенемаз. Все нечувствительные к карбапенемам штаммы были изучены на продукцию карбапенемаз молекулярными методами (табл. 2). Штаммы, продуцирующие и не продуцирующие известные типы карбапенемаз (VIM-1, VIM-2, IMP-1, NDM-1, KPC-3, ОХА-48, ОХА-23, ОХА-40 и ОХА-58), были использованы в качестве контрольных. Указанные в таблице гены были охарактеризованы ПЦР-амплификацией (реагенты для ПЦР AmpliSens®, ЦНИИЭ,

Россия; термоциклер Rotor-Gene 6000, Corbett Research, Австралия) и секвенированием (секвенатор ABI PRISM® 310 Genetic Analyzer, Applied Biosystems, США).

Таблица 2. Молекулярные методы выявления ОХА-карбапенемаз

Микроорганизм	AmpliSens® мультиплекс ПЦР в реальном времени.	
	Гены-мишени	
	MBL-FL	Ab-OXA-FL
<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>bla</i> _{VIM}	<i>bla</i> _{OXA-23-like}
	<i>bla</i> _{IMP}	<i>bla</i> _{OXA-24/40-like}
	<i>bla</i> _{NDM}	<i>bla</i> _{OXA-58-like}
	-	<i>bla</i> _{OXA-143-like}

Результаты исследования

Из всех полученных штаммов подавляющее большинство составили представители вида *A. baumannii* – 459 (98,5%), 328 (98,8%) и 237 (94,4%) в 2002-2004 гг., 2006-2008 гг. и в 2011-2012 гг. соответственно. Другими видами были *A. calcoaceticus*, *A. lwoffii*, *A. haemolyticus*, *A. junii* и *A. pittii*.

Наиболее частой локализацией ацинетобактеров являлись дыхательные пути, откуда была получена практически половина всех штаммов, и раневое отделяемое – четверть штаммов. Остальные штаммы были получены из брюшной полости, крови, мочи, костных биоптатов, суставного выпота и др.

Полученные данные свидетельствуют о повышении частоты нечувствительности к карбапенемам за исследуемый период. Особенно значимый и резкий рост отмечен в 2011-2012 гг.: с 2,3% в 2006-2008 гг. до 91,3% для имипенема; с 14,5% в 2006-2008 гг. до 51,9% для меропенема. Характерно, что и продукция карбапенемаз в этот период так же значительно выросла. Так, если до 2008 г. данные ферменты определялись у 2,3-2,4% изученных штаммов, то в 2011-2012 гг. частота их продукции выросла до 44,5%.

Суммарные данные о чувствительности штаммов *Acinetobacter* spp. к карбапенемам и продукции карбапенемаз за каждый временной период представлены в табл. 3. География выявления продуцентов карбапенемаз представлена на рис. 1.

Таблица 3. Чувствительность к карбапенемам и продукция карбапенемаз штаммами *Acinetobacter* spp. в различные временные периоды.

Антибиотик, карбапенемаза	Количество изолятов, %			МПК, мг/л	
	Ч	У	Р	50%	90%
Имипенем					
2002-2004 гг.	455 (97,6%)	1 (0,2%)	10 (2,1%)	1	2
2006-2008 гг.	321 (96,7%)	2 (0,6%)	9 (2,7%)	1	2
2011-2012 гг.	22 (8,7%)	41 (16,3%)	189 (75,0%)	32	128
Меропенем					
2002-2004 гг.	449 (96,4%)	6 (1,3%)	11 (2,4%)	1	4
2006-2008 гг.	284 (85,5%)	44 (13,3%)	4 (1,2%)	2	8
2011-2012 гг.	121 (48,0%)	17 (6,7%)	114 (45,2%)	8	128
Карбапенемаза	ОХА-23-подобные	ОХА-24/40-подобные	ОХА-58-подобные	NDM-1	
2002-2004 гг.	3 (0,6%)	-	8 (1,7%)	-	-
2006-2008 гг.	-	-	8 (2,4%)	-	-
2011-2012 гг.	11 (4,4%)	90 (35,7%)	10 (4,0%)	1 (0,4%)	



Рис. 1. География выделения штаммов *Acinetobacter* spp., продуцирующих карбапенемазы

Обсуждение результатов исследования

Карбапенемы долгие годы оставались «последней надеждой» врачей всех специальностей [11]. Высокий уровень неэффективности данных препаратов вынуждает прибегать к назначению комбинированной антибактериальной терапии, что, учитывая и без того тяжёлое состояние пациентов, не всегда является оправданным и несёт определённые трудности [28]. Известно, что резистентность к карбапенемам, вызванная продукцией приобретенных карбапенемаз, может быстро распространяться в нозокомиальной среде и приводить к вспышкам инфекционных осложнений в стационарах [10]. Столь высокая резистентность к карбапенемам и частота продукции карбапенемаз в России является особенно тревожным фактом на фоне крайне низкой эффективности антибактериальных препаратов других классов [1]. Для сохранения активности антибактериальных препаратов в целом, и карбапенемов в частности, требуется строгое соблюдение мер инфекционного контроля и рациональное назначение антибиотиков всех групп.

Выводы

1. Из микроорганизмов рода *Acinetobacter* spp. наибольшую клиническую значимость в России, по-прежнему, представляет *Acinetobacter baumannii*.
2. Резистентность к карбапенемам *Acinetobacter* spp. резко выросла в 2011-2012 г. и составила 91,3% для имипенема; и 51,9% для меропенема.
3. Выявленная высокая частота продукции карбапенемаз в стационарах России свидетельствует о возможности быстрого распространения устойчивости к карбапенемам и утраты эффективности данной группы антибактериальных препаратов.
4. Необходимо рациональное использование антибиотиков в стационарах для сдерживания дальнейшего роста резистентности.

Литература

1. Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Современные тенденции антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: что нас ждет дальше? // Ж. «Интенсивн. терапия». – 2007. – №4. – С. 22-25.
2. Aly N.Y., Al-Mousa H.H., Al Asar el S.M. Nosocomial infections in a medical-surgical intensive care unit. // Med Princ Pract – 2008. – V17. – N5. – P373-377.
3. Bartoszko-Tyczkowska A., Gaszyński W., Baranowska A., Tyczkowska-Sieroń E. Nosocomial infection control in intensive therapy // Anesthesiol. Intens. Ter. – 2008. – V.40. – P232-236.

4. Carvalho K.R., Carvalho-Assef A.P., Peirano G., Santos L.C., Pereira M.J., Asensi M.D. Dissemination of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* genotypes carrying bla(OXA-23) collected from hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2009. – V.34. – P. 25-28.
5. Chastre J. Infections due to *Acinetobacter baumannii* in the ICU // *Semin Respir Crit Care Med* – 2003. – V24. – N1. – P69-78.
6. Coelho J., Woodford N., Afzal-Shah M., Livermore D. Occurrence of OXA-58-like carbapenemases in *Acinetobacter* spp. collected over 10 years in three continents // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2006. – V50. – P. 756-758.
7. Cormican M.G., Jones R.N. Emerging resistance to antimicrobial agents in gram-positive bacteria. Enterococci, staphylococci and nonpneumococcal streptococci // *Drugs.* – 1996. – V.51. – Supp.1. – P. 6-12.
8. Crues J.V., Murray B.E., Moellering R.C. In vitro activity of three tetracycline antibiotics against *Acinetobacter calcoaceticus* subsp. *anitratus*. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1979. – V.16, N5. – P. 690-692.
9. Da Silva G.J., Quinteira S., Birtolo E., et al. Long-term dissemination of an OXA-40 carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* clone in the Iberian Peninsula // *J Antimicrob. Chemother.* – 2004. – V.54, N1. – P. 255-258.
10. Durante-Mangoni E., Zarrilli R. Global spread of drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: molecular epidemiology and management of antimicrobial resistance // *Future Microbiol.* – 2011. – V.6, N4. – P. 407-422.
11. Evans B.A., Hamouda A., Amyes S.G. The rise of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. // *Curr. Pharm. Des.* – 2013. – V.19, N2. – P. 223-238.
12. Fernandez-Cuenca F.L., Martinez-Martinez M.C., Conejo J.A. et al. Relationship between beta-lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2003. – V.51. – P. 565-574.
13. Giamarellou H., Antoniadou A., Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2008. – V32, N2. – P. 106-119.
14. Glew R.H., Moellering R.C. Jr., Kunz L.J. Infections with *Acinetobacter calcoaceticus* (*Herellea vaginicola*): clinical and laboratory studies // *Medicine (Baltimore).* – 1977. – V56, N2. – P. 79-97.
15. Hanberger H., Garcia Rodriguez J.A., Gobernado M. et al. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. French and Portuguese ICU Study Groups // *JAMA.* – 1999. – V. 281. – P. 67-71.
16. Huang L., Sun L., Xu G., Xia T. Differential susceptibility to carbapenems due to the AdeABC efflux pump among nosocomial outbreak isolates of *Acinetobacter baumannii* in a Chinese hospital // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2008. – V.62, N3. – P. 326-332.
17. Jones R.N., Kirby J.T., Rhomberg P.R. Comparative activity of meropenem in US medical centers (2007): initiating the 2nd decade of MYSTIC program surveillance // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2008. – V.61, N2. – P. 203-213.
18. Jones R.N., Low D.E., Pfaller M.A. Epidemiologic trends in nosocomial and community-acquired infections due to antibiotic-resistant gram-positive bacteria: the role of streptogramins and other newer compounds // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 1999 – V.33, N2. – P. 101-112.
19. Mostachio A.K., van der Heidjen I.M., Rossi F. et al. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding Oxa and metallo-beta-lactamases in carbapenem resistant *Acinetobacter* spp. // *J. Med. Microbiol.* – 2009. – V.58, Pt.11. – P. 1522-1524.
20. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing // CLSI. – 2013. – M100. – V.29, N3. – S. 19.
21. Pournaras S., Iosifidis E., Roilides E. Advances in antibacterial therapy against emerging bacterial pathogens // *Semin. Hematol.* – 2009. – V.46, N3. – P. 198-211.
22. Reacher M.H., Shah A., Livermore D.M. et al. Bacteremia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998: trend analysis // *BMJ.* – 2000. – V. 320. – P. 213-216.
23. Seifert H., Baginski R., Schulze A., Pulverer G. Antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter* species. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1993. – V.37. – P. 750-753.
24. Shi Z.Y., Liu P.Y., Lau Y. et al. Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 1996. – V.24. – P. 81-85.
25. Skleenova E., Sukhorukova M., Timokhova A. et al. Sharp Increase in Carbapenem-Non-Susceptibility and Carbapenemase Production Rates in Nosocomial Gram-Negative Bacteria in Russia over the Last Decade // *ICAAC.* – США, Денвер Колорадо, 2013. – С. 2-1092.
26. Turton J.F., Ward M.E., Woodford N. et al. The role of ISAbal in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2006. – V.258, N1. – P. 72-77.
27. Van Looveren M., Goossens H. and the ARPAC Steering Group. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe // *Clin. Microbiol Infect* – 2004. – V10. – P. 684-704.
28. Viehman JA1, Nguyen MH, Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections // *Drugs.* – 2014. – V.74, N12. – P. 1315-1333

29. Willemsen I., Mooij M., van der Wiel M., et al. Highly resistant microorganisms in a teaching hospital: the role of horizontal spread in a setting of endemicity. // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. – 2008. – V.29, N12. – P. 1110-1117.
30. Wroblewska M.M., Towner K.J., Marchel H., Luczak M. Emergence and spread of carbapenem-resistant strains of *Acinetobacter baumannii* in a tertiary-care hospital in Poland // Clin. Microbiol. Infect. – 2007. – V.13, N5. – P. 490-496.

Информация об авторах

Мартинович Алексей Александрович – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: Alex.Martinovich@antibiotic.ru

Эйдельштейн Михаил Владимирович – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: ME@antibiotic.ru

УДК 616.127-005.0-08

ЭФФЕКТ КУРСОВОГО НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА СПОРТСМЕНОВ И СКОРОСТНО-СИЛОВЫЕ КОМПОНЕНТЫ МЫШЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

© Брук Т.М.¹, Косорыгина К.Ю.¹, Правдивцев В.А.², Евсеев А.В.²

¹Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма, Россия, 214018, Смоленск, пр-т. Гагарина, 23

²Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: Цель исследования – изучить влияние низкоинтенсивного лазерного облучения на энергетическое состояние головного мозга и скоростно-силовые компоненты мышечных сокращений спортсменов. Опыты выполнены на спортсменах-велосипедистах 19-25 лет (n=38). С помощью установки «Спорт-12» с частотой 1 500 Гц в течение 7 сут. облучали область правой кубитальной вены. Энергетическое состояние головного мозга оценивали с помощью метода нейрочартграфии, для чего регистрировали уровень постоянных потенциалов от фронтальной, теменной, затылочной и обеих височных зон коры мозга. Определяли скоростно-силовую выносливость спортсменов в ходе выполнения двух 6-секундных, 15-секундных и 45-секундных тестов. Одновременно изучали показатели анаэробной работоспособности с помощью автоматизированной установки, включающий механический велоэргометр. Замеры осуществляли через 30 мин., 1 сут., 3 сут. и 7 сут. после курсового облучения.

Установлено, что воздействие на организм спортсменов лазерного облучения с частотой 1500 Гц приводит к повышению уровня постоянного потенциала преимущественно в зонах фронтальной и теменной областей коры головного мозга, что подтверждает усиления энергетического обмена в указанных зонах. Эффект облучения проявлялся в повышении абсолютных и относительных значений скоростных и силовых компонентов мышечных сокращений, ускорением процесса нарастания мощности. Наибольший эффект отмечается спустя 1 сут. после воздействия.

По итогам работы предложена гипотеза, в соответствии с которой допускается возможность возникновения в условиях соревнования, после курсового низкоинтенсивного лазерного воздействия в структурах, ответственных на центральное обеспечение произвольной моторики устойчивого субдоминантного комплекса, повышающего вероятность выведения спортсмена на более высокий уровень готовности.

Ключевые слова: головной мозг, низкоинтенсивное лазерное излучение, уровень постоянных потенциалов, анаэробная работоспособность

EFFECT OF LOW-INTENSIVE LASER IRRADIATION ON BRAIN ENERGY CONDITION OF SPORTSMEN AND THEIR FORCE-VELOCITY MUSCLE CONTRACTION COMPONENTS

Brook T.M.¹, Kosorigina K.Yu.¹, Pravdivtsev V.A.², Evseyev A.V.²

¹Smolensk State Academy of Physical Culture, Sport, and Tourism, Russia, 214018, Smolensk, Gagarin Av., 23

²Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: The aim of investigation is to study the effect of low-intensive laser irradiation on brain energy condition and force-velocity muscle contraction components of sportsmen. The experiments were performed on 38 sportsmen-bicyclists 19-25 years old. During 7 days the region of cubital vein was irradiated by apparatus "Sport-12" with frequency 1 500 Hz. Energy brain condition has been estimated by neurocartography method with direct current potential level registration from the frontal, parietal, occipital, and both temporal zones of the brain cortex. The force-velocity resistance of sportsmen has been defined in two 6-second, 15-second, and 45-second tests. Anaerobic workability parameters were studied simultaneously with automatic apparatus including mechanical bicycle ergometer. The measuring was performed in 30 min, 1 day, 3 days, and 7 days after the course of irradiation.

It was established that the action of laser on sportsmen organism with frequency 1 500 Hz provided the rise of direct current potential level mainly in the frontal and parietal zones of the brain cortex that confirms an increase of energy metabolism in these areas. The irradiation effect was expressed by the enhancement of absolute and relative parameters of velocity and force components of muscle contraction and by acceleration of power increasing process. The most significant effect was observed in 1 day after irradiation.

Following the results of investigation a hypothesis was offered according to which following low-intensive laser irradiation a possibility of a steady subdominant complex forming in the structures responsible for the central maintenance of any motility in the conditions of competition increases sportsmen probability to be on higher level of readiness.

Key words: brain, low-intensive laser irradiation, direct current potential level, anaerobic workability

Введение

В настоящее время отмечается повышенный интерес исследователей к изучению динамических показателей активности спортсменов, что во многом обусловлено ростом спортивных достижений в последние годы. Общеизвестно, что уровень готовности организма человека к осуществлению того или иного моторного акта в значительной степени предопределяется предстартовым тонусом и, в частности, уровнем напряжения нервных процессов. Существует множество инструментальных способов оценки функционального состояния ЦНС. С конца 70-х годов в дополнение к уже известным методикам был предложен метод нейроэнергокартирования (НЭК), основанный на регистрации протекающих в коре головного мозга электрических процессов сверхмедленной природы, т.н. постоянных потенциалов, изменяющихся вслед в соответствии с энергетическим состоянием мозговой ткани. Ценность метода состоит в том, что, обладая высокой чувствительностью к изменению статуса головного мозга, он также позволяет наблюдать за изменением его функционального состояния в динамике с возможностью осуществления компьютерной регистрации процесса [5].

Труды многих авторов свидетельствуют, что уровни постоянного потенциала (УПП) во всех областях головного мозга существенно изменяются в условиях информационного и физического воздействия на человека и в существенной мере зависят от параметров его здоровья [2, 3, 4]. Так же установлено, что физическое состояние организма может меняться после воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ). Тем не менее, сведения, характеризующие энергетическое состояние головного мозга в условиях применения анаэробной нагрузки после воздействия на организм НИЛИ, в литературе отсутствуют.

В связи с этим, целью исследования явилось изучение влияния низкоинтенсивного лазерного облучения на энергетическое состояние головного мозга у спортсменов-велосипедистов и на скоростно-силовые компоненты мышечных сокращений.

Методика

Исследования, направленные на изучение энергетического обмена мозга по характеристикам УПП, а также по показателям велоэргометрических тестов анаэробной направленности испытуемых в условиях чрескожного низкоинтенсивного лазерного облучения области правой кубитальной вены («Спорт-12», длина волны – 0,639 мкм). Была использована частота 1500 Гц, курс – 7 сут.

В опытах приняли участие мужчины в возрасте от 19 до 25 лет – высококвалифицированные спортсмены международного класса. Испытуемые были разделены на 2 группы: опытную и контрольную. Опытная группа получала сеанс НИЛИ, контрольная – подвергалась мнимому облучению. Начальный этап исследования включал оценку предстартового функционального состояния ЦНС. Нероэнергокартографию проводили на аппаратно-программном комплексе «Нейроэнергокартограф» (Россия, Москва) по стандартной методике. Метод основан на измерении УПП – регистрации медленно меняющейся электрической активности милливольтного диапазона с помощью неполяризующихся электродов от поверхности головы [7].

Динамику изменения УПП наблюдали у спортсменов во время тренировочных сборов утром, в условиях относительного покоя, до включения в тренировочный процесс (исходный уровень), а также через 30 мин. после курса НИЛИ, спустя 1 сут., 3-е сут., 7 сут.

До и после велоэргометрического тестирования, которое проводилось на велоэргометре «MONARK» (Monark Exercise AB, Швеция), спортсмены подвергались процедуре НЭК. Определялась скоростная выносливость спортсменов в ходе выполнения двух 6-секундных, 15-секундного и 45-секундного тестов. Для определения показателей анаэробной работоспособности использовали автоматизированную установку, представляющую собой механический велоэргометр повышенной точности «Ergomic 894E PeakBike» (Monark Exercise AB, Швеция).

Все полученные результаты подвергались статистической обработке с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2000 и Statistica 7. Для сопоставления значимости различий полученных результатов применяли непараметрический критерий Wilcoxon. Различия между сравниваемыми параметрами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты эксперименты представлены в таблицах 1-5.

Таблица 1. Оценка сохранности эффекта курса низкоинтенсивного лазерного облучения частотой 1500 Гц по динамике показателей УПП (мВ) у спортсменов-велосипедистов

Показатели		Исходный уровень (1)	Через 30 мин. (2)	Через 1 сут. (3)	Через 3 сут. (4)	Через 7 сут. (5)	P
Fz	Контроль, n=19	11,87±0,36	10,17±0,21	10,87±0,25	10,11±0,29	11,89±0,23	>0,05
	Опыт, n=19	10,11±0,13	12,79±0,08	13,01±0,06	11,98±0,12	11,64±0,19	1-2, 3 <0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	
Cz	Контроль, n=19	12,45±0,29	12,98±0,28	12,92±0,23	13,59±0,21	13,39±0,24	>0,05
	Опыт, n=19	11,11±0,21	13,19±0,13	13,91±0,14	12,98±0,12	12,64±0,19	1-2, 3 <0,05
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
Oz	Контроль, n=19	10,71±0,25	10,11±0,24	9,14±0,29	9,98±0,31	9,64±0,34	>0,05
	Опыт, n=19	10,12±0,25	9,57±0,18	9,68±0,12	9,22±0,24	10,21±0,22	>0,05
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
Td	Контроль, n=19	12,11±0,30	11,78±0,29	11,01±0,23	12,96±0,21	12,87±0,23	>0,05
	Опыт, n=19	12,89±0,24	15,58±0,20	14,01±0,21	13,96±0,26	13,87±0,28	1-2, 3 <0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
Ts	Контроль, n=19	12,88±0,19	12,45±0,20	13,64±0,23	13,28±0,24	13,77±0,19	>0,05
	Опыт, n=19	12,97±0,21	14,93±0,13	13,31±0,12	12,13±0,17	12,11±0,25	1-2 <0,05
	p	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	

Примечание. Зоны регистрации обозначены как: Fz – фронтальная; Cz – теменная; Oz – затылочная; Td – правая височная; Ts – левая височная

Как было установлено, влияние лазерного облучения с частотой 1500 Гц на организм велосипедистов опытной группы приводит увеличению УПП по сравнению с исходным уровнем через 30 мин. в среднем на 26,50% (табл. 1). Статистически достоверно показатель изменялся в зонах F – на 18,72%, Td – на 20,86%, Ts – на 15,11%. Через 1 сут. УПП повышался или оставался повышенным в зонах F на 28,68% и Td – на 8,6% (для всех показателей $p < 0,05$).

Межгрупповые изменения через 30 мин. произошли в опытной группе. В частности, в сравнении с соответствующими контрольными цифрами показатель Fz увеличился на 25,76%, Td – на 32,25%, Ts на – 19,91%. Через 1 сут. в опытной группе показатель Fz увеличился на 19,68%, Td – на 27,24% по сравнению с контролем.

Как было отмечено, эффект курса НИЛИ, проводившегося с частотой 1500 Гц, сохранялся в течение 7 сут. При этом на протяжении всего периода измерений у спортсменов контрольной

группы наблюдали существенное повышение скоростной компоненты мышечных сокращений в сравнении с опытной группой (табл. 2).

Наиболее отчетливым был эффект через на 1 сут. после облучения, когда обнаруживали себя наивысшие значения анаэробной работоспособности в 1-й пробе 6-ти секундного теста. Так, максимальной частоте движений (f_{\max}) увеличивалась на 2,72%, абсолютная мощность (N_{\max}) – на 2,82% при уменьшении времени достижения максимальной частоты вращения педалей ($t_{70\%}$), отражающем скорость прироста частоты движений – на 2,93% (для всех показателей $p < 0,01$).

Таблица 2. Сохранность эффекта курса низкоинтенсивного лазерного облучения частотой 1500 Гц по показателям скоростной компоненты мышечных сокращений спортсменов-велосипедистов

Показатели		Исходный уровень (1)	Через 30 мин. (2)	Через 1 сут. (3)	Через 3 сут. (4)	Через 7 сут. (5)	P
f_{\max} , об/мин	Контроль, n=19	198,70±0,30	198,90±0,20	198,97±0,22	199,10±0,28	199,20±0,40	>0,05
	Опыт, n=19	199,15±0,32	203,60±0,30	204,40±0,34	204,35±0,23	203,76±0,35	1-2 <0,05 1-3, 4 <0,01 1-5 <0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	
$t_{70\%}$, с	Контроль, n=19	1,280±0,04	1,275±0,04	1,267±0,08	1,262±0,04	1,267±0,05	>0,05
	Опыт, n=19	1,268±0,03	1,244±0,05	1,230±0,06	1,226±0,04	1,238±0,02	1-2 <0,05 1-3, 4 <0,01 1-5 <0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	
N_{\max} , Вт	Контроль, n=19	353,22±1,40	353,80±1,56	354,10±1,68	354,30±1,30	354,40±1,08	>0,05
	Опыт, n=19	355,35±1,53	362,10±1,60	364,10±1,73	364,04±1,40	362,25±1,10	1-2 <0,05 1-3, 4 <0,01 1-5 <0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	

Примечание. f_{\max} – максимальная частота движений; $t_{70\%}$ – время достижения максимальной частоты вращения; N_{\max} – абсолютная мощность

На 3-и сутки эффект воздействия НИЛИ несколько снижался, но сохранялся на уровне близком к показателям 1-х сут. В частности, f_{\max} была выше на 2,64%, N_{\max} – на 2,74%, при уменьшении $t_{70\%}$ на 2,85% (для всех показателей $p < 0,01$).

На 7-е сутки эффект облучения в сравнении с предыдущими измерениями снижался, но показатели всё же были выше контрольных значений: f_{\max} оставалась выше на 2,28%, N_{\max} – на 2,21%, при сокращении $t_{70\%}$ на 2,28% (для всех показателей $p < 0,05$).

После курса НИЛИ с частотой 1500 Гц у высококвалифицированных шорт-трековиков опытной группы было отмечено сохранение эффекта облучения в течение 7-ми сут. по сравнению с контрольной (табл. 3). Об этом свидетельствовало повышение скоростно-силовой компоненты мышечных сокращений по всем показателям на протяжении обследования. К тому же наиболее значительные эффекта, а именно, максимальная частота движений, абсолютная и относительная мощность, время достижения максимальной частоты вращения педалей, градиент прироста мощности при выполнении 1-го движения были выявлены в 1-й пробе теста также в 1-е сут. опыта. В частности, f_{\max} увеличилась на 2,91%, N_{\max} – на 2,77%, $N_{\text{отн}}$ – на 2,80%, J – на 2,90%, $t_{70\%}$ – на 2,98% (для всех показателей $p < 0,01$).

На 3 сут. прирост анаэробной работоспособности оставался на уровне 1-х сут. Только на 7-е сут. эффект облучения начинал снижаться, хотя всё ещё превышал контрольные цифры. Так, f_{\max} был выше контроля на 2,17%, N_{\max} – на 2,20%, $N_{\text{отн}}$ – на 2,15%, J – на 2,35%, $t_{70\%}$ – на 2,18% (для всех показателей $p < 0,05$).

Таблица 3. Сохранность эффекта курса низкоинтенсивного лазерного облучения частотой 1500 Гц по показателям скорости-силовой компоненты мышечных сокращений спортсменов-велосипедистов

Показатели		Исходный уровень (1)	Через 30 мин. (2)	Через 1 сут. (3)	Через 3 сут. (4)	Через 7 сут. (5)	P
f_{\max} , об/мин	Контроль, n=19	174,10±1,30	174,30±1,32	174,42±1,20	174,70±1,50	174,50±1,42	>0,05
	Опыт, n=19	174,45±1,36	178,30±1,50	179,50±1,25	179,70±1,40	178,30±1,50	1-2 <0,05 1-3, 4 <0,01 1-5 <0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	
$t_{70\%}$, с	Контроль, n=19	1,530±0,02	1,520±0,03	1,510±0,02	1,515±0,06	1,520±0,04	>0,05
	Опыт, n=19	1,520±0,03	1,487±0,05	1,465±0,08	1,472±0,04	1,487±0,02	1-2 <0,05 1-3, 4 <0,01 1-5 <0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	
N_{\max} , Вт	Контроль, n=19	982,44±2,16	983,70±2,10	984,50±2,13	984,90±2,25	984,65±2,15	>0,05
	Опыт, n=19	984,55±2,20	1007,10±2,04	1011,77±2,20	1010,60±2,30	1006,33±2,18	1-2 <0,05 1-3, 4 <0,01 1-5 <0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	
$N_{\text{отн}}$, Вт/кг	Контроль, n=19	12,48±0,02	12,49±0,04	12,50±0,02	12,51±0,04	12,52±0,03	>0,05
	Опыт, n=19	12,49±0,01	12,78±0,03	12,83±0,03	12,84±0,03	12,79±0,02	1-2 <0,05 1-3, 4 <0,01 1-5 <0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	
J, Вт/с	Контроль, n=19	512,70±2,03	512,94±2,07	513,20±2,30	513,40±2,17	513,70±2,06	>0,05
	Опыт, n=19	513,50±2,10	525,22±2,12	528,10±2,35	528,03±2,15	525,80±2,12	1-2 <0,05 1-3, 4 <0,01 1-5 <0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	

Примечание. f_{\max} – максимальная частота движений; $t_{70\%}$ – время достижения максимальной частоты вращения; N_{\max} – абсолютная мощность; $N_{\text{отн}}$ – относительная мощность; J – градиент прироста мощности при выполнении 1-го движения

При воздействии НИЛИ в заданном режиме, в ходе выполнения 15-ти секундного теста эффект обнаруживал себя на протяжении 7-ми сут., о чем свидетельствовали отличия показателей, характеризующих максимальную анаэробную мощность, на всех этапах опыта (табл. 4). Например, объём анаэробно-алактатной работоспособности (показатель А) у спортсменов опытной группы уже через 30 мин. после воздействия возрастал на 2,26%, показатели максимальной и относительной мощности увеличивались соответственно на 2,27 и 2,36%, максимальная частота движений – на 2,31% (для всех показателей $p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями. В опытной группе наиболее выраженный прирост максимальной анаэробной мощности по сравнению с контрольной наблюдали в течение 1 сут. В частности, показатель А увеличился на 2,82%, N_{\max} и $N_{\text{отн}}$ соответственно – на 2,89 и 2,90%, количество оборотов – на 2,92% (для всех показателей $p < 0,01$).

На 3 сут. эффект НИЛИ в алактатном режиме составил для показателя А – 2,73%, для N_{\max} и $N_{\text{отн}}$ соответственно – 2,68 и 2,78%, по количеству оборотов прирост составил 2,71% по сравнению с контрольной группой (для всех показателей $p < 0,01$). На 7 сут. эффект облучения снижался, что проявлялось уменьшением степени прироста показателей максимальной анаэробной мощности, однако, полученные величины оставались статистически значимо выше в сравнении с контрольной группой: показатель А – на 2,22%, N_{\max} и $N_{\text{отн}}$ – соответственно на 2,18 и 2,14%, количество оборотов – на 2,23% (для всех показателей $p < 0,05$). Важно отметить, что на

протяжении восстановительного периода коэффициенты выносливости в опытной и контрольной группах достоверно не отличались ($p > 0,05$).

Таблица 4. Сохранность эффекта курса низкоинтенсивного лазерного облучения частотой 1500 Гц по показателям максимальной алактатной мощности спортсменов-велосипедистов

Показатели		Исходный уровень (1)	Через 30 мин. (2)	Через 1 сут. (3)	Через 3 сут. (4)	Через 7 сут. (5)	P
N_{\max} , Вт	Контроль, n=19	802,50±1,23	804,11±1,32	804,60±1,47	805,20±1,60	805,90±2,10	>0,05
	Опыт, n=19	804,90±1,26	823,10±1,30	827,90±1,50	826,80±1,54	823,44±2,15	1-2 <0,05 1-3, 4 <0,01 1-5 <0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	
КВ, усл. ед.	Контроль, n=19	0,97±0,01	0,98±0,02	0,97±0,02	0,97±0,02	0,97±0,01	>0,05
	Опыт, n=19	0,96±0,01	0,97±0,01	0,98±0,01	0,98±0,01	0,97±0,02	1-3, 4 <0,05
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
f_{\max} , об/мин	Контроль, n=19	40,07±0,10	40,20±0,07	40,32±0,02	40,45±0,12	40,30±0,05	>0,05
	Опыт, n=19	40,18±0,12	41,13±0,09	41,50±0,04	41,55±0,10	41,20±0,07	1-2 <0,05 1-3, 4 <0,01 1-5 <0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	
$N_{отн}$, Вт/кг	Контроль, n=19	9,30±0,02	9,32±0,03	9,33±0,03	9,34±0,02	9,35±0,02	>0,05
	Опыт, n=19	9,31±0,01	9,54±0,02	9,60±0,02	9,60±0,03	9,55±0,01	1-2 <0,05 1-3, 4 <0,01 1-5 <0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	
А, Дж	Контроль, n=19	11324,20 ±20,12	11350,17 ±20,20	11357,90 ±20,31	11362,44 ±20,40	11377,85 ±20,55	>0,05
	Опыт, n=19	11370,07 ±20,15	11607,20 ±20,26	11678,24 ±20,34	11673,06 ±20,43	11630,76 ±20,58	1-2 <0,05 1-3, 4 <0,01 1-5 <0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	

Примечание. N_{\max} – абсолютная мощность; $N_{отн}$ – относительная мощность; f_{\max} – максимальная частота движений; КВ – коэффициент выносливости; А – объём анаэробно-гликолитической работоспособности

После курса лазерного облучения частотой 1500 Гц в ходе выполнения 45-ти секундного теста, стимулирующий эффект в отношении анаэробной выносливости сохранялся в течение 7-ми сут. (табл. 5). Так, через 30 мин. после НИЛИ объём реализуемой анаэробно-гликолитической работоспособности спортсменов опытной группы (показатель А) вырос на 2,31%, показатели максимальной и относительной мощности увеличился соответственно на 2,37 и 2,25%, количество оборотов педалей – на 2,34% по сравнению с контрольной группой (для всех показателей $p < 0,05$). Более существенные изменения наблюдали к концу 1-х сут. При этом показатель А увеличивался на 2,79%, N_{\max} и $N_{отн}$ соответственно – на 2,86 и 2,8%, количество оборотов – на 2,83% (для всех показателей $p < 0,01$).

На 3 сут. эффект НИЛИ не отличался эффекта 1-х суток. После облучения, показатель А был выше контрольного значения на 2,69%, N_{\max} и $N_{отн}$ соответственно – на 2,77 и 2,61%, количество оборотов – на 2,67% (для всех показателей $p < 0,01$). На 7 сут. эффект снижался, но оставался статистически достоверно выше значений контрольной группы: показатель А вырос на 2,20%, N_{\max} и $N_{отн}$ соответственно – на 2,28 и 2,05%, количество оборотов – на 2,01% (для всех показателей $p < 0,05$). При этом значения коэффициента выносливости, как и при 15-ти секундной пробе, по сравнению с контрольной группой не имели достоверных различий на протяжении всего восстановительного периода ($p > 0,05$).

Также следует отметить, что после имитации курса воздействия НИЛИ (контрольная группа) различий выявлено не было по результатам всех тестов ($p > 0,05$).

Таблица 5. Сохранность эффекта курса низкоинтенсивного лазерного облучения частотой 1500 Гц по показателям анаэробной гликолитической выносливости спортсменов-велосипедистов

Показатели		Исходный уровень (1)	Через 30 мин. (2)	Через 1 сут. (3)	Через 3 сут. (4)	Через 7 сут. (5)	P
N _{max} , Вт	Контроль, n=19	492,86±1,02	492,98±1,06	493,10±1,02	493,45±1,06	493,80±1,02	>0,05
	Опыт, n=19	493,17±1,05	504,70±1,08	507,20±1,04	507,15±1,08	505,10±1,04	1-2, 3, 4 <0,01 1, 5 <0,05
	p		<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	
KB, усл. ед.	Контроль, n=19	0,97±0,01	0,97±0,02	0,97±0,02	0,98±0,02	0,97±0,01	>0,05
	Опыт, n=19	0,96±0,02	0,96±0,01	0,98±0,02	0,97±0,01	0,96±0,02	1-3 <0,05 2-3 <0,05 3-4 <0,01
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
f _{max} , об/мин	Контроль, n=19	119,40±0,22	119,60±0,25	119,80±0,20	119,90±0,18	119,70±0,14	>0,05
	Опыт, n=19	119,65±0,24	122,40±0,20	123,20±0,15	123,10±0,10	122,10±0,16	1-2 <0,05 1-3, 4 <0,01 1-5 <0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	
N _{отн} , Вт/кг	Контроль, n=19	5,31±0,02	5,33±0,02	5,34±0,02	5,35±0,03	5,37±0,02	>0,05
	Опыт, n=19	5,32±0,01	5,44±0,03	5,49±0,01	5,49±0,01	5,48±0,01	1-2 <0,01 1-3 <0,05 1-4, 5 <0,01
	p	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	
A, Дж	Контроль, n=19	18390,35 ±34,15	18409,78 ±34,17	18435,20 ±34,18	18460,78 ±34,28	18487,30±34,60	>0,05
	Опыт, n=19	18430,12 ±34,20	18835,16 ±34,20	18950,70 ±34,21	18958,88 ±34,39	18895,70 ±34,65	1-2 <0,05 1-3, 4 <0,01 1-5 <0,05
	p	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	

Примечание. N_{max} – абсолютная мощность; N_{отн} – относительная мощность; f_{max} – максимальная частота движений; KB – коэффициент выносливости; A – объём анаэробно-гликолитической работоспособности

Таким образом, на основании анализа, в первую очередь, характеристик УПП головного мозга можно сделать заключение, что после воздействия курса НИЛИ общее функциональное состояние коры существенно изменяется во фронтальной, теменной, в меньшей степени височных зонах. Формирующийся при этом новый статус активности ЦНС можно квалифицировать как состояние скрытой доминанты, или субдоминанты [1].

На основании полученных данных представляется перспективной гипотеза, в соответствии с которой допускается возможность возникновения в условиях соревновательного процесса, развивающегося на фоне доминирующих мотивационных возбуждений, расширенного объема обстановочных и пусковых афферентаций [1, 6], после курсового низкоинтенсивного лазерного воздействия формирования в структурах, ответственных на центральное обеспечение произвольной моторики относительно устойчивого субдоминантного комплекса, способного трансформироваться в полноценное доминантное состояние. Такого рода изменения в ЦНС должны существенно повышать вероятность выведения спортсмена на более высокий уровень готовности (вплоть до максимального) к выполнению того или иного моторного акта за счет усиления нейродинамики в зонах контроля моторной активности.

Выводы

1. Воздействия на организм спортсменов-велосипедистов НИЛИ с частотой 1500 Гц приводит к повышению уровня постоянного потенциала преимущественно в зонах фронтальной и теменной областей коры головного мозга, что подтверждает усиления энергетического обмена в указанных зонах.
2. Предположительно, под влиянием НИЛИ в зонах фронтальной и теменной коры, соответствующих моторной и соматосенсорной её областям формируется скрытая доминанта. Субдоминанта обеспечивает усиление нейродинамики в соответствующих отделах мозга с возможностью последующей её трансформации под влиянием эндогенных мотивационных возбуждений и экзогенных факторов в полноценную доминанту, особенно в обстановке соревнований, что повышает вероятность достижения спортсменом максимального результата.
3. Курс НИЛИ с частотой 1500 Гц обеспечивает сохранность эффекта облучения в виде повышенных абсолютных и относительных значений скоростных и скоростно-силовых компонентов мышечных сокращений, в ускорении процесса нарастания мощности на первых этапах осуществления моторного акта, а также её поддержания в конце теста. Это подтверждается приростом уровня максимальной и относительной мощности, величиной объема выполненной работы, увеличением частоты движений в 15-ти и 45-ти секундных тестах. При этом наибольший эффект НИЛИ в указанном режиме отмечается по истечении 1-х суток после воздействия.
4. Курс НИЛИ с частотой 1500 Гц обеспечивает сохранение положительных сдвигов в состоянии спортсменов в течение 7-ми суток.

Литература

1. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. – М., 1968. – 448 с.
2. Бажин А.В., Ахмадеев Р.Р., Кальметьев А.Х. Сверхмедленная электрическая активность головного мозга при краткосрочном гипоксическом стрессе у спортсменов // Вестник Южно-уральского гос. университета. – Челябинск: ЮУрГУ, 2006. – В.7. – Т.1, №3. – С. 94-97.
3. Заболотских И.Б., Илюхина В.А. Физиологические основы различий стрессорной устойчивости здорового и больного человека. – Краснодар: Изд. Кубанской гос. мед. академии, 1995. – 101 с.
4. Илюхина В.А., Заболотских И.Б. Физиологические основы различий устойчивости организма к субмаксимальной физической нагрузке до отказа у здоровых лиц молодого возраста // Ж. Физиол. человека. – 2000. – Т.26, №3. – С. 121-128.
5. Миронов Н.П., Соколова Л.П., Борисова Ю.В. Нейроэнергокартирование. Оценка функционального состояния мозга при когнитивных нарушениях различной этиологии. // Вестник МЕДСИ. – 2010. – Вып.8. – С. 32-38.
6. Судаков К.В. Системная организация целостного поведенческого акта // Физиология поведения. – Л., 1987. – 366 с.
7. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. – М.: Антидор, 2003. – 288 с.

Информация об авторах

Брук Татьяна Михайловна – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биологических дисциплин ФГБОУ ВПО «Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма» Министерства спорта РФ. E-mail: bryktmcenter@rambler.ru

Косорыгина Кристина Юрьевна – заведующая научно-исследовательской лабораторией кафедры биологических дисциплин ФГБОУ ВПО «Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма» Министерства спорта РФ, аспирант кафедры. E-mail: savkina.krist@yandex.ru

Правдивцев Виталий Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: pqrstvap@mail.ru

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

ОБЗОРЫ

УДК 615.015:616-001.8

РОЛЬ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО АТФ-ЗАВИСИМОГО КАЛИЕВОГО КАНАЛА И ЕГО МОДУЛЯТОРОВ В АДАПТАЦИИ КЛЕТКИ К ГИПОКСИИ

© Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В.

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

Резюме: В обзоре представлен анализ современных научных исследований о роли митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала (митоK_{АТФ}) в регуляции метаболических процессов клетки. Рассматриваются механизмы адаптации клетки к состояниям гипоксии и ишемии с участием митоK_{АТФ}. Обсуждается возможность фармакологической модуляции активности митоK_{АТФ} с целью стимулирования процессов адаптации клетки к воздействию повреждающих факторов. Такой подход представляется перспективным направлением в разработке эффективной фармакотерапии заболеваний, в генезе которых имеют место состояния гипоксии и ишемии.

Ключевые слова: митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал (митоK_{АТФ}), гипоксия, ишемия

ROLE OF MITOCHONDRIAL ATP-DEPENDENT POTASSIUM CHANNEL AND ITS MODULATORS IN CELL ADAPTATION TO HYPOXIA

Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V.

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

Summary: This review is devoted to the analysis of current research about the role of mitochondrial ATP-dependent potassium channel (mitoK_{АТФ}) in the regulation of metabolic processes of the cell. The mechanisms of cell adaptation to hypoxia and ischemia involving mitoK_{АТФ} is considered in the article. The opportunity of pharmacological modulation of mitoK_{АТФ} activity to stimulate processes of cell adaptation to damaging factors is discussed. This approach seems promising for the development of effective pharmacotherapy of diseases which have in their pathogenesis the state of hypoxia and ischemia.

Key words: mitochondrial ATP-dependent potassium channel (mitoK_{АТФ}), hypoxia, ischemia

Введение

В области медико-биологических исследований актуальны вопросы повышения резистентности организма к развитию гипоксии и ишемии, поскольку эти состояния в той или иной мере сопутствуют течению многих заболеваний, а также возникают в результате воздействия на организм различных экстремальных факторов [4, 12, 16-18, 22].

Успехи молекулярной биологии и экспериментальной фармакологии последних лет позволили вскрыть фундаментальные механизмы формирования состояния гипоксии различного генеза и индуцируемых ею нарушений метаболических и функциональных процессов на уровне клетки и субклеточных структур. Был выделен ряд молекулярных факторов, принимающих непосредственное участие в развитии процессов адаптации клетки и всего организма к гипоксии [5, 9, 11, 44]. Эти факторы могут выступать специфическими мишенями для воздействия фармакологических агентов с целью регуляции процессов адаптации организма к гипоксии, что открывает перспективные возможности поиска и разработки новых лекарственных средств для эффективной фармакотерапии состояний гипоксии и ишемии [21, 40].

Такие молекулярные мишени, участвующие в регуляции процессов клеточной адаптации к воздействию экстремальных факторов, обнаружены в митохондриях клеток. Привычное представление о митохондриях как о специализированных органеллах, контролирующих энергетический обмен, в настоящее время дополнилось представлением о них, как об органеллах, в которых заключены факторы, определяющие судьбу клетки [6, 26, 30]. В действительности, на митохондриях сходится и регулируется большое количество сигнальных путей, обеспечивающих как митохондриальный биогенез и пролиферацию клеток, так и, наоборот, запрограммированную

гибель клетки путем ограничения окислительно-восстановительных реакций. Из этого следует, что митохондриальные структуры являются удобными мишенями для фармакологического воздействия в условиях гипоксии и ишемии.

Одним из наиболее изученных митохондриальных факторов, регулирующих метаболическую и функциональную активность клетки, является митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал (митоK_{АТФ}). В настоящее время достаточно хорошо исследованы биофизические свойства митохондриального калиевого канала и его физиологическое значение. Показано его участие в формировании устойчивости организма к кислородному голоданию. В ряде научных исследований продемонстрирована важная регуляторная роль митохондриальных K⁺-АТФ-зависимых каналов в индукции реакций адаптации организма к гипоксии [2, 14]. Поэтому данная митохондриальная молекулярная структура, по всей видимости, может являться специфической мишенью для действия лекарственных веществ с антигипоксической активностью.

Структура митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала

Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал (митоK_{АТФ}) расположен во внутренней мембране митохондрий. В лабораторных условиях был выделен белок, обладающий свойствами данного канала. Было показано, что выделенный белок-канал ингибируется физиологическими концентрациями АТФ, поэтому этот канал получил название митохондриальный АТФ-ингибируемый (зависимый) калиевый канал (митоK_{АТФ}) [7]. По структуре он близок к цитоплазматическому калиевому каналу (цитоK_{АТФ}) и состоит из канальной субъединицы [42] и регуляторной [28]. Канальная субъединица имеет молекулярную массу 43-46 кДа и формирует собственно АТФ-зависимый калиевый канал, который не регулируется специфическими модуляторами канала. Регуляторная субъединица имеет молекулярную массу от 60 до 174 кДа (в зависимости от типа ткани) и обеспечивает каналу чувствительность к модуляторам. Функцию регуляторной субъединицы выполняет белок, связывающийся с меченым глибенкламидом [28].

МитоK_{АТФ} является, по всей вероятности, гетеромультимером, состоящим из калиевого канала – белка с молекулярной массой 55 кДа, который имеет выпрямляющие свойства и который, по аналогии с цитоплазматическим каналом, получил название митоKIR [42], и рецептора, чувствительного к сульфонилмочевинам и поэтому названного митоSUR [28]. Подтверждением гетерогенности структурных белковых компонентов митоK_{АТФ}-канала являются экспериментальные данные. Так, белок с молекулярной массой 55 кДа, выделенный из внутренней мембраны митохондрий печени крысы, который формирует АТФ-зависимые каналы (митоKIR), не ингибируется глибенкламидом и специфическим ингибитором митоK_{АТФ} 5-ND, и не активируется кромакалимом и diazoxidом. В то же время указанные модуляторы изменяли АТФ-зависимый калиевый транспорт в изолированных целых митохондриях [42]. Такие же различия были обнаружены при сравнительном изучении влияния модуляторов на цитоKIR и целый цитоK_{АТФ}. Целый цитоK_{АТФ} ингибировался значительно меньшими концентрациями АТФ, чем канальная субъединица и был чувствителен к сульфонилмочевине и активаторам, в то время как канальная субъединица такой чувствительности не проявляла. Эти данные свидетельствуют о том, что основной участок связывания АТФ в калиевых каналах обоих типов (митоK_{АТФ} и цитоK_{АТФ}) локализован, вероятно, на канальной субъединице, а регуляторная субъединица повышает сродство канальной субъединицы к АТФ и обеспечивает чувствительность целого канала к активаторам и ингибиторам [48].

Функция митоK_{АТФ} в системе митохондриального калиевого цикла

В митохондриях существует две системы транспорта калия: система унипортера, осуществляющего вход калия по электрохимическому потенциалу, и K⁺/H⁺-обменник, транспортирующий калий из митохондрий в обмен на H⁺ [35]. Эти системы транспорта калия в митохондриях формируют так называемый калиевый цикл (рис. 1).

Первым компонентом этого цикла, выполняющим функцию унипортера, является белок-канал с молекулярной массой 55 кДа [41]. Этот белок в бислойных липидных мембранах митохондрий формирует селективные для ионов калия каналы, которые ингибируются АТФ. Существование природного ингибитора канала вполне логично, так как закрытие канала предотвращает неконтролируемое набухание митохондрий. МитоK_{АТФ} был обнаружен во внутренней мембране интактных митохондрий [29, 31, 33].

Другим компонентом калиевого цикла является K⁺/H⁺-антипортер, который также выделен из внутренней мембраны митохондрий и молекулярная масса которого равна 82 кДа.

Предполагается, что антипортер ответственен за поддержание объема митохондрий при увеличении скорости входа калия через внутреннюю митохондриальную мембрану. Открытие митоK_{АТФ} кратковременно сдвигает баланс между K⁺-унипортером и K⁺/H⁺-антипортером до тех пор пока скорость выхода K⁺ через последний не достигает скорости входа K⁺.

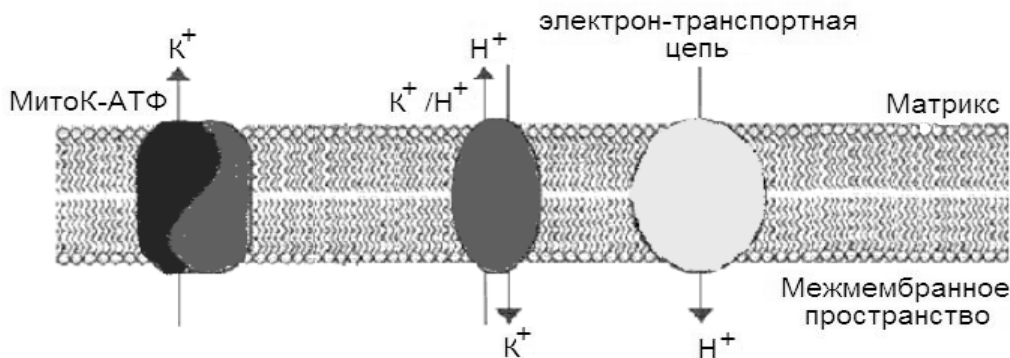


Рис 1. Митохондриальный калиевый цикл (по Garlid and Paucsek, 2001)

Установлено, что митоK_{АТФ} участвует не только в поддержании объема митохондрий, но и в адаптации животных к экстремальным воздействиям. В настоящее время стала широко изучаться роль митоK_{АТФ} в кардиопротекции [37, 43].

Свойства и регуляция митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала

Изучение свойств митоK_{АТФ} показало, что он относится к семейству АТФ-зависимых калиевых каналов (ингибируется физиологическими концентрациями АТФ) [38] и, являясь селективным для калия, обладает выпрямляющими свойствами, т.е. имеет разные скорости транспорта калия в зависимости от направления переноса ионов.

Функционирование митоK_{АТФ} зависит от редокс состояния активных групп белка-канала. Установлено, что окислительно-восстановительные агенты модулируют работу митоK_{АТФ}. Например, донор электронов *p*-диметиламиноэтилбензоат активирует митоK_{АТФ}, а акцептор электронов – пеларгонидин ингибирует канал [36], что связано, вероятно, с их влиянием на SH-группы канала. При гипоксии, как известно, в клетках значительно изменяется редокс-баланс: наблюдается увеличение концентрации активных форм кислорода, изменение соотношений НАД⁺/НАДН. Такие сдвиги могут привести к модификации тиоловых групп цистеинов. В экспериментах со встроенным в мембраны митоK_{АТФ} было показано, что добавление в среду инкубации системы генерации радикала супероксид аниона – ксантин/ксантин оксидазы, приводило к активации канала уже в течение первой минуты инкубации [49]. При этом вероятность открытого состояния митоK_{АТФ} возрастала приблизительно в 3 раза. Действие свободных кислородных радикалов на канал опосредовано различными механизмами и направлено, по-видимому, на его сульфгидрильные группы.

Другим универсальным фактором регуляции метаболизма клетки и активности калиевых каналов является оксид азота (NO). Известно, что синтез NO может происходить локально в митохондриях, возможно, за счет существования специфичной митохондриальной NO-синтазы – mtNOS [46]. Было показано, что образованный в тканях NO обладает активирующим действием на митоK_{АТФ} [39]. Так как дыхательная цепь митохондрий является постоянным источником супероксид аниона, который легко вступает в реакцию с NO, вполне вероятно, что в митохондриях происходит образование пероксинитрита ONOO⁻. Предполагают, что активирующий эффект NO и пероксинитрита (ONOO⁻) на митоK_{АТФ} осуществляется через активацию протеинкиназы С.

Фармакологическая модуляция митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала

К настоящему времени обнаружено большое количество фармакологических агентов, выступающих в роли активаторов или ингибиторов митоK_{АТФ} [43]. Среди рассматриваемых

активаторов канала можно назвать диазоксид и никорандил, среди ингибиторов – 5-HD, МСС-134 и глибенкламид. Модуляторы калиевого канала представлены в табл. 1. Как следует из таблицы, многие вещества оказывают модулирующее влияние не только на митоK_{АТФ}, но и на цитоK_{АТФ}, что позволяет рассматривать митоK_{АТФ} как изоформу цитоK_{АТФ}.

Во многих исследованиях показано, что селективность действия модулятора зависит, прежде всего, от используемых концентраций, а также от типа изучаемых клеток и условий эксперимента. Диазоксид и никорандил, например, активируют митоK_{АТФ}, но в более высоких концентрациях также активируют и калиевые каналы цитоплазматической мембраны цитоK_{АТФ} [32, 45]. 5-HD помимо митоK_{АТФ} ингибирует при низких значениях pH цитоK_{АТФ}.

Активация митоK_{АТФ} играет существенную роль в защите миокарда при ишемии. Найден целый ряд синтетических активаторов митоK_{АТФ}, являющихся потенциальными кардиопротекторами. Обнаружен эффективный природный метаболический активатор митоK_{АТФ} – уридин-5'-дифосфат (УДФ) [13]. Показано, что и другие дифосфонуклеотиды (АДФ, ГДФ) являются активаторами канала, но наиболее выраженный эффект вызывает уридиндифосфат (УДФ) [42]. Этот фосфонуклеотид активирует митоK_{АТФ}-канал в микромолярных концентрациях.

Таблица 1. Модуляторы митохондриального и цитоплазматического АТФ-зависимого калиевого канала

Модуляторы	митоK _{АТФ}	митоK _{АТФ} и цитоK _{АТФ}	цитоK _{АТФ}
Активаторы	Диазоксид Никорандил BMS-180448 BMS-191095 ДЕБ Тестостерон УДФ	Кромакалим Пинацидил Р-1060 Силденафил Изофуран EMD60480 Априкалим Р-1075 β-эстрадиол	МСС-134
Ингибиторы	5-HD МСС-134	Глибенкламид	HMR1098(1833) Глибенкламид

В качестве веществ, предупреждающих развитие гипоксии, были изучены предшественники УДФ – уридин и УМФ. На модели инфаркта миокарда крыс эти вещества значительно снижают зону инфаркта, нормализуют уровень АТФ, креатинфосфата и систем антиокислительной защиты, уменьшают образование АФК, а также нормализуют ритм сердечных сокращений. Положительные эффекты уридина и УМФ нивелируются предварительным введением ингибиторов митоK_{АТФ}, таких как глибенкламид, что подтверждает существенную роль этого канала в защите сердца от ишемии [25].

Функцию метаболических регуляторов митохондриального калиевого канала могут выполнять некоторые гормоны. Например, половые гормоны β-эстрадиол и тестостерон оказывают активирующее действие на митоK_{АТФ}-канал, в то время как прогестерон ингибирует его канальную субъединицу. Женский половой гормон β-эстрадиол активирует митоK_{АТФ} и обладает кардиопротекторным действием, которое снимается 5-HD [47]. Мужской половой гормон тестостерон также оказывал как активирующее митоK_{АТФ}, так и кардиопротекторное действие [34].

Известно, что кратковременные повторяющиеся эпизоды гипоксии или ишемии вызывают эффект физического прекондиционирования (долгосрочная адаптация к воздействию экстремального фактора). Фармакологическое открытие митоK_{АТФ}-канала практически имитирует эффект физического прекондиционирования, вызываемый кратковременными сублетальными по интенсивности эпизодами ишемии, что дает возможность проводить фармакологическое прекондиционирование путем таргетного воздействия на митоK_{АТФ}. В ряде работ показано, что эритропоэтин и резвератрол могут выступать в качестве средств, вызывающих развитие феномена прекондиционирования, осуществляя реализацию естественных механизмов защиты от ишемии за счет активации АТФ-зависимых калиевых каналов и биосинтеза оксида азота. Так, в экспериментах на крысах введение рекомбинантного эритропоэтина и резвератрола достоверно уменьшало распространенность зоны некроза миокарда левого желудочка на модели коронароокклюзионного инфаркта миокарда. Предварительная блокада АТФ-зависимых калиевых каналов глибенкламидом, неселективная блокада NO-синтазы с помощью L-NAME и

селективная блокада индуцибельной NO-синтазы с помощью аминогуанидина нивелировала эффекты рекомбинантного эритропоэтина и резвератрола [3, 8].

Заключение

Функциональные и структурные изменения в клетках тканей организма в условиях гипоксии и ишемии, как и судьба самих клеток, напрямую зависят от функциональной активности митохондрий и их белковых регуляторных факторов [1, 27]. Проведенный анализ литературы показал, что в сложной многоуровневой системе клеточной регуляции процессов адаптации к воздействию гипоксии и ишемии самое активное участие принимает митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал. Этот регуляторный митохондриальный фактор тесно функционально взаимосвязан с другими сигнальными путями регуляции ключевых функций клетки, таких как рост, выживаемость, апоптоз, и участвует в реализации компенсаторно-адаптационных реакций клетки на гипоксию. Современный уровень знаний патофизиологических и патобиохимических процессов, индуцируемых гипоксией непосредственно в клетке и её органеллах, позволяет проводить патогенетическую коррекцию метаболических и функциональных изменений на уровне клеточных структур, предупреждая развитие органных и системных нарушений и, как следствие, развитие многих заболеваний [15, 23,24].

Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал можно рассматривать в качестве специфической мишени для фармакологического воздействия. Его активация является одним из начальных этапов в процессе адаптации клетки и всего организма к гипоксии [37, 43]. Обнаружен ряд модуляторов канала, влияющих на его активность. В связи с этим существует перспектива использования фармакологических модуляторов митохондриального калиевого канала для повышения адаптации организма к гипоксическому состоянию, что особенно актуально при ишемических заболеваниях. Такой подход открывает новое направление поиска эффективных лекарственных средств направленного регулирования процессов срочной и долговременной адаптации организма к гипоксии и ишемии [20, 50]. Однако следует учитывать, что лекарственные вещества, используемые в качестве антигипоксантов, в том числе фармакологические модуляторы митохондриального калиевого канала, в зависимости от дозы и схемы применения могут по-разному влиять на активность митохондриального регуляторного фактора [10, 19]. При определенных условиях их применение дает эффект фармакологического прекондиционирования и повышает резистентность организма к последующему гипоксическому воздействию.

Литература

1. Беленичев И.Ф., Черний В.И., Колесник Ю.М. и др. Рациональная нейропротекция. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. – 262 с.
2. Горбачева О.С., Венедиктова Н.И., Миронова Г.Д. Изучение кинетики и регуляции цикла калия // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 26-27.
3. Даниленко Л. М., Покровский М. В., Новиков О. О. и др. Триггерный механизм противоишемического действия эритропоэтина и резвератрола // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. – 2012. – №10, Вып.18/2. – С. 138-142.
4. Дикманов В.В., Новиков В.Е., Марышева В.В., Шабанов П.Д. Антигипоксические свойства производных тиазолоиндола // Обзоры по клин. фармакологии и лек. терапии. – 2011. – Т.9, №3. – С. 60-64.
5. Зарубина И.В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции // Обзоры по клин. фармакологии и лек. терапии. – 2011. – Т.9, №3. – С. 31-48.
6. Зоров Д.Б., Исаев Н.К., Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н. Перспективы митохондриальной медицины // Биохимия. – 2013. – Т.78, №9. – С. 1251-1264.
7. Качаева Е.В. Митохондриальный АТФ-чувствительный калиевый канал и его роль в адаптации организма к гипоксии: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Пущино, 2007. – 21с.
8. Колесник И.М., Покровский М.В., Гудырев О.С. и др. Дистантное и фармакологическое прекондиционирование – новые возможности стимуляции неоваскулогенеза // Кубанский науч. мед. вестник. – 2010. – № 6. – С. 56-58.
9. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клин. Фармакол. и лек. терапии. – 2012. – Т.10, №3. – С. 3-12.
10. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Марышева В.В. Антигипоксическая активность соединения ВМ-606 в разные периоды прекондиционирования // Вестник СГМА. – 2013. – Т.12, №4. – С. 35-38.
11. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 2011. – №1. – С. 3-19.

12. Маркова Е.О., Новиков В.Е., Парфенов Э.А., Пожилова Е.В. Комплексное соединение аскорбиновой кислоты с антигипоксантами и антиоксидантными свойствами // Вестник СГМА. – 2013. – Т.12, №1. – С. 27-32.
13. Миронова Г.Д. Использование модуляторов ионных каналов как возможный путь лечения сердечно-сосудистых заболеваний, окислительного стресса и нейродегенеративных нарушений // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 47.
14. Миронова Г.Д., Шигаева М.И., Гриценко Е.Н. и др. Особенности работы митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала у животных с разной толерантностью к гипоксии до и после курсовой гипоксической тренировки // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2011. – Т.151, №1. – С. 30-36.
15. Новиков В.Е., Илюхин С.А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2013. – Т.76, №4. – С. 32-35.
16. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперимента // Обзоры по клин. Фармакол. и лек. терапии. – 2012. – Т.10, №4. – С. 63-66.
17. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Влияние гипоксена на морфо-функциональное состояние печени при экзогенной интоксикации // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2009. – Т.72, № 5. – С. 43-45.
18. Новиков В.Е., Крюкова Н.О., Новиков А.С. Гастропротекторные свойства мексидола и гипоксена // Эксперим. и клиническая фармакология. – 2010. – Т.73, № 5. – С. 15-18.
19. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Влияние амтизола на резистентность организма к острой гипоксии в поздний период прекодиционирования // Науч. ведомости Белгородского гос. университета. Медицина. Фармация. – 2012. – №22 (141), Вып.20. – С. 127-129.
20. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2013. – Т.76, №5. – С. 37-47.
21. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор как мишень фармакологического воздействия // Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии. – 2013. – Т.11, №2. – С. 8-16.
22. Новиков В.Е., Маркова Е.О., Дьяков М.Ю., Парфенов Э.А. Антигипоксическая активность комплексных соединений на основе аскорбиновой кислоты // Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии. – 2011. – Т.9, №2. – С. 35-41.
23. Новиков В.Е., Маркова Е.О., Парфенов Э.А. К механизму антигипоксического действия нового комплексного соединения аскорбиновой кислоты // Рос. мед.-биол. вест. им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – №2. – С. 59-65.
24. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестник СГМА. – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66.
25. Родионова О.М. Сравнительная характеристика кардиотропных эффектов уридина и уридиновых нуклеотидов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2007. – 23 с.
26. Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Константинов Ю.М. и др. Механизмы участия митохондрий в развитии патологических процессов, сопровождающихся ишемией и реперфузией // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – Т.51, №5. – С. 332-336.
27. Шабанов П. Д., Зарубина И. В., Новиков В. Е., Цыган В. Н. Метаболические корректоры гипоксии. – СПб: Информ-Навигатор, 2010. – 916 с.
28. Bajgar R., Seetharaman S., Kowaltowski A.J., Garlid K.D., Paucek P. Identification and properties of a novel intracellular (mitochondrial) ATP-sensitive potassium channel in brain // J. Biol. Chem. – 2001. – V.276. – P. 33369-33374.
29. Bednarczyk P., Dolovy K., Szewczyk A. Matrix Mg²⁺ regulates mitochondrial ATP-dependent potassium channel from heart // FEBS. – 2005. – V.579. – P. 1625-1632.
30. Bouchier-Hayes L., Lartigue L., Newmeyer D. D. Mitochondria: pharmacological manipulation of cell death // The Journal of Clinical Investigation. – 2005. – V.115, N10. – P. 2640-2647.
31. Dahlem Y., Horn T., Butinas L., Gonoï T., Wolf T., Siemen D. The human mitochondrial KATP channel is modulated by calcium and nitric oxide: a patch-clamp approach // Biochem. Biophys. Acta. – 2004. – V.1656. – P. 46-56.
32. D'Hahan N., Moreau C., Prost A., Jacquet H., Alekseev A., Terzic A., Vivaudou M. Pharmacological plasticity of cardiac ATP-sensitive potassium channels toward diazoxide revealed by ADP // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1999. – V.96. – P. 11962-11967.
33. Ferranti R., Da Silva M., Kowaltowski A. Mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channel opening decreases reactive oxygen species generation // FEBS Lett. – 2003. – V.536, N1-3. – P. 51-55.
34. Fikret E., Guido M., Gassanov N. et al. Testosterone induces cytoprotection by activating ATP-sensitive K⁺ channel in the cardiac mitochondrial inner membrane // Circulation. – 2004. – V.110, N19. – P. 3100-3107.
35. Garlid K.D., Paucek P. The mitochondrial potassium cycle // IUBMB Life. – 2001. – V.52. – P. 153-158.

36. Grigoriev S., Skarga Y.Y., Mironova G.D., Marinov B.S. Regulation of mitochondrial K_{ATP} channel by redox agents // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1999. – V.1410, N1. – P. 91-96.
37. Grover G., Garlid K. ATP-sensitive potassium channels: a review of their cardioprotective pharmacology // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2000. – V.32. – P. 677-695.
38. Inoue I., Nagase H., Kishi K., Higuti T. ATP-sensitive K^+ channel in the mitochondrial inner membrane // *Nature.* – 1991. – V.352. – P. 244-247.
39. Krenz M., Oldenburg O., Wimpee H. et al. Opening of ATP-sensitive potassium channels causes generation of free radicals in vascular smooth muscle cells // *Basic Res. Cardiol.* – 2002. – V.97. – P. 365-373.
40. Lukyanova L.D., Sukoyan G.V., Kirova Y.I. Role of proinflammatory factors, nitric oxide, and some parameters of lipid metabolism in the development of immediate adaptation to hypoxia and HIF-1 α accumulation // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2013. – V.154, N5. – P. 597-601.
41. Mironova G.D., Skarga Yu.Yu., Grigoriev S.M., Negoda A.E., Kolomytkin O.V., Marinov B.S. Reconstitution of the mitochondrial ATP-dependent potassium channel into bilayer lipid membrane // *J. Bioenerg. Biomembr.* – 1999 – V.31, N2. – P. 157-161.
42. Mironova G., Negoda A., Marinov B., Paucek P., Costa A., Grigoriev S., Skarga Yu., Garlid K. Functional distinctions between the mitochondrial ATP-dependent K^+ channel (mito K_{ATP}) and its inward rectifier subunit (mitoKIR) // *JBC.* – 2004. – V.279, N31. – P. 32562-32568.
43. O'Rourke B. Evidence for mitochondrial K^+ channels and their role in cardioprotection // *Circ. Res.* – 2004. – V.94. – P. 420-432.
44. Qingdong K., Costa M. Hypoxia-Inducible Factor -1 // *Molec. pharmacol.* – 2006. – V.70, N5. – P. 1469-1480.
45. Sato T, Sasaki N, O'Rourke B, Marbán E. Nicorandil, a potent cardioprotective agent, acts by opening mitochondrial ATP-dependent potassium channel // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – V.35. – P. 514-518.
46. Schild L.R.T., Reiser M., Horn T.F., Wolf G. et al. Nitric oxide produced in rat liver mitochondria causes oxidative stress and impairment of respiration after transient hypoxia // *FASEB J.* – 2003. – V.17. – P. 2194-2201.
47. Tsai C., Su S., Chou T., Lee T. Differential effects of sarcolemmal and mitochondrial K_{ATP} channels activated by 17 β -estradiol on reperfusion arrhythmias and infarct sizes in canine hearts // *J. Pharmacol. Exper. Therap.* – 2002. – V.301. – P. 234-240.
48. Tucker S.J., Gribble F.M., Zhao C., Trapp S. and Ashcroft F.M. Truncation of Kir6.2 produces ATP-sensitive K^+ channels in the absence of the sulphonylurea receptor // *Nature.* – 1997. – V.387. - P. 179-183.
49. Zhang D., Chen Y., Campbell W., Zou A., Gross G., Li P. Characteristics and superoxide-induced activation of reconstituted myocardial mitochondrial ATP-sensitive potassium channel // *Circ. Res.* – 2001. – V.89. – P. 1177-1173.
50. Zhang Z., Yan J., Chang Y. et al. Hypoxia Inducible Factor-1 as a target for neurodegenerative diseases // *Current Medicinal Chem.* – 2011. – V.18, N28. – P. 4335-4343.

Информация об авторах

Новиков Василий Егорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии. ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

Левченкова Ольга Сергеевна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры фармакологии. ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: os.levchenkova@gmail.com

Пожилова Елена Васильевна – ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

КЛИНИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 612.015.32:616.379-008.64

К ВОПРОСУ ОБ УРОВНЕ ГЛЮКОЗЫ КРОВИ НАТОЩАК КАК О КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА – НАРУШЕННОЙ ГЛИКЕМИИ НАТОЩАК И САХАРНОГО ДИАБЕТА© Переверзев В.А.¹, Вэлком М.О.², Масторакис Н.Е.³, Переверзева Е.В.¹¹Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр-т Дзержинского, 83²World Scientific and Engineering Academy and Society, Ioannou Theologou 17-23, 15773 Zografou, Athens, Greece³Department of Industrial Engineering, Technical University of Sofia, 8, Kl. Ohridski Blvd. 1000 Sofia, Bulgaria; World Scientific and Engineering Academy and Society, Ioannou Theologou 17-23, 15773 Zografou, Athens, Greece

Резюме: Цель исследования – доказательство необходимости учёта функционального состояния человека при определении уровня глюкозы в капиллярной крови натощак (в условиях относительного функционального покоя (после ночного отдыха) и натощак во время активной умственной деятельности) при диагностике нарушений углеводного обмена для избегания гипердиагностики состояний «нарушенная гликемия натощак» и «сахарный диабет».

Исследование выполнено при участии 27 мужчин в возрасте 20-29 лет. Определение содержания глюкозы в цельной капиллярной крови у каждого испытуемого проводили 7 раз. Первые 4 измерения гликемии проводились у испытуемых натощак – через 10-16 ч после еды. При первом (исходном) измерении гликемии добровольцы находились в состоянии функционального покоя после ночного отдыха. В динамике умственной работы (натощак) проводились три измерения гликемии, а именно, через 2, 4 и 6 ч от её начала. Через 30 мин. после 4^{го} измерения гликемии проводили глюкозотолерантный тест. Во время его проведения три раза измеряли уровень гликемии, а именно, через 30, 60 и 120 мин. после перорального приёма водного (200 мл воды) раствора глюкозы (в количестве 75 г каждым испытуемым). Измерение проводилось с помощью системы контроля уровня глюкозы в 1-3 мкл крови «Rightest GM100» (фирмы «Bionime», Швейцария) с точностью до 0,1 мМ/л. Время, затраченное каждым испытуемым на участие в исследовании, составляло 9 ч. Анализ полученных результатов показал, что число случаев обнаружения критериев «нарушенная гликемия натощак» или даже «сахарный диабет» существенно зависит от функционального состояния людей. В случае относительного функционального покоя критерий «нарушенная гликемия натощак» выявлялся у 1 испытуемого из 27 (или в 3,7%). Во время умственной работы в 13 пробах крови из 80 взятых образцов – в 16,3±4,2% случаев ($t=3,881$, $p<0,001$) содержание глюкозы превышало верхнюю границу нормогликемии и соответствовало критерию «нарушенная гликемия натощак» (9 проб) или «сахарного диабета» (4 пробы). Во время умственной работы натощак эти критерии были выявлены у 10 испытуемых – в 37,0±9,5% случаев ($t=3,895$, $p<0,001$). При этом в 4-х случаях гипергликемия во время умственной работы натощак достигала уровня 110 мг/дл, что соответствует критерию «сахарного диабета» по классификации ВОЗ. Однако проведение испытуемым глюкозотолерантного теста не выявило у них не только сахарного диабета, но и нарушения толерантности к глюкозе. Это свидетельствует о том, что при определении гликемии натощак важно стандартизовать и другие условия для исключения гипергликемического влияния, например, умственной деятельности натощак.

Полученные факты свидетельствуют о необходимости учета функционального состояния человека при оценке содержания глюкозы в цельной капиллярной крови натощак.

Ключевые слова: глюкоза, гликемия, сахарный диабет, функциональное состояние

FASTING BLOOD GLUCOSE AS A CRITERION FOR DIAGNOSIS OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDER – IMPAIRED FASTING GLUCOSE AND DIABETES

Pereverzev V.A.¹, Welcome M.O.², Mastorakis N.E.^{2,3}, Pereverzeva E.V.¹¹Belarusian State Medical University, Republic of Belarus, 220116, Minsk, Dzerzhinsky Av., 83²World Scientific and Engineering Academy and Society, Greece, 15773, Zografou, Athens, Ioannou Theologou, 17-23³Department of Industrial Engineering, Technical University of Sofia, Bulgaria, 1000, Sofia, Kl. Ohridski Blvd., 8

Summary: The aim of the study was to investigate the need to consider human functional state when determining the level of glucose in capillary blood glucose (in relative functional rest, after the night rest on fasting and during active mental activity) in the diagnosis of carbohydrate metabolism disorders to avoid overdiagnosis of "impaired fasting glucose" and "diabetes."

The study was conducted with the participation of 27 males aged 20-29 years. Determination of glucose in capillary whole blood was carried out 7 times in each participant. The first four measurements of blood glucose were conducted in the participants on an empty stomach approximately 10-16 hours after meals. On the first (initial) measurement of glycemia, volunteers were in a state of functional rest after the night rest. In the dynamics of mental work, fasting blood glucose measurements were conducted three times, after 2, 4, and 6 hours from the beginning of the study. After 30 min. following the 4th glycemic measurement, glucose tolerance test (GTT) was conducted. During GTT, blood glucose level was measured three times, precisely after 30, 60 and 120 min. following oral intake of water (200 mL) and glucose solution (in an amount of 75 g) for each participant. The measurement was carried out using a glucose monitoring system "Rightest GM100" (company "Bionime", Switzerland) with an accuracy of up to 0.1 mmol/L. Blood in quantity of 1-3 ml was taken from each participant for analysis. The time spent on each participant in the study was 9 hours. Analysis of the results showed that the number of identified "impaired fasting glucose" or even "diabetes" essentially depends on the functional state of the participants. In the case of relative functional rest, "impaired fasting glucose" was detected in 1 out of the 27 participants (or 3.7%). During mental work in 13 blood samples out of 80 samples taken – 16.3±4.2% of cases ($t=3.881$, $p<0.001$) glucose level exceeded the upper limit of normoglycemia and corresponded to the criterion of "impaired fasting glucose" (9 samples) or "diabetes" (4 samples). During mental – 37.0±9.5% ($t=3.895$, $p<0.001$). In 4 cases during mental work on fasting, hyperglycemia reached the level of 110 mg/dL, which corresponds to the criterion of "diabetes" according to the classification of the World Health Organization. However, the glucose tolerance test did not reveal diabetes or impaired glucose tolerance. This indicates that when determining the fasting plasma glucose, it is important to standardize conditions to avoid the influence of hyperglycemic effects, such as mental activity on fasting.

The obtained evidences suggest the need to consider human functional state when assessing glucose content of capillary blood glucose.

Key words: glucose, glycemia, diabetes, functional state

Введение

Нарушения углеводного обмена и сахарный диабет (СД), как их наиболее известный представитель, на сегодняшний день являются самыми распространёнными метаболическими заболеваниями, которыми страдают люди [5, 7]. Прогнозы позволяют предполагать, что число больных СД в мире со 150 млн. человек в 2008 г. к 2025 г. удвоится и составит не менее 300 млн. жителей Земли [7]. Резкое увеличение распространённости СД, особенно 2-го типа, во всех возрастных группах населения, включая детей и подростков [2, 7], явилось основой для пересмотра и ужесточения диагностических критериев этого заболевания. Основной диагностический критерий (концентрация глюкозы крови натощак) был снижен со 140 мг/дл (7,8 ммоль/л) до 126 мг/дл (7,0 ммоль/л) в плазме крови и до 110 мг/дл (6,1 ммоль/л) в цельной крови, а также введён новый прогностический признак «нарушенная гликемия натощак», как ступень между нормальным метаболизмом глюкозы и СД [1, 2, 4, 5, 7]. Таким образом, современные критерии диагностики нормогликемии натощак составляют для цельной капиллярной крови менее 100 мг/дл (<5,6 ммоль/л); нарушенная гликемия натощак (через 8 и более ч после приёма пищи) – 100-109 мг/дл; СД – 110 и более мг глюкозы в 100 мл крови (табл. 1). При этом диагноз СД должен быть подтверждён путём повторного измерения гликемии натощак, а также результатами глюкозотолерантного теста (уровнем гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой в количестве 75 грамм).

Однако до сих пор важной проблемой интерпретации результатов диагностических тестов при СД остаётся воспроизводимость концентрации глюкозы из-за внутрииндивидуальных вариаций

гликемии натощак у одного и того же человека [7] и влияния факторов, способствующих повышению гликемии и не связанных с приёмом углеводов [8, 9, 12, 13]. Такие факторы как стресс или умственная деятельность через активацию симпатического отдела автономной нервной системы, стимуляцию секреции контринсулярных гормонов и соответственно процессов глюконеогенеза и гликогенолиза могут способствовать повышению уровня гликемии натощак [14, 15]. Учёт этих факторов в диагностике нарушений углеводного обмена достаточно важен в связи со значительной распространённостью операторских (умственных) видов трудовой деятельности человека и необходимостью её совершения в ночное время (тогда взятие крови даже в утренние часы может происходить на фоне активного функционального состояния человека) [10, 11, 14, 15]. Актуальность такого подхода обусловлена, в том числе, и снижением рекомендуемого уровня гликемии натощак в цельной крови до 110 мг/дл при диагностике СД (табл. 1). По данным Е.А. Залуцкой и Т.В. Мохорт (2001) из 35 пациентов с верифицированным СД 2-о типа по уровню базальной гликемии натощак (дважды) глюкозотолерантный тест у 10 человек не подтвердил этот диагноз. Результат теста у этих 10 человек (в 28,6% случаев) соответствовал нормогликемии [4]. На основании этих фактов можно обоснованно предполагать, что при заборе крови для определения содержания глюкозы в ней у части пациентов имеет место активация процессов гликолиза и/или глюконеогенеза. Вероятно, для исключения этого явления необходимо более детально стандартизировать условия забора крови, не только натощак (через 8 и более часов после приёма пищи), но и минимизировать влияние физиологических факторов, повышающих уровень гликемии (в частности, активную умственную деятельность).

Таблица 1. Критерии оценки концентрации глюкозы в плазме или в цельной крови по ВОЗ (1999)

Исследование	Концентрация глюкозы, мг/дл (ммоль/л):			
	цельная кровь		Плазма	
	Венозная	капиллярная	венозная	капиллярная
Сахарный диабет				
Натощак	≥110 (≥6,1)	≥110 (≥6,1)	≥126 (≥7,0)	≥126 (≥7,0)
Через 2 ч ПНГ	≥180 (≥10,0)	≥200 (≥11,1)	≥200 (≥11,1)	≥220 (≥12,2)
Нарушенная толерантность к глюкозе				
Натощак	<110 (<6,1)	<110 (<6,1)	<126 (<7,0)	<126 (<7,0)
Через 2 ч ПНГ	≥120 (≥6,7) и <180 (<10,0)	≥140 (≥7,8) и <200 (<11,1)	≥140 (≥7,8) и <200 (<11,1)	≥160 (≥8,9) и <220 (<12,2)
Нарушенная гликемия натощак (гипергликемия)				
Натощак	≥100 (≥5,6) и <110 (<6,1)	≥100 (≥5,6) и <110 (<6,1)	≥110 (≥6,1) и <126 (<7,0)	≥110 (≥6,1) и <126 (<7,0)
Через 2 ч ПНГ	<120 (<6,7)	<140 (<7,8)	<140 (<7,8)	<160 (<8,9)
Норма				
Натощак	>60 (>3,3) и <100 (<5,6)	>60 (>3,3) и <100 (<5,6)	>72 (>4,0) и <110 (<6,1)	>72 (>4,0) и <110 (<6,1)
Через 2 ч ПНГ	<120 (<6,7)	<140 (<7,8)	<140 (<7,8)	<160 (<8,9)

Примечание: ПНГ – после нагрузки глюкозой (75 г перорально в виде водного раствора)

Цель исследования – доказать необходимость учёта функционального состояния человека при определении уровня глюкозы в капиллярной крови натощак (в условиях относительного функционального покоя (после ночного отдыха) и натощак во время активной умственной деятельности) при диагностике нарушений углеводного обмена для избегания гипердиагностики состояний «нарушенная гликемия натощак» и «сахарный диабет».

Методика

Исследование выполнено при добровольном участии 27 мужчин в возрасте от 20 до 29 лет. Все испытуемые дали информированное письменное добровольное согласие на участие в научных исследованиях дважды (за 1-2 недели до проведения исследования и в день его проведения).

Исследования начинались в 8⁰⁰/9⁰⁰ и завершались в 17⁰⁰/18⁰⁰. В каждом исследовании принимали участие от 2 до 5 испытуемых. Определение содержания глюкозы в капиллярной крови у каждого испытуемого проводили 7 раз. Первые четыре измерения гликемии проводились у испытуемых натощак – через 10-16 ч после еды, когда основными источниками поступления глюкозы в кровь являются глюконеогенез и гликогенолиз в печени. При первом (исходном) измерении гликемии, проводившемся в 8.00 или в 9.00 утра, добровольцы находились в состоянии функционального

покоя после ночного отдыха. В динамике умственной работы (натошак) проводились три измерения гликемии, а именно, через 2 (2^е измерение), 4 (3^е) и 6 ч (4^е) её выполнения. Через 30 мин. после 4^о измерения гликемии проводили глюкозотолерантный тест. Во время его проведения три раза измеряли уровень гликемии, а именно, через 30 (5^е измерение), 60 (6^е измерение) и 120 (7^е измерение) мин. после перорального приёма водного (200 мл воды) раствора глюкозы (в количестве 75 г каждым испытуемым). Измерение проводилось с помощью системы контроля уровня глюкозы в 1-3 мкл крови «Rightest GM100» (фирмы «Bionime», Швейцария) с точностью до 0,1 мМ/л. Время, затраченное испытуемым на участие в исследовании, составляло 9 ч.

Умственная нагрузка у всех испытуемых была полностью идентичной и включала 2 вида работы – выполнение стандартных тестов определения показателей умственной работоспособности и когнитивных функций (памяти, мышления и внимания), а также умственная работа по заполнению анкет и анализу учебных текстов. Средняя скорость переработки информации у испытуемых была 2,65 знака/с, что составляло 37,2% от максимальной средней скорости просмотра знаков в тесте «Корректурная проба» на внимание (7,12 буквы/с).

Статистическая обработка результатов скрининга производилась при помощи компьютерной программы SPSS (Statistical Package for the Social Science), версия 16, с использованием параметрических и непараметрических критериев Стьюдента и Вилкоксона-Манна-Уитни, Пирсона и Спирмана [3, 6].

Результаты исследования

У 26 испытуемых в состоянии относительного функционального покоя натошак после ночного отдыха содержание глюкозы в капиллярной крови находилось в пределах от 63 мг/дл (3,5 ммоль/л) до 99 мг/дл (5,5 ммоль/л), т.е. в пределах нормогликемии – <100 мг/дл (табл. 1). У 1 испытуемого уровень гликемии превысил порог нормогликемии натошак и составил 103 мг/дл (5,7 ммоль/л), что соответствует критерию «нарушенная гликемия натошак» (табл. 1).

Умственная работа молодых людей натошак, что часто имеет место среди молодёжи, сопровождалась первые 2 ч деятельности у 89% испытуемых (24 человек) нарастанием гликемии и среднего содержания глюкозы (табл. 2). В результате уже у 4 испытуемых содержание глюкозы в крови превысило нижнюю границу критерия нарушения гликемии натошак на 1-8 мг. Таким образом, в условиях 2-х часовой умственной работы натошак выявление положительного критерия «нарушенная гликемия натошак» составило уже не 3,7% случаев, а – 14,8% (t=2,176; df=27; p<0,05) ко всей группе обследованных в 27 человек.

Таблица 2. Содержание глюкозы в цельной капиллярной крови натошак и её динамика в условиях длительной умственной работы (УР) натошак и через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы (ПНГ) и отдыха

Среднее содержание глюкозы в цельной капиллярной крови (M±m), мг/дл				
Исходно, n=27	через 2 ч УР, n=27	через 4 ч УР, n=27	через 6 ч УР, n=26	через 2 ч ПНГ, n=26
80,1±2,2	87,3±1,8*	86,2±2,2	81,7±3,8	93,2±2,0*
К исходному	P<0,02; t=2,548; df=26	P>0,05; t=2,000; df=25	P>0,05; t=0,372; df=25	P<0,01; t=4,396; df=25

Через 4 и 6 ч умственной работы динамика уровня гликемии показала её существенное снижение у одной половины студентов (13 человек) и существенного нарастания в другой группе из 8 человек. У 5 испытуемых динамика гликемии была менее выраженной, и 1 мужчина отказался от продолжения исследования и выбыл из эксперимента после 3-го взятия крови. В связи с этим среднее содержание глюкозы в цельной капиллярной крови по всей группе испытуемых через 6 ч умственной работы не отличалось от исходной величины (табл. 2). Однако, сразу у 6 (из 8) испытуемых (23,1±8,3% случаев, t=2,783, p<0,01 к 26 молодым людям, продолжившим исследование) содержание глюкозы в крови составляло 101-110 мг/дл, что превышает нижнюю границу критерия «нарушенная гликемия натошак» на 1-10 мг. У 4-х испытуемых (15,4±7,1% случаев, t=2,169, p<0,05) содержание глюкозы составило 110 мг/дл, что соответствует для цельной капиллярной крови, взятой у человека натошак, критерию СД (табл. 1).

Обсуждение результатов исследования

Анализ полученных результатов показал, что число случаев обнаружения критериев «нарушенная гликемия натощак» или даже СД существенно зависит от функционального состояния людей. В случае относительного функционального покоя критерий «нарушенная гликемия натощак» выявлялся у 1 испытуемого из 27 (одно из 27 определений содержания глюкозы или 3,7%). Во время умственной работы в 13 пробах крови из 80 взятых образцов содержание глюкозы превышало верхнюю границу нормогликемии и соответствовало критерию «нарушенная гликемия натощак» (9 проб) или СД (4 пробы). Таким образом уже в $16,3 \pm 4,2\%$ ($t=3,881$, $p<0,001$) случаев были обнаружены диагностически значимые критерии. Во время умственной работы натощак эти критерии были выявлены у 10 испытуемых. Таким образом, в $37,0 \pm 9,5\%$ ($t=3,895$, $p<0,001$) случаев у пациентов может иметь место обнаружение повышенного показателя глюкозы крови, свидетельствующего о гипергликемии и возможном риске СД. В 4-х случаях гипергликемия во время умственной работы натощак достигала уровня 110 мг/дл, что соответствует критерию СД по классификации ВОЗ (табл. 1). Однако проведение испытуемым глюкозотолерантного теста не выявило через 2 ч после приёма 75 г глюкозы высокого (более 200 мг/дл) или повышенного (140-199 мг/дл) уровня гликемии, соответствующих критериям СД или «повышенная толерантность к глюкозе» (табл. 1). Содержание глюкозы в крови испытуемых через 2 ч после её приёма колебалось в пределах от 74 до 115 мг/дл, составив в среднем 93,2 мг/дл (табл. 2). Таким образом, проведенный тест исключил у всех испытуемых не только СД, но и нарушение толерантности к глюкозе. В тоже время у лиц более старшего возраста (35-84 лет) с верифицированным критерием СД по уровню гликемии натощак он подтверждается глюкозотолерантным тестом в 71,4% случаев. В 28,6% случаев у лиц старшего возраста результаты глюкозотолерантного теста также не подтверждают диагноз СД у лиц с верифицированным диагнозом СД 2-го типа по данным гликемии натощак [4]. Это свидетельствует о том, что при определении гликемии натощак важно стандартизовать и другие условия для исключения гипергликемического влияния, например, умственной деятельности натощак.

Полученные факты свидетельствуют о необходимости учета функционального состояния человека при оценке содержания глюкозы в цельной капиллярной крови натощак. Это особенно актуально в связи с распространённостью операторской трудовой деятельности (в том числе и в ночное время). Возможно, следует рассмотреть вопрос о большей стандартизации условий при заборе крови (не только натощак, но и в условиях умственного и эмоционального покоя) или же о поднятии верхней границы нормального содержания глюкозы в цельной капиллярной крови натощак.

Ограничения настоящего исследования: исследование проведено на испытуемых одного пола, и полученные данные требуют подтверждения на представителях женского пола. Представляет большой практический интерес суточный мониторинг гликемии, в том числе изучение динамики глюкозы у работающего натощак человека и в период его отдыха. Требуется установления длительности периода гипергликемии после завершения умственной деятельности.

Заключение

Таким образом, признаки повышенного содержания глюкозы в цельной капиллярной крови натощак могут выявляться у здорового человека с частотой от 3,7% случаев (в условиях относительного функционального покоя) до 37,0% (во время умственной деятельности у здоровых людей через 10-16 ч после приёма пищи). Данный факт необходимо учитывать для исключения гипердиагностики таких состояний как: «повышенная гликемия натощак» или СД, что может быть обеспечено дополнительной стандартизацией условий при заборе крови.

Литература

1. Бондарь Т.П., Козинец Г.И. Лабораторно-клиническая диагностика сахарного диабета и его осложнений. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 88 с.
2. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 160 с.
3. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика: учеб. пособие. 2-е изд. – СПб: Фолиант, 2006. – 432 с.
4. Залуцкая Е.А., Мохорт Т.В. Сравнительный анализ лабораторных критериев диагностики сахарного диабета 2-го типа // Здоровоохранение. – 2001. – №5. – С. 45-48.

5. Окорочков А.Н., Фурсова Л.А. Сахарный диабет типа 2: диагностика и лечение. Сердечно-сосудистые осложнения: лечение и профилактика. Диабетическая нейропатия. Эректильная дисфункция. – Витебск: Изд-во ВГМУ, 2009. – 184 с.
6. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. 2-е изд., перераб. и доп. / Пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – М., 2010. – С. 41-136.
7. Полонски К.С., Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Ларсен П.Р. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена / Пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. – 448 с.
8. Dahle C.L., Jacobs B.S., Raz N. Aging, Vascular Risk and Cognition: Blood Glucose, Pulse Pressure, and Cognitive Performance in Healthy Adults // Psychol. Aging. – 2009. – V.24, N1. – P. 154-162.
9. Frederick R. Walkera, Julie Owensb, Sinan Alic, Deborah M. Hodgsona. Individual differences in glucose homeostasis: Do our early life interactions with bacteria matter? // Brain, Behavior, and Immunity. – 2006. – V.20, Iss.4. – P. 401-409.
10. Matthews G. An Overview of Operator Fatigue. The Handbook of Operator Fatigue / Editors: P.A. Desmond, C. Neubauer, P.A. Hancock. – Ashgate Publishing Company: Ohio, USA, 2012. – 507 p.
11. Sykes R. Physical or mental? A perspective on chronic fatigue syndrome // APT. – 2002. – V. 8. – P. 351-358.
12. Talukder M.S.H., Khan A.K.A., Ali S.M.K. et al. Consistency of Fasting Blood Glucose & Oral Glucose Tolerance Test: A hospital based study in Bangladesh // J. of Diabetology. – 2010. – V.1, N4. – P. 1-7.
13. Tracy J. Horton, James O. Hill. Prolonged fasting significantly changes nutrient oxidation and glucose tolerance after a normal mixed meal // Journal of Applied Physiology. – 2001. – V.90, N1. – P. 155-163.
14. Welcome M.O., Pereverzev V.A. Glycemic Allostasis during Mental Activities on Fasting in Non-alcohol Users and Alcohol Users with Different Durations of Abstinence // Ann. of Medical and Health Sci. Res. – 2014. – V.4, Special Iss.3. – P. 199-207.
15. Welcome M.O., Pereverzeva E.V., Pereverzev V.A. Comparative analyses of the extent of glucose homeostasis control and mental activities of alcohol users and non-alcohol users // Port. Harcourt Med. Journal. – 2010. – V.4, N2. – P. 109-121.

Информация об авторах

Переверзев Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: PereverzevVA@bsmu.by

Переверзева Елена Вячеславовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: PereverzevVA@bsmu.by

ОБЗОРЫ

УДК 616.988.5-001.18-097-084-085.37:615.37:615.771.7

НОВЫЙ ИММУНОМОДУЛЯТОР И АДАПТОГЕН ТРЕКРЕЗАН КАК СРЕДСТВО ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРОСТУДНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© Шабанов П.Д.^{1,2}, Мокренко Е.В.¹

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. ак. Лебедева, 6

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. ак. Павлова, 12

Резюме: В работе исследованы фармакологические свойства нового отечественного препарата трекрезана, химически представляющего оксиэтиламмония метилфеноксиацетат. Показано, что трекрезан малотоксичен, обладает адаптогенной, иммуностимулирующей, энергостабилизирующей (антиастенической), репаративной, противовоспалительной, антиоксидантной и антитоксической активностью. Приведены данные по интерферогенным свойствам трекрезана. В первые часы после внутрибрюшинного введения трекрезана вырабатывается интерферон α -типа, который в дальнейшем через сутки замещается γ -интерфероном. Экспериментально доказано, что трекрезан усиливает действие других иммуномодуляторов, что особенно ярко проявляется при воспалительных процессах. Подробно рассмотрены молекулярные механизмы действия трекрезана.

Ключевые слова: трекрезан, фармакологические свойства, механизм действия, иммуномодуляция, воспаление, интерфероногенез

NEW IMMUNE MODULATOR AND ADAPTOGENIC TREKREZAN AS A DRUG FOR PREVENTION AND TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES

Shabanov P.D.^{1,2}, Mokrenko E.V.¹

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russia, 190044, St. Petersburg, Ac. Lebedev St., 6

²Institute of Experimental Medicine NWB RAMS, Russia, 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12

Summary: Pharmacological properties of a new Russian drug trekrezan chemically oxyethylammonium methylphenoxyacetate are described in the paper. Trekrezan was shown to possess adaptogenic, immune stimulating, energy stabilizing (antiasthenic), reparative, anti-inflammatory, antioxidant and antitoxic activity. It should be qualified as a slightly toxic drug. The new data on interferonogenic properties of trekrezan are represented too. Within first hours following intraperitoneal administration of trekrezan α -interferon is produced preferably, than in 24 hours γ -interferon begins to produce. Trekrezan was shown in experimental conditions to strengthen the action of other immune modulators especially in inflammatory processes. The molecular mechanisms of trekrezan mechanism of action are observed in detail.

Key words: trekrezan, pharmacological properties, mechanism of action, immune modulation, inflammation, interferonogenesis

Введение

В настоящее время фармакология располагает достаточно большим арсеналом иммуномодулирующих средств, применяемых при различных видах патологии [6, 7, 13, 17]. К ним относятся препараты микробного происхождения (продигиозан, рибомунил, пирогенал, вакцина БЦЖ), пептидные иммуномодуляторы (тималин, тимоген, тимотропин, тимостимулин, т-активин, интерфероны), синтетические средства (левамизол, нестероидные анаболизанты, дибазол, трекрезан, полиоксидоний), препараты растительного происхождения (настойка эхиноцеи, иммунал, сироп корня солодки, сплат, настойки женьшеня, элеутерококка, золотого корня). Несмотря на востребованность препаратов микробного, животного и растительного происхождения, многие специалисты отдают предпочтение иммуномодуляторам относительно

простого строения, полученным на основе химического синтеза. Среди новых средств этой направленности можно выделить метапрот, полиоксидоний, трекрезан [7-9, 14].

Новый отечественный препарат трекрезан – оксиэтиламмония метилфеноксиацетат – представляет собой высокоэффективное фармакологическое средство с адаптогенным и иммуностимулирующим действием. Препарат создан в Иркутском институте органической химии СО РАН, прошел доклинические и клинические испытания как адаптогенное средство и разрешен Фармакологическим комитетом МЗ РФ к широкому применению [8, 12, 16]. В настоящее время выпускается ООО «Фарматрикс» (Москва).

Фармакология трекрезана. Трекрезан относится к малотоксичным соединениям (IV класс токсичности) с $LD_{50} > 2,5$ г/кг у мышей и $> 6,5$ г/кг у крыс. Экспериментальными и клиническими исследованиями доказано, что фармакодинамические эффекты трекрезана сводятся, в основном, к следующим видам активности: 1) адаптогенная, 2) иммуностимулирующая, 3) энергостабилизирующая (антиастеническая), 4) репаративная, 5) противовоспалительная, 5) антиоксидантная, б) антиоксическая [16].

В обстоятельных исследованиях, выполненных на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ за последние 10 лет, показано, что трекрезан обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами, проявляемыми в отношении клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитоза и способности стимулировать интерферогенез [1, 3, 5, 10, 11]. Препарат угнетает колониеобразующую активность полипотентных стволовых кроветворных клеток, увеличивает количество ядросодержащих клеток и стимулирует пролиферацию мононуклеарных клеток, действуя на разных этапах образования лимфоцитов из стволовой кроветворной клетки. Трекрезан стимулирует дифференцировку и функциональную активность более зрелых лимфоцитов, усиливая функции существующих лимфоцитов и не стимулируя появление новых, функционально незрелых лимфоидных клеток. Иммуностимулирующее влияние трекрезана в отношении гуморального иммунного ответа заключается в его прямом стимулирующем влиянии на пролиферацию В-лимфоцитов и усилении продукции лимфокинов и монокинов. Интерферогенная активность трекрезана проявляется в непродолжительном повышении внутриклеточного синтеза α -интерферона с дальнейшей активацией синтеза γ -интерферона [1, 16]. Проиллюстрируем эти данные более подробно.

При введении мышам плацебо – асептического физиологического раствора 0,1 мл (контрольная группа) – в сыворотке животных выявлены минимальные концентрации интерферонов. В среднем в течение 24 ч после внутрибрюшинного введения определялось не более 2,0 ИЕ/мл α - и 2,4 ИЕ/мл γ -интерферона (табл. 1).

Внутрибрюшинное введение мышам трекрезана 25 мг/кг уже через 6 ч приводило к существенному ($p < 0,05$) по сравнению с группой плацебо повышению уровня интерферона у животных. За это время образовывалось 54,2 ИЕ/мл интерферона, устойчивого к рН и прогреванию (α -типа). γ -Интерферон, рассчитанный по разнице общего и α -интерферона, был в пределах 14,4 ИЕ/мл и его содержание достоверно не отличалось от группы плацебо. Через сутки это соотношение менялось. α -Интерферон в среднем оказывался минимальным – 8,3 ИЕ/мл, а γ -интерферон существенно возрастал до 43,2 ИЕ/мл ($p < 0,05$).

Таблица 1. Индукция α - и γ -интерферона трекрезаном у мышей при внутрибрюшинном введении препарата

Группы мышей	Титры интерферонов в сыворотке после внутрибрюшинного введения препарата, ИЕ/мл			
	через 6 ч		через 24 ч	
	α -тип	γ -тип	α -тип	γ -тип
Трекрезан	54,2±14,1*#	14,4±10,1	8,2±3,8*#	43,2±8,2*#
Контроль (плацебо)	2,0±1,4	2,4±2,4	1,2±1,2	0,6±0,6
Положительный контроль (полиинуклеотид И: Ц)	160,6±10,2*	0,4±0,4	0,6±0,6	1,6±1,0

Примечание. * $p < 0,05$ в сравнении с показателем в контроле (плацебо). # $p < 0,05$ в сравнении с показателем положительного контроля.

Полинуклеотид И:Ц (положительный контроль) в аналогичных условиях индуцировал только α -интерферон, который через 6 ч достигал уровня 160,6 ИЕ/мл и был достоверно выше ($p < 0,05$), чем в опытной группе. Спустя 24 ч содержание интерферона в сыворотке мышей снижалось до уровня плацебо.

Первичная оценка способности трекрезана индуцировать сывороточный интерферон в опытах на белых мышках показала, что он обладает интерферогенной активностью. В первые часы после внутрибрюшинного введения трекрезана вырабатывается интерферон α -типа, который в дальнейшем через сутки замещается γ -интерфероном. Учитывая выявленную интерферогенную активность трекрезана, можно рассчитывать на расширение сферы его применения и создание на его основе комплексных медицинских препаратов с направленным иммуностимулирующим спектром действия.

В опытах с моделированием острого бронхолегочного воспаления и вторичного иммунодефицита на крысах продемонстрировано [4, 5], что трекрезан (25 мг/кг) и иммуномодуляторы сравнения (полиоксидоний 0,25 мг/кг, метапрот 25 мг/кг), применяемые в виде монотерапии и в сочетании друг с другом, выражено уменьшают воспаление. Это сопровождается снижением содержания лактата, АДФ и АМФ, увеличением содержания пирувата и АТФ в лимфоцитах крови и ткани легких. По энергостабилизирующему действию иммуномодуляторы располагаются в следующей последовательности: трекрезан + метапрот \approx полиоксидоний + метапрот $>$ метапрот \approx трекрезан $>$ полиоксидоний (вещества расположены в порядке убывания активности). Кроме того, трекрезан, применяемый в виде монотерапии и в сочетании с другими иммуномодуляторами, повышает лимфокинпродуцирующую функцию лимфоцитов, фагоцитарную активность нейтрофилов, активность кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов, снижают фагоцитарное число, показатель завершенности фагоцитоза и активность кислородзависимых микробицидных систем фагоцитов при остром бронхолегочном воспалении у крыс. По выраженности иммунотропных свойств иммуномодуляторы располагаются в следующей последовательности: трекрезан + метапрот \approx полиоксидоний + метапрот $>$ полиоксидоний $>$ трекрезан \approx метапрот (вещества расположены в порядке убывания активности) [16].

В опытах, выполненных *in vitro* на альвеолярных и перитонеальных макрофагах для оценки антирадикального (антисупероксидного) эффекта иммуномодуляторов, показано, что действие трекрезана, метапрота, полиоксидония и их сочетаний на люцигенинзависимую биохемилуминесценцию было также различным и дозозависимым. В данных системах иммуномодуляторы в разных концентрациях оказывали как прооксидантное, так и антиоксидантное действие, при этом трекрезан и комбинации на его основе в большей степени проявляли антиоксидантное действие [2]. Следовательно, комбинирование иммуномодуляторов повышает вероятность выявления их антирадикальных свойств даже в изолированных клеточных системах, каковыми являются альвеолярные и перитонеальные макрофаги.

Механизмы действия трекрезана. Представленные материалы предполагают, что молекулярной основой фармакодинамических эффектов трекрезана являются энергостабилизирующие и антиоксидантные свойства. Если схематически представить механизмы действия трекрезана, они будут выглядеть следующим образом (табл. 2).

Заключение

Таким образом, трекрезан следует рассматривать как высокоэффективный иммуномодулятор, активирующий все формы иммунитета (клеточный, гуморальный, фагоцитоз). Простое химическое строение, низкая токсичность, невысокая стоимость трекрезана позволяет использовать препарат в качестве средства выбора при назначении иммуномодуляторов (в сравнении с полиоксидонием и другими препаратами данного класса). Повышение иммуномодулирующей активности трекрезана при комбинировании его с противовирусными средствами (ингавирин, арбидол, тамифлю) позволяет достичь более высоких терапевтических результатов при простудных инфекциях и первичных и вторичных иммунодефицитах. При этом следует подчеркнуть, что трекрезан обладает как прямым иммуностимулирующим действием, так и мощным антиастеническим эффектом, позволяющим уменьшить проявления воспаления и токсикоза при вирусных простудных заболеваниях. Эти свойства трекрезана делают его уникальным препаратом в смысле и профилактики ОРВИ за счет выраженных адаптогенных свойств, и лечения простудных заболеваний, что обусловлено противовоспалительными, репаративными и эрготропными свойствами трекрезана.

Таблица 2. Системные и молекулярные механизмы трекрезана

Фармакодинамический эффект	Системное выражение эффекта	Молекулярный механизм
Адаптогенный	Обладает стресспротекторным действием в моделях иммобилизационного и болевого гиподинамического стресса, ускоряет репарацию поврежденных тканей (печень, миокард, мышцы), защиту внутренних органов от повреждающего действия токсинов, СВЧ-облучения, инфекционного фактора [8], обладает метеoadаптогенными свойствами [13-15]	Оптимизирует энергопродукцию и энерготраты, усиливает синтез РНК и белков в основных органах и системах организма
Иммуно-стимулирующий	Стимулирует клеточный иммунитет (угнетает колониеобразующую активность полипотентных стволовых кроветворных клеток, увеличивает количество ядросодержащих клеток и стимулирует пролиферацию мононуклеарных клеток, действуя на разных этапах образования лимфоцитов из стволовой кроветворной клетки [4, 8]; активизирует гуморальный иммунитет [5, 11]; стимулирует интерферогенез [1, 16]	Стимулирует дифференцировку и функциональную активность более зрелых лимфоцитов, усиливая функции существующих лимфоцитов, и не влияет на появление новых, функционально незрелых лимфоидных клеток; прямо стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов и усиливает продукцию лимфокинов и монокинов; непродолжительно повышает внутриклеточный синтез α -интерферона с дальнейшей активацией синтеза γ -интерферона
Репаративный	Ускоряет репарацию поврежденных тканей (печень, миокард, мышцы), защищает внутренние органы от повреждающего действия токсинов, СВЧ-облучения, инфекционного фактора [1, 3, 8, 11]	Повышает функцию белоксинтезирующих ферментов печени, почек, миокарда, скелетных мышц, головного мозга
Энерго-стабилизирующий	Улучшает энергетический статус организма в целом и отдельных органов за счет оптимизации процессов энергообразования и снижения энерготрат, проявляет антиастеническое действие [4, 11, 13, 14]	Снижает содержание лактата, АДФ и АМФ, увеличивает содержание пирувата и АТФ в лимфоцитах крови и ткани пораженного органа
Антиоксидантный	Снижает перекисное окисление липидов и повышает активность антиокислительных систем [3, 5, 16]; снижает люцигенинзависимую биохемиллюминесценцию в перитонеальных и альвеолярных макрофагах [2]	Снижает уровень диеновых конъюгатов, повышает активность СОД, глутатионпероксидазы; снижает количество активных форм кислорода

Литература

1. Жумашева А.Б., Болехан А.В., Шабанов П.Д. Иммуномодулирующие свойства трекрезана // Психофармакол. и биол. наркология. – 2009. – Т.8, №3. – С. 2555-2559.
2. Зарубина И.В., Антоненкова Е.В., Болехан А.В., Мокренко Е.В. Влияние иммуномодуляторов в разных комбинациях на люцигенин-зависимую хемиллюминесценцию в альвеолярных и перитонеальных макрофагах крови // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2014. – Т.12, №1. – С. 15-18.
3. Зарубина И.В., Ходченкова И.П., Шабанов П.Д. Метаболические эффекты трекрезана при доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс и ее осложнении простатитом // Клин. патофизиология. – 2006. – № 2. – С. 32-35;
4. Зарубина И.В., Болехан А.В., Шабанов П.Д. Сравнение энергостабилизирующих и иммуностропных свойств трекрезана и полиоксидония при бронхолегочном воспалении у крыс // Эксперим. и клин. фармакология. – 2006. – Т.69, №5. – С. 50-54.

5. Зарубина И.В., Рылеев А.Ю., Жумашева А.Б. и др. Эффективны ли иммуномодуляторы при бронхолегочном воспалении у крыс? // Психофармакол. и биол. наркологию. – 2005. – Т.5, №3. – С. 1017-1022.
6. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Пептидные тимомиметики. – СПб.: Наука, 2000. – 158 с.
7. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т.3, №3. – С. 41-47.
8. Казимировская В.Б. Трекрезан: токсикология, фармакология, результаты клинических испытаний. – Иркутск, 1996. – 224 с.
9. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: классификация, фармакологическое действие, клиническое применение // Фарматека. – 2004. – №7. – С. 10-15.
10. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Болехан А.В. и др. Иммуномодулятор трекрезан // Рус. мед. журнал. – 2005. – Т.13, №20. – С. 23-28..
11. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Болехан А.В. и др. Иммуномодулятор трекрезан: профиль общей и иммуностропной активности // Леч. врач. – 2006. – №6. – С. 34-35.
12. Шабанов П.Д. Концепция адаптогенов: истоки, современное состояние, перспективы. – Акт. речь на 2-х Лазаревских чтениях. – СПб.: ВМедА, 2002. – 72 с.
13. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н.. Метаболические корректоры гипоксии. – СПб.: Информ-навигатор, 2010. – 916 с.
14. Шабанов П.Д., Ганопольский В.П., Зарубина И.В. и др. Метаболический активатор трекрезан: изучение метеоадаптогенных и иммуномодулирующих свойств // Нейронауки. – 2006. – Т.2, №3. – С. 43-48.
15. Шабанов П.Д., Ганопольский В.П., Жумашева А.Б., Елистратов А.А. Трекрезан как метаболический активатор, обладающий В.П. свойствами метеоадаптогена, психоэнергизатора и иммуномодулятора (теоретическое и экспериментальное обоснование) // Вест. Рос. воен.-мед. академии. – 2006. – Т.15, №1. – С. 53-57.
16. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Мокренко Е.В. Фармакология трекрезана, нового иммуномодулятора и адаптогена // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2014. – Т.12, №2. – С. 12-27.
17. Юшков В.В., Юшкова Т.А., Казьянин А.В. Иммунокорректоры: руководство для врачей и провизоров. – Екатеринбург: ИРА УТК, 2002. – 255 с.

Информация об авторах

Шабанов Петр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Института экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург. E-mail: pdshabanov@mail.ru

Мокренко Евгений Владимирович – кандидат медицинских наук, докторант кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Тел.: +7(902)7633211

УДК 615.37

ИНТЕРФЕРОНЫ В СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

© Щеврук А.Н.¹, Вдовиченко В.П.¹, Бронская Г.М.², Хребтова О. М.³, Маханькова Т. В.⁴

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80

²УО «Гомельский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5

³УО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», медицинский факультет, Россия, 236041, г. Калининград, ул. А. Невского, 14

⁴УО «Витебский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 210602, Витебск, пр-т. Фрунзе, 27

Резюме: В обзоре представлены современные данные относительно базисной фармакологии, фармакокинетических и фармакодинамических особенностей интерферонов, а также данные клинических исследований, которые подтверждают полезность и клиническое значение интерферонов α , β , γ .

Ключевые слова: интерфероны, фармакологические свойства, клиническое применение

INTERFERONS IN MODERN PHARMACOTHERAPY

Schevruk A.N.¹, Vdovichenko V.P.², Bronskaya G.M.², Hrebtova O.M.³, Mahankova T.V.⁴

¹Grodno state medical university, Belarus, 230009, Grodno, Gorky St., 80

²Gomel state medical university, Belarus, 246000, Gomel, Lange St., 5

³Immanuel Kant Baltic federal university, medical faculty, Russia, 236041, Kaliningrad, A. Nevsky St., 14

⁴Vitebsk state medical university, Belarus, 210602, Vitebsk, Frunze Av., 27

Summary: Modern data concerning basic pharmacological, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of interferons as well as data on clinical trials which prove benefits and clinical value of interferons α , β , γ are presented in the paper.

Key words: interferons, pharmacologic properties, clinical use

Введение

Интерфероны (ИФНы, IFNs) представляют собой самостоятельную группу цитокинов, для которой общим характерным свойством является противовирусная активность, то есть, непосредственная защита организма от экспрессии чужеродного генетического материала [8, 3]. Кроме того, ИФНы, точно так же, как и другие цитокины, участвуют в регуляции многочисленных иммунных процессов, а именно: повышение активности естественных киллерных клеток и экспрессии главного комплекса гистосовместимости, стимуляция фагоцитоза, угнетение антителообразования и пролиферации лимфоцитов, подавление реакций гиперчувствительности немедленного и замедленного типов [8, 3]. Все это, в совокупности с общим свойством, делает их важнейшими факторами врожденного и приобретенного (адаптивного) иммунитета и создает предпосылки для использования интерферонов в качестве иммунокорректирующих лекарственных средств [8, 9]. В человеческом организме обнаружено 9 видов интерферонов, которые объединяют в 3 семейства по способности связываться с 3 типами рецепторов. К 1 семейству (или I типу) принадлежат IFNs α , β , ϵ , κ , ω . Ко 2 семейству (II типу) относится IFN γ . К 3-му, сравнительно недавно описанному семейству (III типу), относятся интерфероны (интерфероподобные цитокины) $\lambda 1$, 2, и 3 [8, 4]. Основными клетками-продуцентами интерферонов I типа являются предшественники дендритных клеток, а IFN α еще и моноциты/макрофаги, все вирусинфицированные ядродержащие клетки. Одним из основных источников IFN β являются фибробласты и эпителиальные клетки. Интерфероны III типа вырабатываются всеми вышеперечисленными клетками. IFN γ синтезируется, в основном, лимфоидными клетками (NK-клетками, NKT-клетками, цитотоксическими Т-лимфоцитами, Th1-клетками) [8]. Рецепторы для ИФНов 1 и 3 типов представлены двумя молекулами: для 1-го – IFNAR1 и IFNAR2 (их

экспрессируют практически все клетки организма), для 3-го – IFNAR1 и IL10R2. IFNGR является рецептором IFN γ и имеется в большинстве популяций лейкоцитов, в мембранах эндотелиальных, эпителиальных и некоторых других клеток (табл.).

Таблица. Характеристика интерферонов

Вид интерферона	Клетки-продуценты	Клетки-мишени	Рецептор
IFN α	Дендритные клетки, макрофаги, стромальные и вирусинфицированные клетки	Макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, Т-клетки, В-клетки, NK-клетки, фибробласты	IFNAR
IFN β	Дендритные клетки, фибробласты, макрофаги, стромальные и эпителиальные клетки	Макрофаги, нейтрофилы, Т-клетки, В-клетки, NK-клетки, фибробласты	IFNAR
IFN γ	NK-клетки, NKT-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты, Th1-клетки	Макрофаги, нейтрофилы, В-клетки, эндотелиальные клетки, Th2-клетки	IFNGR
IFN λ	Дендритные клетки, макрофаги	Макрофаги, нейтрофилы, Т-клетки, В-клетки, NK-клетки, фибробласты	IFNAR1, IL10R2

Защитные свойства (в т.ч., подавление пролиферации) ИФНов I типа объясняются способностью последних повышать активность клеток врожденного иммунитета, в частности, макрофагов, естественных киллерных и дендритных клеток. Это, в свою очередь, обуславливает усиление защиты организма данным семейством интерферонов не только от вирусов, но и от таких патогенов, как микобактерии, кандиды, хламидии, токсоплазмы, листерии, лейшмании, трипаносомы. Кроме того, свои антипролиферативные и антивирусные свойства ИФНы I типа реализуют также посредством повышения эффективности цитотоксических Т-лимфоцитов, активации протеинкиназы А, аденилатциклазы и накопления цАМФ, что, в совокупности с повышением функций клеток врожденного иммунитета, и находит свое выражение в использовании интерферонов для лечения некоторых опухолей и вирусных инфекций [8]. IFN γ обладает достаточно слабой противовирусной активностью, а основными клетками-мишенями для его действия являются моноциты и макрофаги. Последние синтезируют отдельные ферменты, которые необходимы для образования активных форм кислорода и NO. Все это крайне важно для внутриклеточного уничтожения резистентных патогенов (микобактерий, например) [8]. IFN γ усиливает процессинг и презентацию антигенов дендритными клетками и макрофагами, активирует естественные киллерные клетки, запускает созревание цитотоксических Т-лимфоцитов и увеличивает синтез IgG [4]. Благодаря всем этим многочисленным свойствам и разнообразным эффектам интерфероны играют важную роль в иммуофармакологии.

Препараты интерферонов, их краткая характеристика и некоторые особенности фармакокинетики

По способу их получения выделяют лейкоцитарные, лимфобластоидные и рекомбинантные интерфероны. Ни лейкоцитарные, ни лимфобластоидные ИФНы на сегодняшний день не используются ввиду нестабильности состава, наличия в препарате других пептидов и медиаторов иммунной системы [5]. Более того, нельзя полностью исключить риск заражения лейкоцитарных ИФНов вирусами, передающимися через кровь (интраназальное применение лейкоцитарных интерферонов необоснованно в связи с отсутствием доказательств их эффективности при ОРВИ или гриппе) [5]. Существуют следующие разновидности интерферонов: IFN α -2a (Roferon-A) и IFN α -2b (Intron-A) – обладают сходным фармакологическим действием и не имеют клинических преимуществ друг перед другом при вирусных гепатитах [5, 9, 10]; IFN α -n1 (Wellferon), IFN α -n3 (Alferon-N), PegIFN α -2a (Pegasys) и 2b (PEG-Intron) – пегилированные ИФНы, которые получают присоединением к молекуле интерферона полиэтиленгликоля (пегИФНы обладают более длительным периодом полувыведения и лучшей клинической эффективностью) [5]; IFN β -1a (Avonex, Rebif), IFN β -1b (Betaseron); IFN γ (Actimmune) [9, 10]. Интерфероны вводятся только парентерально (при внутримышечном и подкожном введениях биодоступность составляет около 80%), а самые низкие концентрации вещества отмечаются в ЦНС, секретах дыхательных путей, тканях глаза [5]. Для лекарственной формы IFN α в виде ректальных свечей отсутствуют данные по

биодоступности и результаты рандомизированных клинических испытаний, что не позволяет рассматривать данный препарат как противовирусное лекарственное средство [5].

Показания к применению интерферонов

IFN α одобрен для лечения разнообразных неоплазий, (включая волосатоклеточный лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, фолликулярную (неходжкинскую) лимфому, меланому, саркому Капоши, ассоциированную со СПИДом; достаточная эффективность наблюдается также при почечноклеточной карциноме, карциноидном синдроме, Т-клеточном лейкозе) хронических гепатитов В и С, остроконечных кондилом (в инструкции по применению лекарственного средства Intron-A имеется указание на возможность использования его при папилломатозе гортани) [5, 9, 10, 11, 12, 27, 28]; IFN β одобрен для лечения рассеянного склероза рецидивирующего типа, с целью уменьшения числа и тяжести клинических обострений, а также замедления прогрессирования заболевания [9, 10, 13]; IFN γ применяется при хронической гранулематозной болезни и злокачественном остеопетрозе для уменьшения частоты и тяжести инфекционных осложнений [9, 10, 14].

Использование интерферонов в отдельных случаях

Волосатоклеточный лимфолейкоз

Применение IFN α является эффективным при всех формах волосатоклеточного лимфолейкоза и приводит к полной или частичной ремиссии заболевания у пациентов разных возрастных групп [1]. По данным клинических исследований, при использовании препарата Roferon-A в течение 16 недель положительный ответ на терапию наблюдается у 61% пациентов, 28% пациентов имеют незначительную ремиссию и 11% пациентов остаются нечувствительными к лечению, однако ни у одного из испытуемых течение заболевания не ухудшается, а вероятность двухлетнего выживания составляет 94% [12]. При использовании препарата Intron-A существенные и длительные гематологические улучшения у пациентов наблюдаются в 75% случаев (тем не менее, для максимальной редукции клеточных инфильтратов опухоли в костном мозге может быть необходимо длительное лечение) [11]. Рандомизированное исследование эффективности длительной поддерживающей терапии после положительного ответа на начальное лечение показало, что в некоторых случаях это не препятствует развитию рецидива заболевания, однако его риск составляет всего 3% по сравнению с 18% у пациентов, не получавших поддерживающего лечения. Более того, значительно увеличивается промежуток времени до появления рецидива у пациентов первой группы, по сравнению со второй, а общая выживаемость, при последующем наблюдении, превышала таковую в контрольной группе более чем в 2 раза [11].

Хронический миелолейкоз

Клинические исследования, в которых пациентов разделили на группы получающих IFN α или обычную химиотерапию продемонстрировали 30%-ое снижение показателя годовой смертности для пациентов первой группы и увеличение медианы выживаемости до 2 лет. Пятилетняя выживаемость составила 57% для пациентов, получавших интерферон. 20% пациентов в хронической фазе хронического миелолейкоза имели полные цитогенетические ремиссии с временным исчезновением филадельфийской хромосомы, а у приблизительно 10% испытуемых они были достаточно длительными. Долгосрочное же наблюдение показывает, что медиана выживаемости не достигает 10 лет у пациентов, которые имели полные или значительные цитогенетические ответы на интерферон. Французское исследование показало увеличение значительных цитогенетических ответов и 3-летней выживаемости при использовании комбинации интерферона с цитарабином, по сравнению с введением только одного интерферона. Считается, что пациентам, имеющим положительный цитогенетический ответ, следует продолжать терапию интерфероном на протяжении минимум 2 – 3 лет. После 1 года, для пациентов, имеющих только частичный цитогенетический ответ, следует рассмотреть альтернативную терапию иматинибом или возможность аллогенной трансплантации костного мозга [20].

Фолликулярная лимфома

По данным рекомендаций европейского общества медицинской онкологии (ESMO) 2010 года мета-анализ поддерживающей терапии IFN α фолликулярной лимфомы III/IV стадии свидетельствует о незначительном увеличении выживаемости пациентов. Если целью лечения данного подтипа нодальных злокачественных лимфом являются ремиссия или полная безрецидивная выживаемость, то терапией выбора являются химиотерапевтические режимы

(например, СНОР – циклофосфан, доксорубин, винкристин и преднизолон) в комбинации с ритуксимабом, поддерживающая терапия которым в течение 2 лет увеличивает время до прогрессирования [26]. Тем не менее, результаты трех рандомизированных клинических исследований терапии агрессивной фолликулярной лимфомы III/IV стадии интерфероном (5млн. МЕ на протяжении 18 месяцев) в сочетании с антрациклин-содержащими режимами химиотерапии (СНVP) показали значительно более длительное выживание без прогрессирования, по сравнению с одной химиотерапией [11], хотя различия в общей выживаемости наблюдались не всегда.

Меланома

Безопасность и эффективность препарата Intron-A были оценены при адъювантной терапии меланомы у пациентов с высоким риском рецидива. Первая группа пациентов получала терапию высокими дозами интерферона, вторая группа была оставлена под наблюдением. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 37% против 26%, а общая выживаемость была 46% против 37% соответственно. Однако другое исследование высокодозной терапии интерфероном не показало статистически значимого влияния на показатель общей выживаемости [11, 26]. Последующее крупное проспективное рандомизированное исследование EORTC выявило, что пролонгированная адъювантная терапия пегИФНом α -2b в высоких дозах локальной стадии меланомы увеличивает безрецидивную выживаемость и выживаемость без отдаленных метастазов у пациентов с небольшой массой опухоли. Общая выживаемость не увеличивается [26]. Лечение диссеминированных стадий для начала можно проводить цитостатиками (например, дакарбазином) или цитокинами (интерферон, интерлейкин-2). Возможна также их комбинация, но стандартной терапии IV стадии пока не существует [26].

Саркома Капоши

Эффективность IFN α была оценена у больных эпидемической саркомой Капоши, то есть ассоциированной со СПИДом, и составляла приблизительно 40% положительных ответов на терапию. Интерферон был утвержден для лечения этого злокачественного новообразования еще до появления антиретровирусной терапии на основании исследований, которые показывали его достаточно высокую эффективность при введении в относительно больших дозах, что используется сейчас редко. В настоящее время широко применяется комбинация интерферона и антиретровирусных средств (клинические испытания этой комбинации со сниженным количеством IFN α и минимально миелосупрессивными антиретровирусными средствами продолжаются), тогда, как сочетание первого с химиотерапевтическими средствами не повышает результативность лечения по сравнению с монотерапией IFN α . В случае же глубокого угнетения иммунологического статуса терапевтическая полезность системной химиотерапии вообще ограничена. Максимальный эффект при интерферонотерапии саркомы Капоши развивается через 6 или более месяцев, но она непригодна для лечения пациентов с быстро прогрессирующим течением заболевания [21].

Почечноклеточный рак

Интерфероны еще в 90-е годы показали статистически значимое повышение общей выживаемости больных почечноклеточным раком. В качестве первой линии системной терапии диссеминированной стадии светлоклеточного рака почки (наиболее часто встречающийся гистологический вариант почечноклеточного рака) может применяться комбинация интерферона с бевацизумабом (медиана общей выживаемости составляет почти 24 месяца) у больных с благоприятным и промежуточным прогнозом [19, 26]. ИЛ-2 также может использоваться у пациентов с хорошим прогнозом. После цитокинотерапии при прогрессировании заболевания используются сорафениб или пазопаниб (по данным исследования, которое оценивало выживаемость без прогрессирования заболевания, лечение сорафенибом, в сравнении с IFN α -2a, приводит к большему снижению размеров опухоли и лучше переносится) [18, 26]. При несветлоклеточном варианте рака почки данных об эффективности терапии недостаточно (возможным выбором в данном случае является темзиролимус) [26].

Карциноидный синдром

IFN α может проявлять большую противоопухолевую активность при карциноидном синдроме, чем аналоги соматостатина. Он препятствует прогрессированию заболевания и смягчает основные симптомы, однако ограниченные возможности его использования связаны с развитием значительных побочных эффектов (гематотоксичность, гриппоподобный синдром, снижение массы тела, лихорадка, анорексия, и др.) и с тем фактом, что цитокинотерапия, как и химиотерапия вообще, играют небольшую роль в лечении этих, в сущности, резистентных к лечению гастроинтестинальных карциноидных опухолей [22].

Т-клеточный лейкоз

Для лечения Т-клеточного лейкоза (грибовидный микоз и синдром Сезари) используется сочетание PUVA-терапии (до 90% полных ремиссий на ранних кожных стадиях заболевания) с IFN α , что дает быстрый положительный ответ на терапию [24]. Введение IFN α может комбинироваться с местной терапией IFN γ , но лечение этого злокачественного заболевания для большинства пациентов, тем не менее, является паллиативным, а длительные ремиссии – редкостью (выживание более 8 лет характерно для пациентов при выявлении ранних стадий заболевания) [23].

На сегодняшний день нет убедительных данных о целесообразности проведения терапии множественной миеломы интерфероном после трансплантации аутологичных стволовых клеток, так как клинические испытания с ним показывают незначительные увеличения продолжительности ремиссии и выживаемости [25, 26].

Хронический вирусный гепатит С

Стандартом лечения вирусного гепатита С 1-6 генотипов является терапия пегилированным IFN α (PegIFN α -2a (Pegasys – 180 мкг один раз в неделю) или 2b (PEG-Intron – 1,5 мкг/кг массы тела один раз в неделю)) в сочетании с ежедневным приемом рибавирина [5, 6, 29]. Данная схема подтвердила свою клиническую эффективность, приемлемый профиль безопасности и переносимости. Крупное многоцентровое исследование, проведенное в США, не показало существенных различий в частоте достижения стойкого вирусологического ответа для этих двух препаратов интерферона в комбинации с рибавирином [29]. Тем не менее, Кокрановский обзор и метаанализ 12 рандомизированных исследований показали, что при лечении PegIFN α -2a частота стойкого вирусологического ответа составляет 47%, а при лечении PegIFN α -2b – 41% (однако необходимо помнить, что стойкий вирусологический ответ – это суррогатный показатель, практическая значимость которого не доказана); частота нежелательных реакций, требующих отмены препарата, у них примерно одинакова, а в отношении частоты осложнений со стороны печени и смертности данных недостаточно [6]. У пациентов с генотипами 1, 2, 3 лечение обычно составляет не менее 24 недель [30, 32]. Пациентам с генотипами 4, 5, 6 рекомендуется курс терапии длительностью 48 недель [33]. В 2011 году появились первые препараты прямого противовирусного действия (боцепревил и телапревил), которые существенно повышали частоту стойкого вирусологического ответа (в том числе, в случае рецидива заболевания при добавлении их к двойной терапии), и потому были одобрены для лечения пациентов с генотипом 1 заболевания [29, 31]. Важными факторами, влияющими на прогноз достижения положительного ответа при стандартной терапии PegIFN α /рибавирин, являются генотип заболевания, степень выраженности фиброза и стеатоза печени, уровень виремии до начала лечения, коинфекция ВИЧ, этническая принадлежность, пол, и т. д. Однако многие из этих факторов имеют меньшее значение именно при использовании режима тройной терапии, которая, потому, коренным образом изменила стандартный протокол лечения пациентов с вирусным гепатитом С 1 генотипа [15, 29]. Кроме того, использование интерферонов часто ведет к появлению нежелательных реакций и лекарственным взаимодействиям, что обуславливает поиск эффективных и хорошо переносимых режимов терапии, в которых интерферон отсутствует вообще [15]. Последние исследования по лечению гепатита С препаратами софосбувир и рибавирин продемонстрировали, что 12-недельный режим применения данной комбинации высокоэффективен в терапии 1-6 генотипов вирусного гепатита С и приводит пациентов к выздоровлению [16].

Хронический вирусный гепатит В

Показано, что IFN α (рекомендуемая доза для взрослых – 5 млн. МЕ 1 раз в сутки или 10 млн. МЕ 3 раза в неделю и 6 млн. МЕ/м² 3 раза в неделю для детей в течение 16-24 недель (для HBeAg-позитивных пациентов) или не менее 12 месяцев (для HBeAg-негативных пациентов)) эффективно подавляет репликацию вируса гепатита В и индуцирует ремиссию заболевания [5, 17]. Тем не менее, его эффективность ограничивается относительно небольшим количеством пациентов. Последние с HBeAg-позитивным гепатитом В дают вирусологический ответ на терапию только при постоянно или периодически повышенном уровне АЛТ (длительное отсутствие HBeAg в крови после интерферонотерапии наблюдается у 80-90% пациентов, однако ДНК вируса определяется у большинства из них). В клинических исследованиях не было выявлено отдаленных преимуществ лечения интерфероном, за исключением исследований, в которых сравнивались исходы заболевания у пациентов, ответивших на лечение, и пациентов с отсутствием ответа на терапию. У пациентов с HBeAg-негативным гепатитом В ответ в конце терапии наблюдается в 38-90% случаев (стойкий ответ развивается всего в 15-30% случаев, из них у 20% пациентов снижается риск развития цирроза и летального исхода). Однако почти у половины пациентов после завершения лечения регистрируются рецидивы заболевания. В то же время курсы терапии в 24 мес. способны повышать частоту стойкого ответа. Частота ответа на лечение при проведении

повторных курсов интерферонотерапии у пациентов, ранее не ответивших на нее, остается крайне низкой. У пациентов с декомпенсированным циррозом печени введение IFN α может спровоцировать цитолитический криз и развитие печеночной недостаточности [17]. ПегИФН α -2a (рекомендуемая доза составляет 180 мкг 1 раз в неделю в течение 48 недель [5]; сегодня, однако, можно предполагать, что у HBeAg-позитивных пациентов может быть достаточно более низких доз и/или более короткой продолжительности лечения) является единственным пегилированным интерфероном, разрешенным для лечения хронического гепатита В [17]. По сравнению со стандартным интерфероном-альфа, он несколько лучше подавляет репликацию вируса и более удобен в применении. Клинические исследования свидетельствуют о том, что эффективность пегИФН α сходна или даже несколько выше таковой стандартного ИФН α [17].

Остроконечные кондиломы

Эффективность и безопасность препарата Intron-A были оценены в трех двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических испытаниях [11]. Лечение длилось 3 недели, срок наблюдения составлял 16 недель (препарат вводился в патологически измененные участки кожи (не более 5 очагов у одного пациента) в дозе 1 млн. МЕ). Показано, что использование интерферона было значительно эффективнее, по сравнению с плацебо, о чем свидетельствовали исчезновение поражений (42% против 17% в контрольной группе), выраженное уменьшение в размерах последних (24% против 8%), умеренное снижение размеров поражений (18% против 9%). Только у 5% пациентов, получавших препарат, не было никаких изменений размеров поражений. Максимальный ответ на интерферонотерапию отмечается спустя 4-8 недель после начала лечения. В ходе одного из исследований пациентам, у которых не было полного исчезновения поражений, проводился повторный курс терапии. До 70% из них отмечали впоследствии полное устранение поражений. Более выраженный эффект при использовании интерферона наблюдается в том случае, если кондилома появилась недавно [11]. Другое исследование показало значительные преимущества комбинированного использования интерферона (1,5 млн. МЕ на одно образование) и 25% подофилина, по сравнению с «чистыми» аппликациями последнего. Лечение проводилось на протяжении 3 недель. Эффективность данного сочетания (исчезновение всех поражений) превышает таковую при монотерапии подофилином более чем в 1,5 раза [11].

Рассеянный склероз

IFN β -1b (Betaseron) – единственное лекарственное средство для лечения рассеянного склероза, эффективность которого доказана в 5-летнем клиническом исследовании (уровень убедительности доказательств – А) [7, 10]. Оно демонстрирует положительный ответ, как при ремиттирующем, так и при вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе с обострениями (их частота достоверно уменьшается уже через 2 месяца лечения) [2, 7]. Долговременное наблюдение подтвердило снижение общего объема очагового поражения мозга, замедление прогрессирования инвалидизации и положительное влияние на когнитивные функции [2, 7]. Avonex продемонстрировал пограничную достоверность улучшения состояния пациентов [2]. Механизм действия IFN β при рассеянном склерозе неясен [10, 13].

Хроническая гранулематозная болезнь

Целью проведенного рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования эффективности препарата Actimmune (IFN γ -1b) у пациентов с хронической гранулематозной болезнью было определить, может ли подкожное трехкратное в неделю введение данного лекарственного средства уменьшить количество и тяжесть серьезных инфекционных осложнений, а также улучшить инфекционно-воспалительный статус пациентов [14]. В данном исследовании принимали участие 128 пациентов, включая пациентов с различными наследственными особенностями. Большинство исследуемых принимало антибиотики с профилактической целью. Возраст пациентов составлял от 1 года до 44 лет, средний возраст – 14,6 лет. Исследование показало высокий статистически значимый уровень преимущества лечения препаратом Actimmune по сравнению с плацебо в отношении времени до появления серьезного инфекционного заболевания. Серьезное инфекционное заболевание определялось как клинический случай, требующий госпитализации и введения парентеральных антибиотиков. Наблюдалось снижение риска появления серьезного инфекционного заболевания на 67% у пациентов, принимавших Actimmune по сравнению с плацебо. Дополнительным фактом в поддержку успешности терапии было снижение в два раза количества первичных серьезных инфекционных заболеваний в группе, принимающей Actimmune (30 при приеме плацебо против 14 при приеме Actimmune), а также общего количества и тяжести серьезных инфекционных заболеваний, включая рекуррентные случаи (56 при приеме плацебо против 20 при приеме Actimmune). Более того, длительность госпитализации для лечения всех клинических случаев также свидетельствовала в пользу терапии препаратом Actimmune. Пациентам при приеме плацебо требовалось в три раза больше дней стационарной госпитализации для лечения клинических

случаев по сравнению с пациентами, принимавшими Actimmune (1493 против 497 дней всего). Преимущества лечения препаратом Actimmune относительно времени до появления серьезного инфекционного заболевания постоянно прослеживались в анализе подгрупп в соответствии с факторами стратификации, включая наследственные особенности, использование антибиотиков с профилактической целью, а также возраст. Положительное воздействие лечения препаратом наблюдалось на протяжении всего исследования, в ходе которого средняя продолжительность применения Actimmune составляла около 9 мес. [14].

Остеопетроз

Было проведено контролируемое рандомизированное клиническое исследование у пациентов с тяжелым злокачественным остеопетрозом и введением препарата Actimmune подкожно три раза в неделю [14]. Шестнадцать пациентов были рандомизированы в группы с применением Actimmune и кальцитриола (n=11) или применением только кальцитриола (n=5). Возраст пациентов составлял от 1 мес. до 8 лет, средний возраст – 1,5 года. Терапевтической неудачей считалось прогрессирование заболевания со следующими исходами: 1) смерть; 2) значительное снижение уровня гемоглобина или количества тромбоцитов; 3) развитие серьезной бактериальной инфекции, требующей применения антибиотиков; 4) снижение слуха на 50 децибел, либо прогрессирующая зрительная атрофия. Среднее время до начала прогрессирования заболевания было значительно больше в группе, принимающей Actimmune с кальцитриолом, в противовес группе, которая принимала только кальцитриол. Основываясь на данных наблюдения, оно составило в первой группе, приблизительно, 165 дней по сравнению с 65 днями в группе, где принимался только кальцитриол. В ходе анализа, с учетом данных второго исследования, у 19 из 24 пациентов, принимавших Actimmune с или без кальцитриола на протяжении 6 месяцев, уменьшился объем трабекулярного вещества кости по сравнению с исходным уровнем [14].

Выводы

1. Интерфероны являются эффективным средством лечения ряда заболеваний и сохраняют свои лидирующие позиции во многих случаях.
2. Продолжаются клинические испытания интерферонов с целью определения или уточнения эффективности и безопасности последних в лечении отдельных нозологий (подробную информацию об этом можно найти на сайтах Национального института рака США и FDA).
3. Ввиду высокого риска развития зачастую тяжелых побочных эффектов при использовании интерферонов, ведется поиск новых более безопасных лекарственных средств и интерферон-замещающих схем лечения.

Литература

1. Аль-Ради Л.С. Волосатоклеточный лейкоз: особенности течения, современная тактика терапии: Автореф. дис. ... кандидата мед. наук. – Москва, 2008. – 182 с.
2. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И., Гехт А.Б. Неврология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1035 с.
3. Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В., Мальцев Д.В. Клиническая иммунология и аллергология с возрастными особенностями. – К.: ВСИ «Медицина», 2012. – 519 с.
4. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Л.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 639 с.
5. Козлов С.Н., Страчунский Л.С. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. – М.: ООО «МИА», 2009. – 446 с.
6. Современные аспекты противовирусного лечения хронического гепатита С. Результаты систематизированного обзора рандомизированных исследований // Под ред. И.Г. Никитина. – Москва, 2010. – 11 с.
7. Тотолян Н.А. Бетаферон в лечении рассеянного склероза: стандарт доказательств эффективности // Расширяя границы лечения рассеянного склероза: Мат. междунар. конф. – Копенгаген, 2004. – 3 с.
8. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 749 с.
9. Bertram G. Katzung. Basic & Clinical Pharmacology 12th Ed., N. Y.: McGraw-Hill, 2012 (Электронное издание).
10. Laurence L. Brunton. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., N. Y.: McGraw-Hill, 2012 (электронное издание).

11. Администрация США по контролю над лекарственными средствами и продуктами питания / http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103132s5178lbl.pdf, 06.01.2014.
12. Администрация США по контролю над лекарственными средствами и продуктами питания / http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/103145s5060LBL.pdf, 06.01.2014.
13. Администрация США по контролю над лекарственными средствами и продуктами питания / http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103471s5125lbl.pdf, 08.01.2014.
14. Администрация США по контролю над лекарственными средствами и продуктами питания / http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/103836s5098LBL.pdf, 08.01.2014.
15. Антибиотики и антимикробная терапия / <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2326>, 12.01.2014.
16. Антибиотики и антимикробная терапия / <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2372>, 12.01.2014.
17. Антибиотики и антимикробная терапия / http://www.antibiotic.ru/cmac/pdf/9_4_292.pdf, 12.01.2014.
18. Национальная библиотека медицины США / <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19171708?dopt=Abstract>, 09.01.2014.
19. Национальная библиотека медицины США / <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368553?dopt=Abstract>, 09.01.2014.
20. Национальный институт рака США / <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CML/HealthProfessional/page4>, 08.01.2014.
21. Национальный институт рака США / <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/kaposi/HealthProfessional/page5>, 09.01.2014.
22. Национальный институт рака США / <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/gastrointestinalcarcinoid/HealthProfessional/page4>, 09.01.2014.
23. Национальный институт рака США / <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/mycosisfungoides/HealthProfessional/page4>, 10.01.2014.
24. Национальный институт рака США / <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/mycosisfungoides/HealthProfessional/page5>, 10.01.2014.
25. Национальный институт рака США / <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/myeloma/healthprofessional/page9>, 10.01.2014.
26. Российский онкологический портал профессионального общества онкологов-химиотерапевтов / http://www.rosoncweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO_2010.pdf, 08.01.2014.
27. Справочник Видаль / http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/roferon-a.htm, 06.01.2014.
28. Справочник Видаль / http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/intron-a.htm, 06.01.2014.
29. Страна врачей / <http://medstrana.com/articles/4808/>, 11.01.2014.
30. Страна врачей / <http://medstrana.com/articles/4811/>, 11.01.2014.
31. Страна врачей / <http://medstrana.com/articles/4812/>, 11.01.2014.
32. Страна врачей / <http://medstrana.com/articles/4813/>, 11.01.2014.
33. Страна врачей / <http://medstrana.com/articles/4814/>, 11.01.2014.

Информация об авторах

Щеврук Алексей Николаевич – ассистент кафедры фармакологии им. проф. М. В. Кораблева Гродненского государственного медицинского университета. E-mail: 68839119@mail.ru

Вдовиченко Владимир Петрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии им. проф. М. В. Кораблева Гродненского государственного медицинского университета. E-mail: vmariposa60@yahoo.com

Бронская Галина Михайловна – ассистент кафедры общей и клинической фармакологии Гомельского государственного медицинского университета. E-mail: ks_bronski@mail.ru

Хребтова Ольга Михайловна – кандидат биологических наук, ассистент кафедры фундаментальной медицины медицинского факультета Балтийского федерального университета им. И. Канта. E-mail: gavaboka@rambler.ru

Маханькова Татьяна Васильевна – ассистент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета. E-mail: makhtv@mail.ru

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 615.252.349

**СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ КАНАЛЬЦЕВОЙ РЕАБСОРБЦИИ ГЛЮКОЗЫ –
НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В ФАРМАКОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА**

© Решедько Г.К., Хайкина Е.В.

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

Резюме: Рассматривается клиническая фармакология, эффективность и безопасность нового класса сахароснижающих препаратов для лечения сахарного диабета 2-го типа: пероральных селективных ингибиторов канальцевой реабсорбции глюкозы (глифлозинов).

Ключевые слова: Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, канальцевая реабсорбция, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера, глифлозины.

**SELECTIVE INHIBITORS OF GLUCOSE TUBULAR REABSORPTION AS
NEW TREND OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS PHARMACOTHERAPY
Reshedko G.K., Khaykina E.V.**

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskoi str., 28

Summary: The article reviews the clinical pharmacology, efficacy and safety of a new class of antidiabetic drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus: oral selective inhibitors of glucose tubular reabsorption (gliflozins).

Key words: type 2 diabetes mellitus, tubular reabsorption, sodium-glucose transporter inhibitors, giflozins.

Введение

На базе Смоленской государственной медицинской академии успешно проводятся клинические исследования новой группы пероральных сахароснижающих препаратов для лечения сахарного диабета (СД) 2-го типа – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) или глифлозинов. В 2012 г. Европейское агентство по лекарственным средствам разрешило применение первого представителя этой группы лекарственных средств – препарата Дапаглифлозин, а в 2013 г. в США был одобрен другой препарат этого класса – Канаглифлозин [1]. В Российской Федерации в 2014 г. разрешен к применению у пациентов с СД 2-го типа препарат дапаглифлозин [2].

Целью сообщения является рассмотрение свойств данной группы сахароснижающих препаратов, а именно механизма действия, фармакокинетических особенностей, эффективности, безопасности и места глифлозинов в терапии СД 2-го типа.

Фармакодинамика глифлозинов

Механизм действия препаратов этой группы связан со снижением концентрации глюкозы в крови за счет стимуляции ее выведения с мочой. В норме глюкоза практически полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах почек. Основным натрийзависимым переносчиком глюкозы, ответственным за ее реабсорбцию в почках, является специфический SGLT2-белок. Ингибирование SGLT2 приводит к снижению реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах и увеличению ее экскреции с мочой с последующим снижением уровня глюкозы в плазме крови [5].

Дапаглифлозин и канаглифлозин являются высокоселективным ингибиторами SGLT2 обратимого действия, вызывающими выраженный дозозависимый сахароснижающий эффект натощак и после еды за счет стимуляции выведения глюкозы с мочой [4, 7]. В исследованиях у животных доказано, что длительное применение этих лекарственных средств приводит к уменьшению продукции глюкозы печенью и повышению чувствительности тканей к инсулину [1]. Помимо сахароснижающего действия при применении этих препаратов отмечается усиление натрийуреза с последующим умеренным снижением артериального давления посредством влияния на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и снижением массы тела при усилении глюкозурии [3].

Фармакокинетика глифлозинов

Дапаглифлозин обладает высокой биодоступностью (75%) при введении внутрь. Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, имеет длительный период полувыведения ($13,8 \pm 9,4$ ч), позволяющий применять его 1 раз в сут. [10]. В свою очередь канаглифлозин демонстрирует сходные фармакокинетические свойства (биодоступность при приеме внутрь – 65%, период полувыведения – 10,6-13,1 ч, высокая степень связывания с белками плазмы, отсутствие выраженного метаболизма цитохромами P450 в печени) [6].

Эффективность глифлозинов

Эффективность зарегистрированных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера была изучена в рандомизированных мультицентровых клинических исследованиях. Так, дапаглифлозин исследовался в 19-ти клинических исследованиях, у более 5000 пациентов, получавших препарат. Через 12-24 недели применения дапаглифлозина в виде монотерапии или в качестве дополнительного препарата к другим сахароснижающим препаратом снижение уровня гликированного гемоглобина составляло 0,54-0,89%, а снижение массы – 2-3 кг по сравнению с плацебо [12]. Было отмечено антигипертензивное действие дапаглифлозина, что проявилось снижением систолического артериального давления на 2-5, а диастолического на 1,5-3,0 мм рт. ст. Частота гипогликемии при применении дапаглифлозина не отличалась от таковой при применении плацебо [1, 12].

Канаглифлозин изучался в 9-ти клинических исследованиях III фазы с участием примерно 10,3 тыс. пациентов, в т.ч. пожилого возраста и с умеренной почечной недостаточностью [4]. Длительность применения канаглифлозина составляла в среднем 38 недель, 1832 пациентами – более 50 недель. Терапия канаглифлозином продемонстрировала клинически значимое снижение уровня глюкозы в плазме крови натощак на 16,2-42,4%, уровня гликированного гемоглобина на 0,45-1,10% и массы тела на 0,7-3,5 кг [9].

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) глифлозинов

На сегодняшний день дапаглифлозин и канаглифлозин демонстрируют благоприятный профиль безопасности. Однако, в клинических исследованиях в группах активного препарата чаще, чем в группе плацебо, наблюдались инфекции мочевыводящих путей, генитальные грибковые инфекции, особенно у женщин, и учащение мочеиспускания [6, 9, 11]. Кроме того, при анализе 11 клинических исследований, было выявлено 9 случаев рака мочевого пузыря среди 5478 пациентов, получавших дапаглифлозин, по сравнению с 1 (0,03%) случаем среди 3156 пациентов, не получавших препарат [1]. К другим НЛР дапаглифлозина и канаглифлозина относят снижение артериального давления, гиперкалиемию и гипогликемию. Риск развития этих НЛР может ограничить применение препаратов этой группы у пациентов со сниженной функцией почек и лицами пожилого возраста [3, 6, 11].

Обсуждение результатов исследований

В Европе и Российской Федерации дапаглифлозин зарегистрирован для лечения больных СД 2-го типа в качестве дополнительного средства к диете и физическим упражнениям в комбинации с другими сахароснижающими препаратами, включая инсулин, и для применения в виде монотерапии у пациентов с непереносимостью метформина [1, 11, 12]. При этом ведущие европейские эксперты подчеркивают необходимость дальнейшего изучения препарата у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и нарушенной функцией почек [3, 11]. Канаглифлозин был разрешен к применению в США у пациентов с СД 2-го типа в сочетании с диетой и физическими упражнениями при условии проведения дополнительного длительного клинического исследования по изучению безопасности канаглифлозина [4, 6].

Смоленская государственная медицинская академия в настоящее время участвует в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании CANVAS, целью которого является изучение влияния канаглифлозина на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также и оценка его безопасности и переносимости пациентами с неадекватно контролируемым СД 2-го типа и повышенным сердечно-сосудистым риском [8].

Заключение

Селективные ингибиторы канальцевой реабсорбции глюкозы предлагают новые возможности в лечении СД 2-го типа – это выраженный, не зависящий от инсулина, сахароснижающий эффект, наряду со слабым антигипертензивным действием и отсутствием негативного влияния на массу тела [1, 3]. Препараты этого класса обладают благоприятными фармакокинетическими свойствами и имеют, в целом, хорошую переносимость [1, 9, 11]. Однако, эффективность и безопасность длительного применения глифлозинов, особенно на фоне постепенного снижения функции почек у пациентов с СД 2-го типа, остается неизвестной. Глюкозурия, вызываемая данной группой препаратов, является основной причиной наиболее распространенных НЛР: инфекций мочевыводящих путей и урогенитальных грибковых поражений. Окончательное место препаратов этой группы в терапии СД 2-го типа должны определить результаты длительных маркетинговых клинических и фармакоэпидемиологических исследований.

Литература

1. Ушкалова Е.А. Новый класс антидиабетических препаратов – ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров // Фарматека. – 2013. – №16. – С. 33-36.
2. Форсига, инструкция по применению. URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_71740.htm
3. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы, перспективы лечения. // Сах. диабет. – 2011. – №1. – С. 81-88.
4. Babu A. Canagliflozin for the treatment of type 2 diabetes // Drugs Today (Barc). – 2013. – V.49, N6. – P. 363-376.
5. Hardman TC, Dubrey SW. Development and Potential Role of Type-2 Sodium-Glucose Transporter Inhibitors for Management of Type 2 Diabetes // Diabetes Therapy. – 2011. – V.2, N3. – P. 133-145.
6. INVOKANA™ [prescribing information]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc., March 2013.
7. Komoroski B., Vachharajani N., Boulton D. et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects // Clin. Pharmacol. Therapy. – 2009. – N85. – P.5 20-526.
8. Neal B., Perkovic V., de Zeeuw D. et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)-A randomized placebo-controlled trial // Am. Heart J. – 2013. – V.166, N2. – P. 217-223.
9. Nisly S.A., Kolanczyk D.M., Walton A.M. Canagliflozin, a new sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, in the treatment of diabetes // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2013. – V.70, N4. – P. 311-319.
10. Obermeier M., Yao M., Khanna A. et al. In vitro characterization and pharmacokinetics of dapagliflozin (BMS-512148), a potent sodium-glucose cotransporter type II inhibitor, in animals and humans // Drug Metab. Dispos. – 2010. – N38. – P. 405-414.
11. Shah N.K., Deeb W.E., Choksi R. et al. Dapagliflozin: a novel sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus // Pharmacotherapy. – 2012. – V.32, N1. – P.80-94.
12. Zhang L., Feng Y., List J. et al. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight // Diabetes Obes. Metab. – 2010. – N12. – P. 510-516.

Информация об авторах

Решедько Галина Константиновна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: galina.reshedko@antibiotic.ru

Хайкина Елена Витальевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: elena.haykina@antibiotic.ru

УДК 616.995.1

СЛУЧАЙ ДИРОФИЛЯРИОЗА В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

© Кирюшенкова В.В., Лабузов Д.С., Тарасов А.А., Гайкова О.М.

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

Резюме: В статье приводятся данные по этиологии и эпидемиологии редкого для средней полосы гельминтоза – дирофиляриоза. Описан клинический случай данного заболевания на территории Смоленской области. Обращается внимание на трудности диагностики дирофиляриоза.

Ключевые слова: дирофиляриоз, гельминт, инвазия

CASE OF DIROFILARIASIS IN THE SMOLENSK REGION

Kiryushenkova V.V., Labuzov D.S., Tarasov A.A., Haikova O.M.

Smolensk state medical academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: Information on the etiology and epidemiology of the rare helminthic invasion dirofilariasis is considered in the article. The clinical case of this disease in the territory of the Smolensk region is described. The difficulties of the diagnosis are visible.

Key words: dirofilariasis, helminth, invasion

Введение

Дирофиляриоз является распространенным гельминтозом животных (собак, кошек) в жарких странах афро-азиатского региона. Возбудителями инвазии являются гельминты рода *Dirofilaria*, среди которых наиболее распространенным видом является *D. repens*. В организме животных происходит полный цикл развития гельминтов. Дирофилярии паразитируют в подкожной соединительной ткани и внутренних органах, где созревают до половозрелой стадии, достигая в длину 30-120 мм. Самки дирофилярий продуцируют личинки (микрофилярии), которые циркулируют в кровеносном русле. Распространение инвазии среди животных осуществляется комарами, при укусе которых микрофилярии передаются от больных животных к здоровым. Человек может оказаться только случайным хозяином дирофилярий. В редких случаях при укусе инфицированным комаром личинки дирофилярий попадают в организм человека с последующей локализацией взрослого гельминта чаще всего в подкожных тканях, слизистых оболочках и конъюнктиве глаз. В абсолютном большинстве случаев у больного человека развивается единственная особь, для которой организм человека является биологическим тупиком. Специфическая лабораторная диагностика дирофиляриоза не разработана. Выявление дирофилярий происходит случайно [4, 5].

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению случаев заражения дирофиляриозом людей в странах с умеренным климатом [1, 3]. За период с 1995 по 2003 годы инвазирование дирофиляриями среди людей было зарегистрировано на территории 37 государств. В РФ за 2006-2008 гг. выявлен 101 случай, за 2009-2011 гг. – 186 случаев, в 2011 г. – 84 случая, в 2012-2013 гг. – 143 случая. В Смоленской области с 2007 года выявлено 6 больных в возрасте 13-56 лет.

Рост заболеваемости данным гельминтозом, возможно, связан с повышением влажности воздуха, тёплыми зимами, которые создают благоприятные условия для массового выплода комаров. Кроме того, люди иногда путешествуют со своими животными, которые могут инфицироваться в эндемичных зонах. Также, в настоящее время отмечается рост завоза из жарких стран животных редких экзотических пород.

Результаты наблюдения

Приводим в качестве примера клиническое наблюдение. Ребенок Р., 13 лет, поступил в клинику детской хирургии СГМА 29 января 2013 г. с жалобами на наличие в области левого яичка округлого образования, которое было обнаружено около 2 недель назад в момент принятия ванны. Педиатром и хирургом по месту жительства заподозрено доброкачественное образование яичка, и ребенок направлен в клинику детской хирургии. Из анамнеза было выявлено, что в июле 2012 г. ребенок с семьей отдыхал у моря в пригороде Одессы.

При поступлении состояние удовлетворительное. Пациент правильного телосложения, пониженного питания. Со стороны внутренних органов – без особенностей. Живот мягкий, безболезненный. *Status localis*: оба яичка в мошонке, развиты соответственно возрасту. У нижнего полюса левого яичка подкожно определяется опухолевидное образование, округлой формы, до 1,3 см в диаметре, безболезненное при пальпации. Кожа мошонки не изменена.

Проведено УЗИ. Яички визуализируются в мошонке. Паренхима однородная, нормальной эхогенности. Придатки не изменены, структура однородная. Жидкости под оболочками нет. У нижнего полюса левого яичка визуализируется округлой формы образование размером до 12 мм с гиперэхогенными стенками и гипозоногенным неоднородным центром. В режиме ЦДК кровотока не определяется. Заключение: дермоидная киста? организовавшаяся гематома? Из результатов лабораторного обследования: общий анализ крови и общий анализ мочи без патологических сдвигов. Анализ кала на яйца глистов и соскоб на энтеробиоз отрицательные. С диагнозом «доброкачественное образование левой половины мошонки» пациент взят на операцию, которая проведена через 2 дня после поступления.

Под общей анестезией, после обработки операционного поля проведен разрез кожи левой половины мошонки над выявленным образованием до 2,5 см. Рассечена мясистая оболочка. При выделении образования из окружающих тканей нарушена целостность оболочки. При этом обнаружен и удален круглый живой червь длиной до 12-14 см, диаметром до 1-1,2 мм (рис. 1). Проведены гемостаз и туалет раны. Рана ушита послойно наглухо. Наложена асептическая повязка. Макропрепарат: паразитарная киста до 1,3 см в диаметре белесо-розоватого цвета, направлена на патогистологическое исследование. Стенка кисты представлена грануляционной тканью с участками волокнистой соединительной ткани и выраженной эозинофильной инфильтрацией. Диагноз: паразитарная киста левой половины мошонки (мясистой оболочки). При проведении паразитологической экспертизы определена принадлежность паразита к *Dirofilaria repens*.

Послеоперационный период протекал гладко. 5 февраля 2013 г. ребенок в удовлетворительном состоянии был выписан домой.

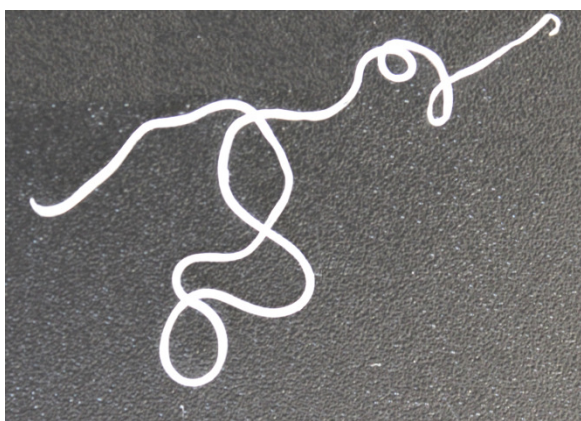


Рис. 1. *Dirofilaria repens*, извлеченная из-под кожи мошонки пациента Р., 13 лет

Заключение

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о наличии тенденции к расширению ареала распространения диروفилариоза с южных областей в зону умеренного климата. Заражение этим

редким гельминтом, вероятно, чаще всего происходит в период пребывания в странах и регионах с жарким климатом. Однако описаны случаи заболевания у людей, которые постоянно проживают в северных районах Российской Федерации [2]. Описанное наблюдение подтверждает необходимость ознакомления медицинской общественности с эпидемиологией и клиническими проявлениями дирофиляриоза.

Литература

1. Авдюхина Т.И., Постнова В.Ф., Абросимова Л.М. и др. Дирофиляриоз (*D. repens*) в Российской Федерации и некоторых странах СНГ: ситуация и тенденция ее изменения // Мед. паразитология. – 2003. – №4. – С. 44-48.
2. Батаева М.Е., Середа Т.В. Первые случаи дирофиляриоза на территории Кемеровской области / Мат. IV Ежегодн. Всерос. Конгресса по инф. болезням // Инф. болезни. – 2012. – №10. – С. 40.
3. Бронштейн А.М., Супряга В.Г., Лучшев В.И. и др. Дирофиляриоз человека, вызываемый *Dirofilaria (Nochtiella) repens*, – новая «возникающая» инфекция в Московском регионе // Инфекционные и паразитарные болезни в современном обществе. Клинико-лабораторное обеспечение инфектологии. – М., 2003. – С. 35-36.
4. Супряга В.Г., Старкова Т.В., Короткова Г.И. Клинический и паразитологический диагноз дирофиляриоза человека // Мед. паразитология. – 2002. – №1. – С. 53-55.
5. Токмалаев А.К., Кожевникова Г.М. Клиническая паразитология: протозоозы и гельминтозы. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 432 с.

Информация об авторах

Кирюшенкова Валентина Викторовна – ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: kiryusha-81@mail.ru

Лабузов Дмитрий Сергеевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детской хирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: docyzzz@list.ru

Тарасов Анатолий Андреевич – доцент, заведующий кафедрой детской хирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: tarasov.pedsurg@mail.ru

Гайкова Ольга Михайловна – ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: d.lavrinova@mail.ru

УДК 178.1+178.7

АНАЛИЗ ТИПИЧНОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРИВЫЧНЫХ ИНТОКСИКАЦИЙ НА ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

© Кузьменков А.Ю., Недзимовская Д.В., Матусков М.А.

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

Резюме: В статье представлены результаты анализа анкетирования по вопросам воздействия привычных интоксикаций (алкоголя и табакокурения) среди пациентов пульмонологического отделения ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска (n=30 человек) с диагнозом хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Установлено влияние гендерного признака на структуру типичности воздействия привычных интоксикаций. Для мужчин характерно курение сразу после пробуждения (p<0,05), предпочтение сигарет «тяжелых» более «легким» (p<0,05), во время болезни они не ограничивают себя в курении (p<0,05). Для женщин типично воздержание от курения в запрещенных местах (p<0,05), они легче отказываются от утренней сигареты (p<0,05), выкуривают менее 15 сигарет в день (p<0,05). Мужчины, и женщины употребляют алкоголь 1 раз в неделю (p<0,05), в компании (p<0,05), не употребляют пиво чаще трех раз в неделю (p<0,05). В отличие от женщин мужчины отдают предпочтение одному виду спиртного (p<0,05), для них характерно употребление крепких алкогольных напитков (p<0,05), выпитый объем больше 200 мл. за вечер (p<0,05) и они отмечают улучшение настроения после употребления алкоголя (p<0,05).

Ключевые слова: привычные интоксикации, курение, алкоголизм, ХОБЛ

ANALYSIS OF TYPICALITY OF EFFECTS OF HABITUAL INTOXICATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Kuzmenkov A.Y., Nedzimovskaya D.V., Matuskov M.A.

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

Summary: The article presents the results of the analysis on the impact of questioning habitual intoxication (alcohol and tobacco) patients in the Pulmonology Department of the "Clinical Hospital N 1" of Smolensk (n=30 people) with the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The influence of gender on the tag structure of typical effects of habitual intoxication was studied. Men characteristically smoking immediately after awakening (p<0.05), preferring cigarettes "heavy" (p<0.05), did not limit smoking (p<0.05). Women typically refraining from smoking in prohibited areas (p<0.05), easier reject morning cigarettes (p<0.05) and smoked at least 15 cigarettes per day (p<0.05). With regard to alcohol, the men and women drink 1 time per week (p<0.05), in the company (p<0.05), do not drink beer more than three times per week (p<0.05). Unlike women men prefer one type of alcohol (p<0.05), they are characterized by the use of alcoholic beverages (p<0.05), drunk more than 200 ml. in the evening (p<0.05) and they noted improvement in their mood after alcohol consumption (p<0.05).

Key words: habitual intoxication, smoking, alcoholism, COPD

Введение

Алкоголизм в развитых странах поражает около 7% населения. В Российской Федерации среди мужчин старше 15 лет страдают алкогольной зависимостью 10% населения, среди женщин – 1-3%. Если сегодняшние тенденции сохранятся, то, как считают учёные, в стране будут проживать 2075 г. примерно 50-55 млн. человек [1]. Население по состоянию здоровья находится в критическом состоянии (в настоящее время, как считают эксперты ВОЗ, по показателю «Уровень здоровья нации» Россия занимает 69 место в мире), в том числе, это связано и с алкоголизмом, так как коррелирующие с употреблением алкоголя заболевания дают очевидный рост (это хронические инфекционные заболевания, болезни сердца, легких, а так же других органов и систем) [4]. По статистике, курят 63% взрослого населения, из них каждая четвертая – женщина. По курению среди подростков страна находится на первом месте в мире. Во многих случаях курение является причиной хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), включая эмфизему и хронический бронхит. Риск смерти от бронхита и эмфиземы в 10 раз выше среди курящих мужчин и женщин [3]. Таким образом, алкоголизм и курение – прямая угроза национальной безопасности России.

Целью работы явилось провести анализ типичности обстоятельств воздействия привычных интоксикаций среди пациентов пульмонологического отделения Клинической больницы № 1 г. Смоленска и сравнить результаты, полученные в группах опрошенных.

Методика

Исследование проводилось путем анкетирования пациентов пульмонологического отделения ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. В анкетировании приняли участие 30 человек – 13 женщин и 17 мужчин. Возраст исследуемых варьировал от 50 до 70 лет.

Для изучения обстоятельств воздействия привычных интоксикаций (алкоголя и табакокурения) на респондентов авторами была подготовлена оригинальная анкета, включающая 16 вопросов (8 вопросов касающихся курения, 8 вопросов касающихся употребления алкоголя), на которые ответами были «да» или «нет».

Для обработки данных использовалась программа Excel MS Office 2007.

Выявлялись особенности проявления симптомов в номинальной дихотомической шкале у группы опрошенных мужчин и группы женщин с помощью бинаминального критерия Фишера. Выявленную типичность сравнивали между группами мужчин и женщин с помощью углового преобразования Фишера. Статистические гипотезы проверялись на уровне $\alpha=0,05$. Для получения несмещенных описательных характеристик использовался бутстреп анализ с количеством выборок равных 1000.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе данных нами получены следующие результаты. Курение сразу после пробуждения типично для мужчин (0,65, доверительный интервал 95%: 0,12-0,59, $p<0,05$), в то время как для женщин характерна иная ситуация (0,62, ДИ 95%: 0,39-0,92, $p<0,05$). При сравнении между группами оказалось, что выкуривают сигарету буквально сразу после пробуждения мужчины (0,65, ДИ 95%: 0,12-0,59, $p<0,05$), а женщины не курят сразу после сна. Для женщин типично воздержание от курения в запрещенных местах (0,69, ДИ 95%: 0,46-0,92, $p<0,05$), в то же время среди мужчин одинаково часто можно встретить как воздерживающихся от курения в запрещенных местах, так и мужчин, которым воздержаться от курения сигареты трудно (0,53, ДИ 95%: 0,24-0,71, $p>0,05$).

Таблица. Результаты анкетирования пациентов пульмонологического отделения ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска

Вопрос	Ответ «Да»	Ответ «Нет»
После пробуждения Вы сразу закуриваете сигарету?	16	14
Трудно ли для Вас воздержаться от курения в местах, где оно запрещено?	18	12
Вам трудно отказаться от первой сигареты утром?	13	17
Вы выкуриваете больше 15 сигарет в день?	13	17
Курите ли Вы чаще в первые часы после пробуждения, по сравнению с другим временем дня?	16	14
Курите ли Вы и тогда, когда болеете и лежите в постели большую часть дня?	18	12
Вы предпочитаете сигареты с более высоким содержанием никотина «лёгким» сигаретам?	14	16
Вдыхаете ли Вы дым?	19	11
Вы позволяете себе выпить один раз в неделю?	7	23
Алкоголь улучшает Ваше настроение?	17	13
Вы употребляете алкогольные напитки только по праздникам?	18	12
Употребляете ли Вы алкогольные напитки только в компании?	24	6
Позволяете ли Вы себе выпить пиво чаще, чем три раза в неделю?	7	23
Вы не отдаете предпочтение одному виду спиртного?	15	15
Предпочитаете ли Вы крепкие спиртные напитки (водка, коньяк и т.п.)?	13	17

При сравнении выявленных типичностей между группами оказалось, что женщины с большей вероятностью откажутся от сигареты, нежели мужчины (0,69, ДИ 95%: 0,46-0,92, $p < 0,05$). По данным исследования женщинам гораздо легче отказаться от утренней сигареты (0,69, ДИ 95%: 0,46-0,92, $p < 0,05$), в то время как мужчинам с равной вероятностью трудно или легко отказаться от сигареты утром (0,53, ДИ 95%: 0,24-0,71, $p > 0,05$). Среди опрошенных женщин не было выявлено куривших более 15 сигарет в день (0,69, ДИ 95%: 0,46-0,92, $p < 0,05$), в то же время среди мужчин одинаково часто можно встретить тех, кто курит более 15 сигарет в день, так и тех, кто выкуривает значительно меньше (0,53, ДИ 95%: 0,24-0,71, $p > 0,05$). При сравнении типичностей между группами оказалось, что женщины курят менее 15 сигарет в день, в отличие от мужчин (0,69, ДИ 95%: 0,46-0,92, $p < 0,05$). В группе мужчин типично курение во время болезни (0,65, ДИ 95%: 0,41-0,88, $p < 0,05$), а женщины одинаково часто как ограничивают себя в курении во время болезни, так и продолжают курить, не ограничивая количество сигарет (0,54, ДИ 95%: 0,23-0,77, $p > 0,05$). При сравнении типичностей между группами оказалось, что во время болезни не ограничивают себя в курении мужчины (0,65, ДИ 95%: 0,41-0,88, $p < 0,05$). Для мужчин типично предпочтение сигарет «тяжелых» более «легким» (0,65, ДИ 95%: 0,41-0,88, $p < 0,05$), в то время как для женщин характерна другая ситуация (0,77, ДИ 95%: 0,54-1) ($p < 0,05$). При сравнении типичностей между группами выяснилось, что мужчины предпочитают «тяжелые» сигареты (0,65, ДИ 95%: 0,41-0,88, $p < 0,05$), а женщины так называемые «легкие» сигареты.

Как для мужчин (0,71, ДИ 95%: 0,47-0,94, $p < 0,05$), так и для женщин (0,85, ДИ 95%: 0,62-1, $p < 0,05$) одинаково типично употребление алкоголя 1 раз в неделю. Для мужчин типично улучшение настроения после употребления алкоголя (0,82, ДИ 95%: 0,65-1, $p < 0,05$), а женщины улучшение настроения не отмечают (0,77, ДИ 95%: 0,54-1, $p < 0,05$). При сравнении типичностей признаков между группами выяснилось, что после приема алкоголя настроение улучшается чаще у мужчин. Как для женщин (0,85, ДИ 95%: 0,62-1, $p < 0,05$), так и для мужчин (0,77, ДИ 95%: 0,53-0,94, $p < 0,05$) оказалось типичным употребление алкоголя в компании. В свою очередь, при сравнении типичностей между группами для женщин оказалось наиболее типичным употребление алкоголя исключительно в компании (0,85, ДИ 95%: 0,62-1, $p < 0,05$). Для женщин характерно, что они не употребляют пиво чаще трех раз в неделю (0,85, ДИ 95%: 0,62-1, $p < 0,05$), для мужчин характерна аналогичная ситуация (0,71, ДИ 95%: 0,47-0,94, $p < 0,05$). Женщины отдают предпочтение разным видам спиртного (0,77, ДИ 95%: 0,54-1, $p < 0,05$), а мужчины – одному виду спиртного (0,59, ДИ 95%: 0,35-0,82, $p < 0,05$). Для мужчин характерно употребление крепких алкогольных напитков (0,59, ДИ 95%: 0,35-0,82, $p < 0,05$), в отличие от женщин, которые предпочитают более легкие напитки (0,77, ДИ 95%: 0,54-1,0, $p < 0,05$). Мужчины выпивают больше 200 мл алкоголя за вечер (0,59, ДИ 95%: 0,35-0,82, $p < 0,05$), а для женщин типично употребление меньшего количества алкоголя за вечер (0,77, ДИ 95%: 0,54-1,0, $p < 0,05$).

Полученные результаты о табакокурении сходны с данными многих исследовательских работ, основанных на анкетировании пациентов с ХОБЛ [5, 6]. Отмечается значительная приверженность мужчин к курению: выкуривание более 15 сигарет в день, предпочтение «тяжелых» видов сигарет, невозможность отказа от утренней сигареты, курения во время болезни [5, 6]. Полученные нами данные в плане алкоголя сходны с результатами ранее проведенных работ, которые демонстрировали одинаковое предпочтение, как и у мужчин, так и у женщин, к распиванию спиртных напитков в компании, «по праздникам», но не реже 1 раза в неделю [2]. По вопросам употребления крепких алкогольных напитков, объема выпитого за вечер и цели, достигаемой употреблением алкоголя (повышение настроения), в нашей работе также были продемонстрированы результаты, сходные с данными других авторов [2, 7].

Вывод

Выявлено статистически значимое влияние гендерного признака на структуру типичности воздействия привычных интоксикаций. Так для мужчин характерно курение сразу после пробуждения, предпочтение сигарет «тяжелых» более «легким», во время болезни они не ограничивают себя в курении. Для женщин типично воздержание от курения в запрещенных местах, они легче отказываются от утренней сигареты, выкуривают менее 15 сигарет в день. Что касается употребления алкоголя, то и мужчины, и женщины выпивают 1 раз в неделю, в компании, не употребляют пиво чаще трех раз в неделю. В отличие от женщин мужчины отдают предпочтение одному виду спиртного, для них характерно употребление крепких алкогольных напитков, выпитый объем больше 200 мл за вечер и они отмечают улучшение настроения после употребления алкоголя.

Литература

1. Гоголева А.В. Аддиктивное поведение и его профилактика. – М.: Изд.: НПО МОДЭК, 2003. – 240 с.
2. Нургалиева А.М. Взгляд пациентов на проблему алкоголизма в обществе // Бюл. мед. Интернет-конференций. – V.3, Is.3. – 2013. – P. 776-776.
3. de Marco R., Accordini S., Marcon A. et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – V.183. – P. 891-897.
4. World Health Report. Geneva: World Health Organization // Available from URL: <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>. 2000.
5. Tashkin D.P., Murray R.P. Smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease // Respir. Med. – 2009. – V.103, N7. – P. 963-974.
6. Andreas S., Hering T., Mühlig S. et al. Smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease: an effective medical intervention // Dtsch. Arztebl. Int. – 2009. – V.106, N16. –P. 276-282.
7. Greene C.C., Bradley K.A., Bryson C.L. et al. The association between alcohol consumption and risk of COPD exacerbation in a veteran population // Chest. – 2008. – V.134, N4. – P. 761-707.

Информация об авторах

Матусков Михаил Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: metod.sigma@gmail.com

Недзимовская Дарья Валентиновна – обучающаяся ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: nedzimule4ka@mail.ru

Кузьменков Алексей Юрьевич – обучающийся ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: kuzmenkov111@mail.ru

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ**ОБЗОРЫ***УДК 615.33***ПРОБЛЕМА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ГЕНЕРИКОВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ****© Цюман Ю.П., Фаращук Н.Ф.***Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

Резюме: Мировая тенденция распространения генериков обязывает к более пристальному вниманию к их качеству и эффективности. Продажа генерических препаратов в России резко возросла за последние 5 лет. Причем, часто наблюдается отличие в ряде физико-химических свойств воспроизведенных препаратов от оригинального продукта и друг от друга. Вопрос качества антибиотиков, самой многочисленной группы лекарственных средств, представляет особый интерес, так как значительная часть антимикробных препаратов выпускается в лекарственных формах для парентерального введения, а изучение биодоступности в данной ситуации не проводится. Для таких лекарственных форм абсолютно необходимым является выявление микробной контаминации, посторонних частиц, продуктов разрушения, остатков растворителя, а также загрязнение неорганическими веществами, поскольку все вышеуказанные примеси могут представлять потенциальную угрозу для здоровья пациента.

Ключевые слова: генерики и бренды, эффективность, качество, примеси в антибиотиках

**EFFICACY AND SAFETY OF ANTIMICROBIAL GENERICS FOR PARENTERAL ADMINISTRATION
Tsyuman Yu.P., Farashchuk N.F.***Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

Summary: The world tendency of generics wide use draws a particular attention to their quality and efficacy. Sale of generics preparations in Russia has sharply increased for the last 5 years. Certain differences in the number of physical and chemical properties of the reproduced preparations from the original medication and from each other are often observed. The issue of antibiotics quality which constitute the most numerous group of medical preparations, is of special interest as a significant part of antimicrobial preparations is manufactured for parenteral administration, but the study of bioavailability is not currently carried out. For such forms of medications, it is of prime necessity to reveal microbial contamination, foreign particles, waste products, solvent residual and pollution with inorganic substances, because all these impurities can be a potential threat for the health of the patient.

Key words: generics and brands, efficacy, quality, impurities in antibiotics

Введение

В условиях неуклонного роста фармацевтического рынка и уровня потребления лекарств качество лекарственных препаратов представляет собой важный аспект оказания эффективной медицинской помощи.

Отечественная фармацевтическая промышленность, основой которой является производство субстанций ЛС, практически уже не существует. В 1992 г. в России предприятия-производители обеспечивали потребность в субстанциях для производства антибиотиков – на 85%. За прошедшие 15 лет общее производство субстанций по номенклатуре снизилось более чем в 3 раза, а в натуральном выражении — почти в 18 раз, в том числе антибиотиков – в 100 раз [26]. Российские фармацевтические компании не менее чем в 90% случаев приобретают активные субстанции за рубежом. Росздравнадзор глубоко озабочен низким качеством приобретаемых активных фармацевтических субстанций [16]. С точки зрения Всемирной организации здравоохранения,

генерик является «мультиисточниковым» продуктом. То есть генерик собирают как детский конструктор. Все детали выполнены разными производителями, и, естественно, качество генериков зависит от всех участников [8].

Наиболее обсуждаемым вопросом в последние десятилетия является вопрос выбора между оригинальным препаратом и генериком. В результате влияния целого ряда факторов, в первую очередь экономических, во 2-м десятилетии XXI в. препаратом выбора становится качественный генерик с доказанной фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату. Как правило, мы отдаем предпочтение оригинальному препарату только при отсутствии качественного генерика. За последние 5 лет продажа генерических лекарств на семи ключевых рынках мира возросла в объемном выражении на 46% [31].

По данным IMS Health и DSM Group, в настоящее время на долю генериков приходится от 77 до 88% в натуральном выражении с тенденцией к увеличению [7]. В США на долю генерических препаратов приходится 12% фармрынка, в Канаде – 64%, Японии – 30% [30]. Доля генериков на рынках европейских стран превышает 25% и приближается к 100%. Высокий уровень пенетрации генерических ЛП отмечается в Германии (85%), Польше (85%), Великобритании (80%) и Франции (80%) [10, 18]. В России на долю генериков приходится абсолютное большинство продаваемых средств. Так, в Государственном реестре ЛС [6] в 2010 г. было зарегистрировано 19 347 наименований, из них оригинальные препараты составляли всего 7,5% (1 451), генерики – 92,5% (17 896 наименований) [5, 32].

Целью производства генериков является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения. Формулируя политику в отношении лекарств, ВОЗ считает, что при закупке и назначении лекарств в первую очередь следует иметь в виду, что основной целью здравоохранения является обеспечение качественными лекарствами тех, кто в них нуждается, и по ценам, доступным для них или для их страны [18].

Проблема качества препаратов

При сравнении оригинальных препаратов и их воспроизведенных копий выделяют три типа эквивалентности: фармацевтическая эквивалентность, фармакокинетическая эквивалентность (биоэквивалентность) и терапевтическая эквивалентность. Фармацевтическая эквивалентность – эквивалентность препаратов по качественному и количественному составу лекарственных компонентов, которая определяется по фармакопейным тестам [72]. Важным является и отсутствие значительных отклонений в составе вспомогательных компонентов, которые могут изменить качество препарата, его биодоступность, а иногда и привести к токсическим или аллергическим реакциям [17]. В США при повторной проверке биоэквивалентности обнаруживаются расхождения данных в 20% случаев [24].

При изучении эквивалентности антибактериальных средств фармацевтическая эквивалентность имеет огромное значение, поскольку значительная часть химиотерапевтических средств выпускается в лекарственных формах для парентерального введения. Так как такие препараты попадают непосредственно в системный кровоток, минуя пищеварительную систему, то изучение биодоступности таких лекарственных средств не проводится. Немаловажным при изучении химической идентичности двух лекарственных средств является выявление микробной контаминации, посторонних частиц, продуктов разрушения, остатков растворителя, а также загрязнения неорганическими веществами, поскольку все вышеуказанные посторонние примеси могут представлять собой потенциальную угрозу здоровью пациента [3].

Хотя состав генериков и должен максимально соответствовать таковому оригинальных препаратов, с учетом нюансов технологий изготовления, а также многих других субъективных факторов добиться желаемой идентичности на практике чрезвычайно сложно [15].

Воспроизведенные препараты часто отличаются как от оригинального продукта, так и друг от друга рядом физико-химических свойств и это неизбежно влечет за собой изменение (чаще всего, снижение) их терапевтической активности или ухудшение профиля безопасности применяемых воспроизведенных препаратов. В клинической практике нередко встречается развитие тяжелых аллергических реакций при приеме генерика у пациентов, которые до этого длительное время принимали оригинальный препарат без каких-либо побочных явлений [13].

По данным исследований ВОЗ, 10-20% генерических лекарственных препаратов, отобранных для проведения исследований по контролю качества, не смогли пройти такую проверку. Это

обусловлено использованием более дешевых и менее очищенных химических веществ и субстанций [13, 43]. При изготовлении генериков используются модифицированные методы синтеза, которые могут приводить к образованию токсичных примесей, продуктов деградации и т.д.

Химические примеси, появляющиеся в процессе синтеза того или иного лекарства или из-за его нестабильности, могут спровоцировать токсические явления при его употреблении. Примеси и продукты деградации как результат изменения формы соли активного компонента потенциально могут оказывать и генотоксичный эффект [60].

Загрязнение посторонними частицами может быть охарактеризовано как нерастворимый материал неизбежно присутствующий в парентеральных растворах [57, 65]. В настоящее время чрезвычайно трудно, и соответственно дорого, удалять материал в диапазоне 1 микрон и субмикрон. Фармацевтические препараты-генерики для внутривенного введения, будучи доступными из-за низкой стоимости, всегда содержат некоторые частицы с размерами от молекулярного уровня до видимого или различные совокупности частиц [50].

Различные твердые частицы постоянно присутствуют в окружающей среде, причем даже там, где созданы асептические условия. Загрязнение лекарственных средств может произойти во время их производства [68], транспортировки или хранения, а также при непосредственном использовании в клинических условиях. Например, возможно попадание частиц стекла при вскрытии ампулы, частиц резины или пластика, из которых изготовлены пробки флаконов или шприцы [3]. Чужеродные неорганические частицы, такие как металл, ржавчина, стекло, песок, краска, и т.д., могут по неосторожности попасть в лекарственные препараты или при недостаточном внимании к условиям изготовления [46]. Есть данные о присутствии частиц в парентеральных растворах, таких как волокна асбеста, частицы резины, химические примеси, волокна целлюлозы, грибы, крахмал, диатомовые водоросли [42, 47].

Главная опасность наличия в инъекционном растворе твердых частиц – возможность закупорки сосудов, которая может вызвать смертельный исход в случае, если закупоренными окажутся сосуды, питающие сердце или продолговатый мозг [2].
<http://vko.kiron.info/sites/files/node/0266/image004.gif>

Твердые микроскопические частицы могут приводить к развитию нежелательных реакций различной степени тяжести: от скрытых легочных гранулем, локальных инфарктов в тканях до тяжелых дыхательных расстройств и летального исхода [3]. Особенно опасен асбест, т.к. содержащийся в нем хризотил может быть причиной злокачественных новообразований. Это послужило основанием для запрета на использование асбеста в производстве инъекционных препаратов. Волокна целлюлозы и частички полимеров, введенные внутривенно, могут являться причиной гранулем и микротромбов в легких больных.

Проблема примесей в препаратах, вводимых внутривенно, давно интересовала ученых медиков. Так, например, проводились исследования на здоровых животных с целью демонстрации клинически значимых неблагоприятных эффектов введения примесей. В 1949 г. von Glahn W.C. вводил хлопковые волокна внутривенно кроликам и наблюдал формирование легочных гранулём вокруг волокон, застрявших в пределах легочного микрообращения [49]. Wartmann W.B. (1951 г.) и сотрудники наблюдали легочные гранулёмы у кроликов после внутривенной инъекции волокон от фильтровальной бумаги. Stehbens W.E., и Florey H.W. (1960 г.) вводили кроликам внутривенно частицы в диаметре 0,2-0,5 мм и обнаружили микротромбоз, связанный с тромбоцитами и нейтрофилами. Есть данные Garvan J.M. и Gunner B.W. (1963 г.), которые сообщают, что в экспериментах, выполненных на кроликах, получающих загрязненные растворы, в легких были обнаружены капиллярные и артериальные гранулёмы. По оценкам, на каждые 500 мл внутривенно вводимого раствора на каждого кролика приходилось 5000 гранулем.

Sarrut и Nezelof описали 25 случаев легочных артериальных повреждений при вскрытии трупов младенцев, которые получили внутривенные инъекции больших объемов жидкостей [67]. Было также несколько сообщений, описывающих вредные последствия при использовании внутривенных препаратов из-за загрязняющих частиц, в пределах от офтальмологических осложнений [38], инфаркта ткани [55, 70], и серьезных легочных нарушений [41, 44, 52] до смертельной критически опасной остановки сердца [40, 76]. Наконец, несколько сообщений указывали на легочные осложнения из-за загрязняющих частиц в кардиоплегических растворах [51, 63]. Особенно интересным в исследовании Walpot H. и коллег (1989 г.) было наблюдение, что большинство микротромбозов было связано с частицами меньше 2 мм в диаметре (стекло, латекс, и полимеры), которые составляют большую часть загрязняющих частиц во внутривенных жидкостях. Проблема загрязнения частицами может возникнуть при парентеральном введении труднорастворимых антимикробных препаратов [17, 22].

Очевидно, для того, чтобы воспользоваться экономическим преимуществом генериков, не уступающих по качеству, безопасности и эффективности брендам, необходима действенная система контроля их качества и внедрение в практику научно обоснованных критериев оценки эффективности и безопасности генерических препаратов, которые производятся различными фирмами [13].

В ряде статей [36, 65] описываются разработанные подходы и методы для выделения и идентификации примесей и продуктов деградации, связанных с процессом производства, при использовании массовой спектрометрии, ядерного магнитного резонанса (ЯМР), высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC).

Законодательная база и стандарты качества

Для выявления нарушений требуется химико-аналитическая экспертиза препаратов. Производственные стандарты, так же как и проверки качества с целью ограничения механического загрязнения очень отличаются в различных странах и фармацевтических компаниях [45, 58, 59, 73, 77] и примеси могут быть полностью непредсказуемыми в увеличивающемся объеме некачественных лекарственных препаратов [35, 56]. Например, USP (Фармакопея США) не дает никаких спецификаций на ограничение содержания посторонних частиц в парентеральных препаратах [39]. Однако, должна быть уверенность, что при производстве генерика соблюдаются стандарты GMP [19].

В течение многих лет крупнейшие фармацевтические компании работали над тем, чтобы не допустить конкуренции со стороны представителей генерического бизнеса. Однако теперь многие из R&D-компаний сами присоединяются к числу тех, кому противостояли все это время. Например, компания Pfizer приобрела права на маркетинг 12 инъекционных антибиотиков в США и Европе, включая пенициллины и цефалоспорины. Компания Astra Zeneca в марте 2010 г. сообщила о своем партнерстве с Torrent Pharmaceuticals, в результате которого компания первоначально получает 18 генериков, произведенных индийским партнером, которые снабдит своим товарным знаком. В феврале 2011 г. FDA был запрещен импорт в США 4 антибиотиков из группы цефалоспоринов: Cefazolin, Cefotaxime, Ceftazidime, Ceftriaxone, произведенных компанией Augobindo для компании Pfizer. В этой связи в ближайшее время высока вероятность проведения сравнительных исследований эффективности и безопасности оригинальных препаратов, произведенных аутсорсингом в Индии и Китае, с качественными генериками, произведенными по стандартам GMP. Очень вероятно, что результаты таких исследований будут не в пользу аутсорсинговых оригинальных препаратов.

В странах ЕС генерики, наряду с инновационными ЛС, отвечают общим требованиям качества, эффективности и безопасности, заложенным в рамках гармонизированных регламентов.

К сожалению, российские генерики на сегодняшний день не могут конкурировать с европейскими по качеству. Руководитель Федерального агентства по надзору в сфере здравоохранения и социального развития («Росздравнадзор») Е. А. Тельнова отметила, что на конец 2010 г. стандарту GMP соответствует только 56 из 454 российских производителей. При исследовании фармацевтической эквивалентности не оцениваются содержание токсических примесей, наличие продуктов деградации, качество наполнителя. Сравнительные исследования с оригинальным препаратом единичны, чаще не рандомизированы, отсутствует стандарт допустимых отклонений в клинической эффективности и безопасности [31].

Пока, для того чтобы зарегистрировать генерик в РФ, достаточно представить данные фармацевтической и биологической эквивалентности, которые, к сожалению, не подлежат проверке на этапе регистрации. Приходится полагаться на добросовестность фирм производителей. Серьезной проблемой также является отсутствие в РФ четкого регламента сопоставления генериков и оригинальных препаратов [12, 14, 20].

О переходе российских фармацевтических предприятий на международные стандарты GMP говорят уже давно, неоднократно назначались и не исполнялись сроки этого перехода. Затраты российской фармотрасли по техническому перевооружению, обучению персонала, валидации производственных систем в целом оцениваются экспертами в 1,5-2,0 млрд. долларов [20, 29].

В России качество препарата оценивается фармакопейными методами, описанными в нормативной документации (НД), при этом традиционно проводится анализ на установление подлинности ЛП, оценка его чистоты и количественное определение. В НД могут быть заложены методики, оценивающие качество ЛП по специфическим, характерным для конкретной лекарственной формы параметрам (например, для антибиотиков) [1]. В нашей стране на каждый

воспроизведённый ЛП имеется отдельная НД как для отечественного, так и для зарубежного продукта. Для отечественных препаратов этим документом является фармакопейная статья предприятия (ФСП). При этом каждый производитель, руководствуясь общими фармакопейными статьями, а также ориентируясь на зарубежные фармакопеи и существующие НД других производителей, может закладывать в свои НД нормы, которые впоследствии приведут к ухудшению качества препарата [1]. При соблюдении норм чистоты, заложенных в единый государственный фармакопейный стандарт качества ЛП, гармонизированный с европейскими стандартами, вопрос влияния примесей на качество препарата, как правило, не возникает. Однако в нашей стране такого стандарта качества (т.е. государственной фармакопеи), в полноценном виде пока нет, а существующая нормативная документация производителей в виде ФСП и НД разнообразна, что ставит под сомнение параметры качества выпускаемой продукции и косвенно влияет на их эффективность и безопасность [9]. На качество воспроизведённого ЛП существенное влияние оказывают качество субстанций и вспомогательных веществ, а также качество упаковки [34]. Произведённые вне соблюдения данных стандартов ЛП нельзя считать однородными по всем выпущенным сериям, что может влиять на их эффективность и безопасность [28]. В нашей стране необходимо создание базы ЛП, которые также будут разделены на 2 группы (по аналогии с «Оранжевой книгой»): одна – генерики, имеющие доказательства биоэквивалентности, вторая – ЛП имеют только данные по фармакокинетике, а результаты исследования биоэквивалентности в стадии изучения или отсутствуют [9, 32].

Антимикробные препараты

По расходам на лечение инфекционных заболеваний и осложнений антибиотики занимают первое место [3]. Применение некачественных генерических антибиотиков приводит к формированию резистентности бактерий, вирусов и грибов к антимикробным препаратам [27], к хронизации заболеваний, росту инвалидизации и смертности [2, 33].

При выборе генерического антибиотика мы должны быть уверены в его соответствии общепринятым стандартам по содержанию активного вещества, концентрации примесей [25]. Качество препаратов является важным фактором, который обеспечивает эффективность антибактериальной терапии.

Интересна работа, в которой представлены результаты сравнительного исследования качества оригинального кларитромицина (Клацид, Abbott Laboratories, USA) и 65 его генериков из 18 стран Европы, Латинской Америки, Азии, Африки и Тихоокеанского региона [17]. У 9% образцов, в т.ч. и европейских производителей, содержание кларитромицина не соответствовало стандартам компании разработчика оригинального препарата (95-105% от дозы, указанной на упаковке). Из 50 исследованных в данном эксперименте генериков 34% показали меньшую скорость высвобождения активного кларитромицина при растворении по сравнению с оригинальным препаратом. Однако большинство из них уложились в нормы растворимости (80% препарата за 30 мин.), установленные Abbott Laboratories для данного антибиотика. Значительное число (19%) генериков имело превышение рекомендованного данной компанией 3%-го лимита посторонних примесей. При этом 30% лекарственных средств превысили 0,8%-й лимит по диоксиметилэритромицину А.

Показательным является исследование, в котором с помощью «слепого» метода сравнивали химико-фармацевтические свойства оригинального азитромицина и нескольких его генериков, выявив при этом ряд существенных различий как по составу, так и по растворимости капсул. Так, при примерно одинаковом количестве активного вещества содержание примесей в генериках различалось в разы. При оценке одного из генериков только при значении pH 1,2-4,5 удавалось достигать растворимости чуть более 1/3. При pH 6,8 оригинальный препарат растворялся почти весь (на 74,9%), растворимость генерика составляла 0%. Следовательно, судить об эквивалентности генериков оригинальному препарату в данном случае не представляется возможным, равно как и ожидать от них аналогичного клинического эффекта [15].

C.N. Nightingale (2000 г.) сравнил оригинальный препарат кларитромицина (Клацид) с 40 копиями, производимыми в 13 и в 18 странах Латинской Америки, Азии и Африки, в отношении биоэквивалентности, применив стандарты Американской фармакопеи [37, 61, 62]. Основные результаты сформулированы следующим образом: 80% генериков отличаются от оригинала по количеству действующего вещества в одной единице продукта; количество примесей, не имеющих отношения к действующему веществу – кларитромицину, – в большинстве образцов больше, чем в оригинале. В самом «лучшем» генерике их 2%, в «худшем» – до 32% [14].

Примером отсутствия терапевтической эквивалентности являются результаты сравнительного изучения антигипертензивной эффективности генериков эналаприла и оригинального ЛС – Ренитека. Продемонстрировано, что дозе Ренитека 12 мг, необходимой для достижения целевого АД, были эквивалентны различные дозы генериков [21].

Приводятся данные об изучении клинической эффективности двух цефотаксимов-генериков при лечении абсцессов легких (данные генерики широко присутствуют на фармацевтическом рынке России и применяются во многих ЛПУ). В исследование были включены 63 пациента, находившиеся на лечении в отделении торакальной хирургии ОГУЗ «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» за период с 1 января 2002 г. по 15 октября 2004 г. Пациенты были разделены на 2 группы. Одна группа получала Цефабол (цефотаксим производства ООО «АБОЛмед») по 1,0 г 4 раза в сутки внутримышечно, другая группа – Цефотаксим (производство индийской фирмы «Промедэкспорт») в аналогичной дозировке. Продолжительность антибиотикотерапии составляла от 5 до 10 дней (по усмотрению лечащего врача). Результаты исследования показали, что средняя продолжительность антибактериальной терапии Цефаболом составила $7,4 \pm 0,24$ дня, в то время как Цефотаксимом – $9,79 \pm 0,37$ дней. При назначении Цефабола отчетливая положительная динамика (нормализация температуры тела, улучшение общего состояния больного) наблюдалась уже на 4-е сутки лечения, при назначении Цефотаксима – на 5-6-е сутки. Таким образом, Цефабол (ООО «АБОЛмед», Россия) при лечении абсцессов легких является с клинической точки зрения более эффективным цефалоспорином-генериком по сравнению с Цефотаксимом («Промедэкспорт», Индия). Курс антибактериальной терапии абсцессов легких при лечении Цефотаксимом в среднем на 2,25 дней дольше, чем при лечении Цефаболом, что значительно повышает стоимость пребывания больных в стационаре за счет увеличения койко-дней. В связи с этим, применение Цефабола для лечения абсцесса легкого является более целесообразным по сравнению с Цефотаксимом, как с клинической, так и с фармакоэкономической точки зрения [11]. Исследование качества физико-химических свойств и содержания активного вещества в этих препаратах не проводилось, но можно предположить, что разная их клиническая эффективность связана с их фармацевтической неэквивалентностью.

Примером несоответствия качества представленных на отечественном фармрынке генериков оригинальному препарату может являться недавно проведенное в НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО Смоленской государственной медицинской академии Минздрава России сравнительное исследование качества оригинального меропенема (Меронем, Astra Zeneca UK Ltd.) и одного из представленных на отечественном рынке генерика (Меропенем Спенсер, Cooper Pharma Ltd.) [22]. Было показано, что образцы препарата «Меропенем Спенсер» характеризовались недопустимо долгим временем растворения содержимого флакона и содержали различное количество нерастворимых примесей. Растворение содержимого флаконов «Меропенем Спенсер» занимало от 20 мин. до 3 ч., а через 4 ч. после разведения во флаконах содержались видимые на глаз нерастворенные частицы, тогда как для полного растворения препарата «Меронем» требовалось менее 5 мин. [13].

Изучение фармацевтических свойств наиболее популярных в России генериков азитромицина показало, что общее количество примесей в копиях в 3,1-5,2 раза превышает таковое в оригинале (Сумамед, Pliva), в том числе неизвестных примесей – в 2-3,4 раза [23]. Важно, что изменение фармацевтических свойств препарата-генерика снижает его биодоступность и в конечном итоге приведет к изменению его специфической антибактериальной активности, уменьшению концентрации в тканях и ослаблению терапевтического эффекта.

Rebagay T.V., DeLuca P.P. исследовали влияние pH на степень и природу загрязнения частицами в внутривенном растворе натриевой соли цефалотина. Уровень загрязнения частицами более чем 10 мкм в размере уменьшался с увеличением pH к минимальному уровню между pH 7 и 8 [66].

Исследование влияния методов растворения амфотерицина В на загрязнение частицами показало, что они были особенно заметны при энергичном встряхивании после добавления воды во флакон. По данным рентгеновского анализа комплекс амфотерицина В-деоксолата содержал силикон, отделившийся от компонентов флакона [69].

Интересны исследования по определению содержания загрязняющих частиц в растворах для инъекций цефалоспоринов. Из 11 исследованных препаратов цефалоспоринов все, за исключением двух, не превышали требования USP по содержанию частиц, эффективный диаметр которых 10-25 мкм [64]. Kilarsky D.J., Visconti J.A., Frank S.G. приводят данные об изучении количества и размеров загрязняющих частиц в трех препаратах цефалоспоринов и новом препарате, порошке для инъекций натриевой соли анофилизированного цефалоспоринов. В диапазоне 10-24 микрон препараты цефалотин, цефапирин и цефрадин содержали значительно большее количество частиц, чем анофилизированный препарат цефалотин [53].

Особого внимания заслуживает исследование последствий систематического введения частиц, содержащихся в 1 г 3-х оригинальных препаратах антибиотика цефотаксима внутривенно хомякам, при использовании прижизненной флуоресцентной микроскопии. Несколько животных были подвергнуты исследованию с целью моделирования клинической ситуации в результате загрязнения препаратов примесями. Не у всех животных вызывались существенные функциональные или морфологические повреждения [48, 49, 71, 75]. Инъекция частиц, содержащихся в этих трех оригинальных препаратах не затрагивала капиллярное кровоснабжение в нормальной мускулатуре. Однако, инъекция частиц от двух генерических препаратов вещества значительно уменьшала капиллярное снабжение в ткани мышцы, которая была предварительно подвергнута 4 ч. ишемии, вызванной давлением и 2 ч. реперфузии. Потеря капиллярного кровообращения из-за инъекции частиц или инъекции стандартизированных микросфер зависела от степени повреждения мышцы ишемией, вызванной реперфузией. Полученные данные позволяют предположить, что загрязняющие частицы, возможно, не представляют большую угрозу для неповрежденной ткани, но могут быть особо опасны для пациентов после травмы, хирургического вмешательства, или сепсиса и, таким образом, предрасполагают к осложнениям, типа острого дыхательного болевого синдрома или другим видам патологии [56].

При исследовании фармацевтической эквивалентности 34 генериков цефтриаксона оригинальному препарату Роцефин (F. Hoffmann La Roche, Швейцария) было проведено 17 количественных и качественных фармацевтических тестов для оценки физической и химической чистоты препарата, описанных в Американской и Европейской Фармакопеях [54]. Результаты этой работы показали существенную разницу в показателях фармацевтического качества генерических препаратов цефтриаксона при сравнении их с брендом. В 18 случаях были нарушены стандарты качества, установленные Европейской и Американской Фармакопеями, в 100 случаях – фармацевтические стандарты компании F. Hoffmann La Roche. У одного генерика были выявлены отклонения по 10 показателям. Наиболее частыми отклонениями, обнаруженными при тестировании генериков цефтриаксона, было нарушение прозрачности раствора и наличие примеси тиотриазина, что может свидетельствовать о разложении активного вещества и, таким образом, является индикатором фармацевтического качества. У 4 протестированных генериков была нарушена стерильность упаковки. По количеству посторонних примесей в 18 из 34 исследованных препаратов содержание их превышало таковое в Роцефине в 5 раз, а в 11 препаратах – более чем в 10 раз.

Заключение

Из приведенных фактов вытекает совершенно очевидный вывод: генерики, которые по терапевтической эффективности уступают бренду, теряют свое главное преимущество перед ним – меньшую стоимость. Таким образом, для клинициста крайне важны данные об аналогичности генерика и оригинального препарата.

Как же решается проблема качества генериков в развитых странах? Прежде всего, за счет жесткого контроля качества ЛС. Но самое главное отличие от практики в РФ в том, что врач информирован о статусе любого лекарственного препарата. Как же можно выбрать качественный генерик в России?

Во-первых, по мнению экспертов, качество генерика вполне удовлетворительно, если ЛС зарегистрировано в странах с развитой контрольно-разрешительной системой, к которым относятся члены PIC-PI C/S – «Конвенции и схемы сотрудничества по фармацевтическим инспекциям» (члены Евросоюза, США, Япония, Канада, Австралия, Австрия, Швейцария, Норвегия, Венгрия, Чехия, Словакия, Сингапур) [4, 20]. Вполне ясно, что использовать данные критерии практический врач не может. У него просто на это нет времени и возможностей [30].

Ответственность за недостаточную информированность врача несет государство, которое должно обеспечивать все категории населения непредвзятой и доказательной информацией в отношении ЛС. Безусловно, наиболее простым решением проблемы с точки зрения практического врача был бы допуск на фармацевтический рынок РФ только качественных генерических ЛС [29].

Принимая во внимание ряд сложностей государственного контроля качества лекарственных средств, предлагается возможность возложения такого рода обязанностей на независимые институты, обладающие необходимыми техническими средствами. Первым шагом в получении такого опыта могут служить примеры сравнения фармацевтического качества уже зарегистрированных антибиотиков с возможными кандидатами на вхождение в данный сектор рынка. Следующими шагами на пути доказательства взаимозаменяемости препаратов должны

быть изучение биоэквивалентности и, по возможности, сравнительные клинические исследования эффективности и безопасности [13].

Внедрение в нашей стране стандартов GMP повысит качество генериков, а вместе с тем, эффективность и безопасность. Закрепление на законодательном уровне критериев взаимозаменяемости ЛП, создание единой базы оригинальных и воспроизведённых препаратов и доступность информации об их био- и терапевтической эквивалентности позволит повысить качество оказания медицинской помощи населению [32].

Литература

1. Арзамасцев А.П., Дорофеев В.Л. Эквивалентность воспроизведенных лекарственных средств: фармацевтические аспекты // Ведомости НЦ ЭСМП. – Т.2207, №1. – С. 6-1.
2. Белоусов Ю.Б. Дженерики – мифы и реалии // Remedium. – 2003. – № 7-8. – С. 4-9.
3. Бут Г. Бренды или генерики? // Новости мед. и фармации. – 2007. – Т.206, № 2. – С. 4.
4. Васильева Т.Г. Генерики. Что это такое и могут ли они заменить оригинальные лекарственные средства? // URL: <http://www.medicus.ru/pharmacology/patient/generiki-cto-eto-takoe-i-mogut-li-oni-zamenitoriginalnye-lekarstvennye-sredstva-33049.phtml> (07.05.2014).
5. Верстакова О.Л. Современные требования к экспертизе эффективности и безопасности лекарственных средств // Ежегодн. межрегион. конф. «Актуальные проблемы обеспечения качества лекарственной и медицинской помощи», Сочи, 2011 г. // URL: http://www.fru.ru/sochi/sochi_pr_2011/26/kachestvo_LS/Verstakova.pdf (08.05.2014).
6. Государственный реестр лекарственных средств // URL: <http://grls.rosminzdrav.ru> (08.05.2014)
7. Давыдова К.С. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные средства – реалии современного фармацевтического рынка // Ремедиум. – 2011. - №2. – С. 69-70.
8. Дорофеев В.Л., Арзамасцев А.П. Актуальные проблемы и новые методы стандартизации и контроля качества ЛС: Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство», 2009 г. // URL: <http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=24753> (07.05.2014).
9. Дорофеев В.Л. Проблема взаимозаменяемости лекарственных средств требует решения многих важных вопросов // Новости GMP. – 2013. – Т.3, №1. – С. 60-63.
10. Дмитрик Е. Прогноз расходов на лекарственные средства для стран ЕС до 2016 г. // Аптека. – №897 (26) 01.07.2013 / URL: <http://www.apteka.ua/article/239552> (07.05.2014).
11. Дробязгин Е.А., Котельников А.И. Сравнительный анализ клинической эффективности двух цефотаксимов-генериков при лечении абсцессов легких // URL: http://www.abolmed.ru/464/473/420/421/news_58.html 03.02.2011 (07.05.2014).
12. Жердев В.П., Колыванов Г.Б., Литвин А.А. Корреляция «in vitro-in vivo»: может ли тест «растворение» заменить исследование биоэквивалентности лекарственных препаратов? // Фарматека. – 2003. – №3. – С. 109-111.
13. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Проблема качества генериков и оценка их соответствия оригинальным препаратам // КМАХ. – 2010. – Т.12, №4. – С.314-320.
14. Карпов О.И. Оригинальные препараты и копии макролидов: тенденции противостояния // Фарматека. – 2004. – № 3-4. – С. 83-87.
15. Козлов С.Н. Политика применения антибиотиков и обоснование включения антимикробных препаратов в формуляр лечебного учреждения // Фарматека. – № 4. – 2007. – С. 40-43.
16. Косенко В.В. Стандартизация качества ЛС в РФ: Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», 10.04.2009 // URL: <http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=24753> (08.05.2014).
17. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Кларитромицин как неотъемлемый компонент антихеликобактерной терапии // Фарматека. – 2009. – №6. – С. 22-29.
18. Максимов М.Л. Выбор между оригиналом и генериком в повседневной практике // Лечебн. дело. – 2012. – №1. – С.10-15
19. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолипецкая В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? // Кардиоваскул. тер. и профилактика. – 2004. – №4. – С. 77-82.
20. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении // Фарматека. – 2003. – №3. – С. 103-108.
21. Недогада С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ангиотензинпревращающего фермента эналаприла (ренитека, энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью // Артериальн. гипертония. – 2000. – №1. – С. 52-55.

22. Никулин А.А., Цюман Ю.П., Мартинович А.А. и др. К вопросу о взаимозаменяемости внутривенных форм оригинальных и генерических препаратов: нужны ли сравнительные исследования? // КМАХ. – 2010. – №12. – С. 31-40.
23. Панюшин Р.Д. Оригинальные и дженериковые препараты: единство или борьба противоположностей? // Фарм. вестник. – 2003. – №16. – С. 23.
24. Петров В.И. Создание новых отечественных инновационных лекарственных средств как основа лекарственной безопасности России // XVII Рос. нац. конгресс «Человек и Лекарство», 2010 г., Ч.2 / URL: <http://pda.apteka.ua/article/38965> (08.05.2014).
25. Розенсон О.Л., Страчунский Л.С. Оценка стоимости и эффективности антибактериальной терапии // Рус. мед. журнал. – 1998. – Т.6, №4. – С. 251-258.
26. Романова С.А., Хабенский Б.М. Ассоциация «Союзмедпром», «Ремедиум». Стратегическая роль отрасли в обеспечении национальной безопасности страны // URL: <http://www.remedium.ru> (09.04.2009).
27. Страчунский Л.С., Розенсон О.Л. Ступенчатая терапия: новый подход к применению антибактериальных препаратов // Клинич. фармакол. и терапия. – 1997. – Т.6, №4. – С. 20-24.
28. Талибов О.Б. Генерики и эквивалентность лекарственных препаратов // Мед. газета «Здоровье Украины». – Киев, 2008. – №5. – С. 12-16.
29. Гарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача // Рус. мед. журнал. – 2008. – Т.16, №5. – С. 333-337
30. Гарловская Е.И. Генерики в реальной клинической практике // Артериальн. гипертензия. – 2009. – Т.15, №4. – С.512-515.
31. Трухан Д.И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса // Справочн. поликлинич. врача. – 2012. – №5. – С.4-8.
32. Хосева Е.Н., Морозова Т.Е. Экономические преимущества и слабые стороны генериков в системе лекарственного обеспечения населения в России и за рубежом // Качеств. клинич. практика. – 2013. – №2. – С.63-68
33. Ушакова Е.А. Проблемы фальсификации лекарственных средств: фокус на антимикробные препараты // Клинич. микробиол. и антимикробн. Химиотерапия. – 2005. – №2. – С. 167-173.
34. Ушкалова Е.А. Российский фармацевтический рынок: проблемы качества воспроизведенных препаратов // Трудный пациент. – 2005. – №7-8 / URL: http://www.t-pacient.ru/archive/n7n8-2005/n7n8-2005_787.html (08.05.2014).
35. Abramov V. Counterfeit drugs-cottage industry or organized crime. – WHO, Office of Press and Public Relations, Geneva. PR2000 / WHA021, 2000.
36. Alsante K.M., Hatajik T.D., Lohr L.L., Sharp T.R. Isolation and identification of process related impurities and degradation products from pharmaceutical drug candidates. Part 1. // Am. Pharmaceut. Rev. – 2001. – V.1, N4. – P. 70-78.
37. Approved drug products and legal requirements. USPDI, 16thed. – V.III. – 1996.
38. AtLee W.E. Talc and cornstarch emboli in eyes of drug abusers // JAMA. – 1972. – N219. – P. 49-51.
39. Bikhazi A.B, Shiatis J.A., Haddad A.F. Quantitative estimation of particulate matter in pharmaceutical preparations intended for intravenous administration / J. Pharm. Sci. – 1977. – V.2, N66. – P. 181-186.
40. Butz W.C. Pulmonary arteriole foreign body granuloma associated with angiomas resulting from the intravenous injection of oral medication // J. Forensic Sci. – 1969. – N14. – P. 317-322.
41. Cherubin C.E. The medical sequelae of narcotic addiction // Ann. Intern. Med. – 1967. – N67. – P. 23-33.
42. Dando W. Particulate contamination of parenterals // Anesth. Prog. – 1979. – V.5, N26 – P. 127-128.
43. Division of Drug Management and Policies. Summary of Counterfeit Drug Database as April 1999 [unpublished manuscript]. – Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999.
44. Douglas F.G., Kafilmout K.J., Patt N.L. Foreign particle embolism in drug addicts: respiratory pathophysiology // Ann. Intern. Med. – 1971. – N75. – P. 865-872.
45. Draft R.G., Graf J. Identifying particle contaminants // Bull. Parenter Drug Assoc. – 1974. – N28. – P. 35-52.
46. Eisenberg W.V. Inorganic particle content of foods and drugs // Environ. Health Perspect. 1974. – N9. – P. 183-191.
47. Garvan J.M., Gunner B.W. The harmful effects of particles in intravenous fluids // Med. J. Austr. – 1964. – N2. – P. 1-6.
48. Garvan J.M., Gunner B.W. Intravenous fluids: a solution containing such particles must not be used // Med. J. Austr. – 1963. – N50. – P. 140-145.
49. von Glahn W.C., Hall J.W. The reaction produced in the pulmonary arteries by emboli of cotton fibres // Am. J. Pathol. – 1949. – N25. – P. 575-584.
50. Groves M.J. Particulate contamination in parenterals: current issues // Bull. Chim. Farm. – 1991. – V.9, N130. – P. 347-354.

51. Hellinger A., Piotrowski J., Konerding M.A. et al. Impact of particulate contamination in crystalloid cardioplegic solutions: studies by scanning and transmission electron microscopy // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1997. – N45. – P. 20-26.
52. Johnston W.H., Waisman J. Pulmonary cornstarch granulomas in a drug user // *Arch. Path.* – 1971. – N92. – P. 196-202.
53. Kilarski D.J., Visconti J.A., Frank S.G. Particulate matter in four reconstituted cephalosporin injections // *Am. J. Hosp. Pharm.* – 1983. – V.4, N40. – P. 619-623.
54. Lambert P.A., Conway B.R. Pharmaceutical quality of ceftriaxone generic drug products compared with Rocefin // *J. Chemother.* – 2003. – N15. – P. 357-368.
55. Lee J., Sapira J.D. Retinal and cerebral microembolization of talc in a drug abuser // *Am. J. Med. Sci.* – 1973. – N265. – P. 75-77.
56. Lehr H.A., Brunner J., Rangoonwala R., Kirkpatrick C.J. Particulate matter contamination of intravenous antibiotics aggravates loss of functional capillary density in postischemic striated muscle // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – V.4, N165. – P. 514-520.
57. Lim Y.S., Turco S., Davis N.M. Particulate matter in small-volume parenterals as determined by two methods // *Amer. J. Hosp. Pharm.* – 1973. – N30. – P. 518-525.
58. Longe R.L. Particulate contamination in selected parenteral drugs // *Can. Anaesth. Soc. J.* – 1980. – N27. – P. 62-64.
59. Masuda J.Y., Beckerman J.H. Particulate matter in commercial antibiotic products // *Am. J. Hosp. Pharm.* – 1973. – N30. – P. 72-76.
60. Meredith P.A. Potential concerns about generic substitutions: bioequivalence versus therapeutic equivalence of different amlodipine salt forms // *Current Med. Res. and Opinion.* – 2009. – V.25, N9. – P. 2179-2189.
61. Nightingale C.H. A survey of the quality of generic clarithromycin products from 18 countries // *Clin. Drug Investig.* – 2005. – N25. – P. 135-152.
62. Nightingale C.H. A survey of the quality of generic clarithromycin products from 13 countries // *Clin. Drug Investig.* – 2000. – N19. – P. 293-305.
63. Palanzo D., O'Neill M., Harrison L. An effective 0.2 micron filter for the administration of crystalloid cardioplegia // *Proc. Am. Acad. Cardiovasc. Perfusion.* – 1987. – N8. – P. 182-185.
64. Parkins D.A., Taylor A.J. Particulate-matter content of 11 cephalosporin injections: conformance with USP limits // *Am. J. Hosp. Pharm.* – 1987. – V.5, N44. – P. 1111-1118.
65. Roy J. Pharmaceutical impurities – a mini-review // *AAPS Pharm. Sci. Tech.* – 2002. – V.2, N3. – P. 1-8.
66. Rebagay T.V., DeLuca P.P. Residues in antibiotic preparations: effect of pH on the nature and level of particulate matter in sodium cephalothin intravenous solutions // *Am. J. Hosp. Pharm.* – 1976. – V.5, N33. – P. 443-448.
67. Sarrut S., Nezelof C. Une complication de la therapie intraveineuse. L'arterite pulmonaire macrophagique a cellules geantes // *Presse Med.* – 1960. – N68. – P. 375-377.
68. Schroeder H.G., DeLuca P.P. Particulate matter assessment of a clinical investigation on filtration and infusion phlebitis // *J. Pharm. Sci.* – 1977. – V.2, N66. – P. 181-186.
69. Sendo T., Hirakawa M., Makino K., Nakashima K., Kataoka Y., Oishi R. Particulate contamination of lyophilized amphotericin B preparation during reconstitution process // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2001. – V.2, N26. – P. 87-91.
70. Somers W.J., Lowe F.C. Localized gangrene of the scrotum and penis: a complication of heroin injection into the femoral vessels // *J. Urol.* – 1986. – N136. – P. 111-113.
71. Stehbins W.E., Florey H.W. The behavior of intravenously injected particles observed in chambers in rabbit ears // *Quant. J. Exp. Physiol.* – 1960. – N45. – P. 252.
72. The rules governing medicinal products in the European Union // *Investigation of Bioavailability and Bioequivalence.* – 1998. – P. 231-244.
73. Taliaferro B.A. Occurrence of particulate matter in reconstituted antibiotics // *Bull. Parenter Drug. Assoc.* – 1972. – N26. – P. 290-295.
74. Walpot H., Franke R.P., Burchard W.G. et al. Particulate contamination of infusion solutions and drug additives within the scope of long-term intensive therapy. 2. Animal model // *Anaesthesist.* – 1989. – N38. – P. 617-621.
75. Wartmann W.B., Hudson B., Jennings R.B. Experimental arterial disease: the role of the pulmonary artery to emboli of filter paper fibers // *Circulation.* – 1951. – N4. – P. 756-763.
76. Wendt V.E., Puro H.E., Shapiro J. et al. Angiothrombotic pulmonary hypertension in addicts // *JAMA.* – 1964. – N188. – P. 755-757.
77. Wetterich U., Mutschler E. Quality of cefotaxime sodium preparations // *Drug Res.* – 1995. – N45. – P. 74-89.

Информация об авторах

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

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

УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС

УДК 61:378.661(07.07)

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ДИНАМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ФОРМИРОВАНИЯ КОМПЕТЕНЦИЙ ПРИ КОМПЕТЕНТНОМ ПОДХОДЕ В ПРОЦЕССЕ ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ

© Платонов И.А., Анащенко Т.А.

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

Резюме: Работа посвящена одной из актуальных проблем высшего профессионального образования на современном этапе – созданию методики и инструментария для объективной оценки уровня форсированности ключевых компетентностей. Целью работы является создание методологического подхода к оценке уровня динамической сформированности ключевых компетентностей. Для реализации данной цели предполагается поиск математического аппарата оценки уровня формирования ключевых компетентностей у студента и реализация использования этого аппарата на конкретном множестве (результатов тестирования студентов в процессе обучения на кафедре). Для сбора, группирования и оценки информации использован ретроспективный и проспективный анализ. Сгруппированные данные представляли матрицы, которые обрабатывались общепринятыми методами действия над матрицами. Материалом для исследования послужили результаты тестирования студентов 2-3 курсов стоматологического факультета при изучении курса фармакологии на протяжении 2007-2013 уч. г. Полученные результаты показывают, что не всем студентам удалось овладеть достаточным уровнем компетентности на третьем курсе. При этом имеются довольно значительные колебания данного процесса на протяжении прохождения учебной дисциплины. Представленный метод ретроспективного и проспективного анализа с помощью математического аппарата оценки уровня формирования ключевых компетентностей достаточно точно и объективно оценивает трудоемкость в формировании компетентности и усвоения знаний и приобретение умений.

Ключевые слова: метод ретроспективного и проспективного анализа, матрица оценки компетентностей, коэффициенты полноты достижения компетентности

METHODICAL APPROACHES TO DYNAMIC ASSESSMENT OF COMPETENCIES FORMING UNDER COMPETENT APPROACH DURING STUDENTS TRAINING PROCESS

Platonov I.A., Anaschenkova T.A.

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

Summary: The essay is dedicated to one of the topical issues of higher professional education at the modern stage – the creation of methods and tools for objective assessment of the level of key competencies boosting. The aim of the essay is to develop a methodological approach to the assessment of the level of the dynamic formation of key competencies. To achieve this aim it is supposed to search for a mathematical tool of the assessment of the level of key competencies formation of a student and its implementing in a particular multitude (the test results of students in the learning process at the department). To collect, group and evaluate the information the retrospective and prospective analyses have been used. Grouped data represent matrixes that were treated with conventional methods of dealing with matrixes. Work material for the study was the test results of the 2-3 year students of the Faculty of Dental Pharmacology in the course of 2007 up to 2013. The results obtained show that not all the students managed to acquire a sufficient level of competence during the third year of training. At the same time there are considerable variations of this process during the study of the discipline. The represented methods of retrospective and prospective analyses with the help of a mathematical tool of the assessment of the level of key competencies formation gives quite accurate and objective assessment of labor intensiveness in the competence formation, in the acquisition of knowledge and skills acquisition.

Key words: method of retrospective and prospective analysis, assessment competencies matrix, completeness coefficients of competencies achievement

Введение

Данная работа посвящена одной из актуальных проблем высшего профессионального образования на современном этапе. В ней рассмотрены проблемы компетентностного подхода в обучении студентов. Понятия «компетентностный подход» и «ключевые компетентности» получали распространение сравнительно недавно в связи с модернизации российского образования, обусловленного изменениями, происходящими в обществе. При этом понятийный аппарат, определяющий смысловое значение компетентностного подхода в образовании, ещё не устоялся и носит дискуссионный характер [1].

Выделим некоторые существенные черты такого подхода. Компетентностный подход – это совокупность общих принципов определения целей образования, отбора содержания образования, организации образовательного процесса и оценки образовательных результатов. Такое определение носит обобщенный характер и может являться выражением конечной цели при обучении будущего специалиста [2].

Высшая школа не в состоянии сформировать уровень компетентности студента, достаточный для эффективного решения проблем во всех сферах деятельности и во всех конкретных ситуациях. В связи с этим целью обучения становится формирование ключевых компетентностей. Компетенции и результаты образования рассматриваются как главные целевые установки в реализации ФГОС ВПО, как интегрирующий элемент «модели» выпускника.

Данный процесс формирования ключевых компетентностей должен носить поэтапный характер и осуществляется каждым подразделением. При этом на каждом этапе целесообразно проводить оценку реализации формирования компетентности. Компетентностная модель выпускника предполагает квалификацию как связь будущей его профессиональной деятельности с предметами-дисциплинами и объектами труда. При этом она отражает междисциплинарные требования к результату образования.

Потребность в объективной оценке результатов деятельности студента всегда была и остается одной из самых значимых в сфере профессионального образования. Объективная оценка уровня достижений ключевой компетентности предполагает:

- получения объективной информации о достигнутых студентом результатах учебной деятельности и степени их соответствия требованиям образовательных стандартов;
- выявления положительных и отрицательных тенденций в деятельности преподавателя;
- установления причин повышения или снижения уровня достижений студентов с целью последующей коррекции образовательного процесса.

В настоящее время работа над созданием методик и инструментария для объективной оценки уровня сформированности ключевых компетентностей является приоритетной.

Целью работы является создание методологического подхода к оценке уровня динамической сформированности ключевых компетентностей. Для реализации данной цели предполагался поиск математического аппарата оценки уровня формирования ключевых компетентностей у студента и реализация использования этого аппарата на конкретном множестве результатов тестирования студентов в процессе обучения на кафедре.

Методика

Для сбора, группирования и оценки информации использован ретроспективный и проспективный анализ [5]. Сгруппированные данные представляли матрицы, которые обрабатывались общепринятыми методами действия над матрицами.

Для анализа реализации формирования в динамике ключевых компетентностей использована задача, сформулированная в ПКЗ: «способностью и готовностью к формированию системного подхода к анализу медицинской информации, опираясь на всеобъемлющие принципы доказательной медицины, основанной на поиске решений с использованием теоретических знаний и практических умений в целях совершенствования профессиональной деятельности» [4].

Материалом для исследования послужили результаты тестирования студентов 2-3 курсов стоматологического факультета при изучении курса фармакологии на протяжении 2007-2013 уч. гг.

Результаты и их обсуждение

Компетентности представляют собой многоплановые и многоструктурные характеристики качества подготовки обучающихся, оценка которых не может быть в полной мере стандартизована. Они с трудом поддаются операционализации и стандартизированным измерениям [3]. Трудность здесь видится в том, что компетентность нельзя трактовать как сумму предметных знаний и умений, выражаемой стандартной шкале оценок: от «неудовлетворительно» до «отлично».

В этой связи возникает задача создания комплексных измерителей, предполагающих специальные методические походы в интеграции оценок отдельных характеристик учебного процесса.

Теоритической основой методического подхода как комплексного измерителя овладения ключевой компетенцией может быть интегрированная оценка перманентного тестирования студента при обучении на соответствующей кафедре в ходе изучения дидактического материала по дисциплине. В связи с этим предлагается один из таких подходов.

Методика оценки освоения компетенций. Первоначально следует провести ранговое калибрование материалов тестов на стохастически достаточном обучающем массиве – «создать шкалу сложности». Такая шкала представляющей собой набор коэффициентов «трудность материала» (KT_n), соответствующих количеству тестов (m). Где $n=1, 2, \dots, m$. Представим их в виде одномерной строчной матрицы (A): $A = (a_{ij})_{1m}$. Исследуемый массив освоения компетенций представляет текущими оценками (q) по тестам каждого студента (k) и представляет собой матрицу: $V = (b_{ij})_{kq}$.

Индивидуальная оценка по выполненному тесту каждого студента (q_k) является объективной, но она не сопоставима с q_k другого теста из-за различной трудности дидактического материала по KT_n . Устранить такие различия возможно. С этой целью создается матрица: $S = A \times V$. Элементы такой матрицы уже не только объективны, но и сопоставимы между собой. Полученная матрица S позволяет анализировать в динамике усвоение компетенций каждым студентом (s_k) и группой и курсом в целом. Кроме того, становится возможным и сопоставимым установить критерий такого усвоения. В педагогической практике критерием выполнения задания является оценка «три». Но веса такой оценки при различной сложности тестов неравнозначны. Для «уравнивания» данного показателя-критерия возможно следующее решение – создание матрицы (D), которая фактически будет представлена уровнями критериев (d_n) освоения определенного элемента компетенции: $D = 3 \times A$. Достижение ключевой компетентности оценивается как $\sum d_n$.

Для анализа и сопоставления достижения ключевой компетентности каждым студентом возможно ранжирование показателей s_k . Такой анализ реализуется как в динамике, так по завершению планового обучения студента. Кроме того, возможна объективная оценка полноты достижения «освоения» компетенции как оценка компетентности. В педагогическом процессе критерием максимального выполнения задания является оценка «отлично». Поэтому для оценки полноты достижения компетенции создается строчная матрица: $E = 5 \times A$. Элементы (e_n) такой матрицы являются критериями максимального показателя оценки для каждого теста, а достижение максимальной оценки ключевой компетентности равно $\sum e_n$.

Полноту достижения компетенции студентом, таким образом, можно представить следующими коэффициентами: полнота достижения отдельного элемента компетентности (Q_{1k}) и полнота достижения компетентности (Q_{2k}) каждым студентом.

$$Q_{1k} = \frac{c_k^k}{e_k^k} \quad (\Phi.1)$$

$$Q_{2k} = \frac{\sum c_n^k}{\sum e_n^k} \quad (\Phi.2)$$

При этом Q_{1k} и Q_{2k} стремится к единице, что предполагает достижение студентом компетенции в полном объеме. Таким образом, предлагаемый методический аппарат позволяет проводить динамический контроль над освоением компетенции и объективно, количественно оценивать его уровень.

Рассмотрим применение предложенного методического аппарата на конкретном исследовании. Материалом для исследования являются результаты тестирования студентов 2-3 курсов стоматологического факультета при изучении курса фармакологии. В данном исследовании проведен анализ освоения компетенции ПК-3 [4]. Тестовый контроль осуществлялся в конце каждого раздела изучаемого дидактического материала. Всего на каждом курсе факультета проводилось семь тестирований ($m=7$). Результаты оценивали по пятибалльной шкале ($q=1, 2, \dots, 5$), принятой в педагогическом процессе.

Обучающий массив для создания шкалы сложности тестов представлен результатами оценок тестирования трех курсов ($k=312$) стоматологического факультета СМГА на протяжении 2007-2011 уч. гг. В результате получена матрица $KT_{n=1,2 \dots, 7} : A=(2, 1, 5, 7, 6, 4, 3)$.

Исследование проведено по результатам тестирования студентов 2-3 курсов стоматологического факультета 2011/2013 уч. гг., приходивших на протяжении этого времени обучение фармакологии. Результаты тестирования (q) представлены в таблице 1 в виде матрицы В для всех студентов $k=1, 2, \dots, 102$. Проведем преобразование матрицы В в матрицу С ($C = A \times B$), что позволит устранить неравнозначность оценки тестирования из-за различий в трудности тестов. Полученные результаты представлены в таблице 1 в виде матрицы С для каждого из k студентов (матрица представлена в сокращенном виде как пример вычисления).

Таблица 1. Результаты тестирования студентов 2-3 курсов стоматологического факультета 2011/2013 уч. гг.

Студенты (k)	Матрица В							Матрица С						
	Тест 1	Тест 2	Тест 3	Тест 4	Тест 5	Тест 6	Тест 7	Тест 1	Тест 2	Тест 3	Тест 4	Тест 5	Тест 6	Тест 7
1	4	4	3	2	1	1	2	8	4	15	14	6	4	6
2	4	5	3	4	1	3	3	8	5	15	28	6	12	9
3	3	4	3	2	1	2	3	6	4	15	14	6	8	9
4	5	4	4	5	5	5	5	10	4	20	35	30	20	15
5	3	5	3	5	5	5	5	6	5	15	35	30	20	15
...														
98	0	2	2	2	0	0	0	0	2	10	14	0	0	0
99	0	3	3	2	3	4	3	0	3	15	14	18	16	9
100	2	2	2	1	3	2	3	4	2	10	7	18	8	9
101	4	4	3	4	4	3	3	8	4	15	28	24	12	9
102	3	4	3	2	1	2	1	6	4	15	14	6	8	3

Для дальнейшего анализа создаем матрицы $D(6, 3, 15, 21, 18, 12, 9)$ и $E(10, 5, 25, 35, 30, 20, 15)$, представляющие собой порог усвоения компетенции и максимальное овладение компетенцией по каждому тесту. Соответствующие показатели для всех тестов являются $\Sigma d_n=84$ и $\Sigma e_n=140$. Таким образом, пороговый коэффициент усвоения компетенции при данной тестовой системе составляет 0,6, а студент «показывает» полноту овладения компетенцией в довольно широком диапазоне зачетных баллов – 54.

На основании полученных матриц D и E возможно получение показателей полноты освоения компетенции для каждого студента (табл. 2, матрица представлена в сокращенном виде как пример вычисления), которые представлены коэффициентами Q_1 (ф. 1) и Q_2 (ф. 2).

Таблица 2. Индивидуальные результаты полноты овладения компетенцией студентов 2-3 курсов стоматологического факультета 2011/2013 уч. гг.

Студенты (к)	Q ₁								Q ₂							
	Тест 1	Тест 2	Тест 3	Тест 4	Тест 5	Тест 6	Тест 7	Тест 1-7	Тест 1	Тест 2	Тест 3	Тест 4	Тест 5	Тест 6	Тест 7	Тест 1-7
1	1,3	1,3	1,0	0,7	0,3	0,3	0,7	0,7	0,8	0,8	0,6	0,4	0,2	0,2	0,4	0,4
2	1,3	1,7	1,0	1,3	0,3	1,0	1,0	1,0	0,8	1,0	0,6	0,8	0,2	0,6	0,6	0,6
3	1,0	1,3	1,0	0,7	0,3	0,7	1,0	0,7	0,6	0,8	0,6	0,4	0,2	0,4	0,6	0,4
4	1,7	1,3	1,3	1,7	1,7	1,7	1,7	1,6	1,0	0,8	0,8	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
5	1,0	1,7	1,0	1,7	1,7	1,7	1,7	1,5	0,6	1,0	0,6	1,0	1,0	1,0	1,0	0,9
...																
98	0,0	0,7	0,7	0,7	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,4	0,4	0,4	0,0	0,0	0,0	0,2
99	0,0	1,0	1,0	0,7	1,0	1,3	1,0	0,9	0,0	0,6	0,6	0,4	0,6	0,8	0,6	0,5
100	0,7	0,7	0,7	0,3	1,0	0,7	1,0	0,7	0,4	0,4	0,4	0,2	0,6	0,4	0,6	0,4
101	1,3	1,3	1,0	1,3	1,3	1,0	1,0	1,2	0,8	0,8	0,6	0,8	0,8	0,6	0,6	0,7
102	1,0	1,3	1,0	0,7	0,3	0,7	0,3	0,7	0,6	0,8	0,6	0,4	0,2	0,4	0,2	0,4

Суммарные результаты полноты овладения компетенцией представлены в табл. 3. Кроме того, в данной таблице представлен показатель доли студентов выполнивших каждый тест и все семь тестов при минимальном пороге и максимально полном достижении компетентности.

Таблица 3. Результаты полноты овладения компетенцией студентов 2-3 курсов стоматологического факультета 2011/2013 уч. гг.

	Тест 1	Тест 2	Тест 3	Тест 4	Тест 5	Тест 6	Тест 7	Тест 1-7
Выполнили минимум	70	85	45	34	42	48	63	29
Доля выполнивших минимум	0,69	0,83	0,44	0,33	0,41	0,47	0,62	0,28
Выполнили максимум	7	23	7	5	4	8	15	0
Доля выполнивших максимум	0,07	0,23	0,07	0,05	0,04	0,08	0,15	0

Полученные результаты показывают, что не всем студентам удалось овладеть достаточным уровнем компетентности на третьем курсе. При этом имеются довольно значительные колебания данного процесса на протяжении прохождения учебной дисциплины. Тем не менее, определенная группа студентов уже по итогам третьего курса обучения довольно полно (максимально) овладела отдельными элементами компетентности. При этом следует отметить, что ни одному студенту не удалось полностью освоить компетенцию. Такое положение является совершенно понятным, ибо студентам еще предстоит усвоение и овладение определенными знаниями на последующих курсах обучения для полного овладения анализируемой ключевой компетенции ПКЗ.

Выводы

1. Предлагаемый методический подход позволяет отслеживать реализацию освоения компетенции и оценить уровень ее реализации по итогам студента обучения на кафедре и сравнить уровни освоения компетенции каждого студента.
2. Рассмотренный метод достаточно точно и объективно оценивает трудоемкость в формировании компетентности в усвоения знаний и приобретение умений.

Литература

1. Аниськин В.Н. Профессиональная компетентность и профессиональная компетенция преподавателя вуза: проблема разграничения понятий // Изв. Самарского науч. центра РАН. – 2010. – Т.12, №3. – С. 558-563.
2. Баскаев Р.М. О тенденциях изменений в образовании и переходе к компетентностному подходу // Инновации в образовании. – 2007. – №1. – С.10-15.
3. Мясников В.А. Компетенции и педагогические измерения // Педдиагностика. – 2007. – №2. – С.42-49.
4. Федеральный государственный образовательный стандарт ВПО по специальности 060201 «стоматология». Утв. пр. Министерства образования и науки РФ от 14 янв. 2011 г. №16. – Москва, 2011.
5. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. – М., 1998. – 352 с.

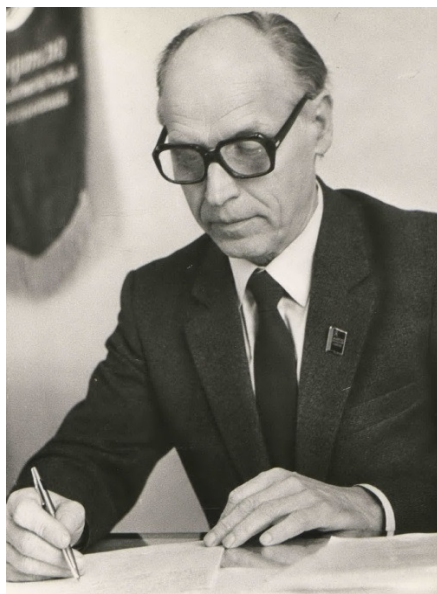
Информация об авторах

Платонов Игорь Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

Анащенкова Татьяна Александровна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

УДК 577.1(092)

ПРОФЕССОР НИКОЛАЙ БОРИСОВИЧ КОЗЛОВ
(к 90-летию со дня рождения)*Professor N.B. Kozlov*
(90th anniversary)

Профессор Н.Б. Козлов (1924-2001)

21 ноября 1924 г. родился Николай Борисович Козлов – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Почётный профессор Смоленской медицинской академии, ректором которой он был на протяжении 17 лет, начиная с 1978 г. Со Смоленской медицинской академией (ранее институтом) оказался связан большой период жизни этого во многом уникального человека.

Пройдя по полям сражений Великой Отечественной Войны, получив суровую военную закалку и демобилизовавшись из рядов вооружённых сил, в 1947 г. Николай Борисович стал студентом Смоленского медицинского института. За ратные подвиги он был награждён орденом Красной Звезды и четырьмя медалями. В студенческие годы он прекрасно сочетал отличную успеваемость с активной общественной работой и занятиями спортом, за что был удостоен Сталинской стипендии. После окончания института в 1952 г. его как отличника учёбы, активно занимавшегося общественной работой, проявившего интерес и способности к научной работе, приняли на должность ассистента кафедры биохимии. Уже на первом году работы в характеристике, написанной тогдашним заведующим кафедрой профессором В.И. Панисяком, были отмечены такие качества Николая Борисовича как высокая требовательность к себе и окружающим, широкий кругозор и любознательность, внутренняя организованность, способность к научной и педагогической деятельности.

Несмотря на скудное материально-техническое обеспечение лаборатории в первые послевоенные годы уже в 1953 г. состоялась его первая научная публикация, основанная на результатах проведённых экспериментальных исследований. Научный интерес в то время Николай Борисович Козлов проявил к очень актуальной медико-биологической проблеме – воздействию на организм высокой внешней температуры. Именно экспериментальному изучению этой проблемы было посвящено предпринятое им исследование, которое завершилось в 1956 г. успешной защитой диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Спустя 6 лет напряжённой работы им была подготовлена и в 1962 г. успешно защищена докторская диссертация. В 1964 г. Николай Борисович возглавил кафедру биохимии Смоленского

мединститута, а через 1 год ему было присвоено учёное звание профессора. После переезда в 1966 г. кафедры биохимии во вновь построенный учебный корпус и его оснащения лабораторным оборудованием под руководством Н.Б. Козлова начался период активной научной работы её сотрудников. Незаурядные организаторские способности научного руководителя, его широкий научный кругозор и эрудиция позволили за очень короткое время добиться того, что все преподаватели кафедры выполнили и успешно защитили кандидатские диссертации. Под непосредственным руководством Николая Борисовича Козлова впоследствии были успешно выполнены и защищены целый ряд кандидатских и докторских диссертаций сотрудниками других кафедр и вузов. Помимо воздействия на организм высокой внешней температуры и тепловой адаптации его учениками исследовались различные биохимические аспекты оксидативного стресса и антиоксидантной защиты, действия этанола, атмосферы различного газового состава, лазерного излучения. Результатом проведённых исследований стали 3 научные монографии, 4 тематических сборника научных трудов, более 350 научных публикаций. Признанием авторитета кафедры стало проведение в 1978 г. на её базе выездной сессии центральной проблемной комиссии Министерства здравоохранения РСФСР по медицинским проблемам биохимии.

Следует особо отметить прекрасные человеческие качества Николая Борисовича: его исключительную порядочность, интеллигентность, честность, открытость для общения, требовательность к себе и окружающим, умение слушать собеседника, постоянную готовность прийти на помощь любому, кто в ней нуждался. Эти требования он предъявлял ко всем потенциальным сотрудникам кафедры. Именно поэтому Николаю Борисовичу удалось создать дружный, работоспособный творческий коллектив, который он сам в неформальной обстановке любил называть: «Наша биохимическая семья».

Николай Борисович Козлов был прекрасным педагогом. Он любил студентов, и они отвечали ему взаимностью. Все слушатели его лекций восхищались умением просто и доступно излагать суть сложнейших вопросов биохимии. В беседах с сотрудниками и студентами он готов был принять любую обоснованную точку зрения. Если же он был убеждён в заблуждениях ученика, то всегда стремился помочь ему самому осознать свою ошибку. Николай Борисович очень терпимо относился к незнанию студентом каких-то частных вопросов и считал, что это должно лишь являться поводом для приложения *больших* усилий как со стороны студента, так и со стороны его преподавателя.

Научно-педагогическая деятельность Николая Борисовича органично сочеталась с административной работой. Уже в 1959 г. Министром здравоохранения РСФСР он был назначен на должность заместителя директора Смоленского медицинского института по учебной работе и многое сделал для повышения качества учебно-педагогического процесса в институте, совершенствования его методического и материального обеспечения. За время его работы в этой должности был открыт стоматологический факультет, с целью координации методической работы кафедр в институте была создана центральная методическая комиссия. С 1964 г. Н.Б. Козлов назначается проректором института по научной работе и уже в первый год работы по его инициативе в институте создаётся 9 проблемных комиссий для улучшения планирования научной работы и осуществления контроля над ходом её проведения. Он уделял много внимания улучшению обеспечения научных исследований приборами и оборудованием, лабораторными животными и реактивами. По его инициативе был организован совет молодых учёных, оказывалось всяческое содействие участию учёных института как в республиканских, так и в союзных научных конференциях, съездах, симпозиумах. За время работы Н.Б. Козлова в должности проректора по научной работе в институте почти вдвое увеличилось количество докторов и кандидатов наук.

В 1978 г. Н.Б. Козлов был назначен ректором института и руководил им до 1995 г. На этом посту полностью раскрылся его талант как администратора крупного учебного заведения. Высочайшая работоспособность, умение работать с людьми позволили ему вместе с коллективом вывести Смоленский медицинский институт в число ведущих медицинских школ России, подтверждением чему стало переименование в 1994 г. вуза в Смоленскую государственную медицинскую академию. Во многом благодаря усилиям Николая Борисовича за время его руководства вузом расширилась материальная база учебного заведения. Были построены и реконструированы учебные корпуса, построены 3 студенческих общежития, созданы новые структурные подразделения. Фактически тогда был заложен надёжный фундамент для последующего успешного развития вуза.

Несмотря на то, что Н.Б. Козлов был учёным теоретиком, он очень глубоко вникал в проблемы практического здравоохранения. Принимая участие в работе городской и областной комиссий по здравоохранению, он оперативно реагировал на запросы практической медицины, предпринимал реальные шаги для того, чтобы выпускники вуза отвечали всем этим запросам, становились

полноценными гражданами своего Отечества. Успешная деятельность Николая Борисовича на посту ректора была отмечена высокими правительственными наградами: орденами Трудового Красного Знамени и Дружбы, Почётными грамотами Президиума Верховного Совета РСФСР и Правительства Российской Федерации. В ознаменование его заслуг перед вузом и перед городом Смоленском по решению городского Совета на административном корпусе академии и на доме, где он проживал были установлены мемориальные доски.

Отмечая сегодня 90-летие со дня рождения Николая Борисовича Козлова спустя 13 лет со дня его кончины, мы отдаём дань глубочайшего уважения этому прекрасному человеку. Каждый, кто работал с ним рядом, имел возможность общения с ним, на долгие годы сохранил в своей памяти его светлый образ как человека, как учёного, как педагога. Его имя навсегда вписано в славную историю Смоленской государственной медицинской академии и историю кафедры биохимии. Для всех своих учеников и коллег Николай Борисович навсегда останется достойным и ярким примером высочайшего профессионализма и ответственности, беззаветного служения своему отечеству и *alma mater*, порядочности в человеческих взаимоотношениях.

Н.М. Стунжас, Д.Г. Кузнецов

УДК 611(092)

ПРОФЕССОР ПЁТР ФЁДОРОВИЧ СТЕПАНОВ
(к 90-летию со дня рождения)*Professor P.F. Stepanov*
(90th anniversary)

Профессор П.Ф. Степанов (1924-1989)

12 июля 2014 года Петру Фёдоровичу Степанову – доктору медицинских наук, профессору, возглавлявшему кафедру анатомии человека Смоленского государственного медицинского института с декабря 1966 г. по октябрь 1989 г., исполнилось бы 90 лет. П.Ф. Степанов, ушёл из жизни в расцвете творческих сил, но остался в памяти своих коллег и учеников как крупный морфолог и педагог.

Петр Федорович родился в 1924 г. в городе Новохоперске Воронежской области в семье служащего. В трудные военные годы (1942-1946) после окончания медицинской школы он служил в рядах Советской Армии санинструктором роты, фельдшером батальона, а затем – в санитарной службе полка. После демобилизации в 1946 г., сдав экстерном экзамены, поступил на лечебный факультет Воронежского медицинского института, который закончил с отличием в 1951 г. Будучи студентом, проявил большой интерес к анатомии человека, активно работая в студенческом научном кружке под руководством профессора Н.И. Одноралова. По завершении обучения П.Ф. Степанов был принят в аспирантуру при кафедре анатомии, при этом он одновременно исполнял обязанности ассистента кафедры.

В 1954 г. П.Ф. Степанов успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Морфогенез заднего кожного нерва бедра человека», и по распределению МЗ РСФСР был направлен на работу в Забайкалье, в Читинский государственный медицинский институт, где в период с 1954 по 1957 гг. работал в должности ассистента кафедры анатомии человека, а с 1957 г. – доцента кафедры. Спустя всего 4 года от момента начала трудовой деятельности на новом месте, П.Ф. Степанов возглавил кафедру, а с 1962 г. уже совмещал заведование с работой в должности проректора по учебно-научной работе.

В 1964 г. П.Ф. Степанов успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Развитие структуры периферических нервов человека (анатомо-гисто-эмбриологическое исследование)». В 1966 г. ему было присвоено ученое звание профессора. С декабря 1966 г. и до последних дней своей жизни

(до 10 октября 1989 г.) проф. П.Ф. Степанов заведовал кафедрой анатомии Смоленского государственного медицинского института.

Его научно-исследовательская работа отличалась многогранностью взглядов и научных концепций. Интерес Петра Федоровича был сконцентрирован на морфологии периферической нервной системе человека в ante- и постнатальном онтогенезе, а также на проблеме возрастной морфологии нервной и сосудистой систем органов вопросам в условиях нормы и патологии при экстремальных состояниях в сравнительно-анатомическом аспекте. Им изучались вопросы структурного изменения костной системы, анатомии вариантов и аномалий развития, разрабатывались новые методики морфологических исследований. Большое значение П.Ф. Степанов придавал вопросам истории медицины и здравоохранения, анатомической терминологии, а также совершенствования организации учебного процесса и оптимизации преподавания анатомии.

Научная деятельность Петра Федоровича нашла отражение в 308 статьях, 9 монографиях, 14 учебных и учебно-методических пособиях, 2 изобретениях, 46 рационализаторских предложениях.

Под руководством П.Ф. Степанова было подготовлено и защищено 9 докторских и 47 кандидатских диссертаций, создана школа морфологов Забайкалья. Его ученики работают в Чите, Благовещенске, Владивостоке, Подмосковье, Курске, Витебске, Киеве, Ужгороде, Смоленске и других городах, внося свой вклад в подготовку врачей и развитие медицинской науки.

В учебно-педагогической деятельности Петр Федорович проявил себя как прекрасный, глубоко эрудированный лектор, способный профессионально и доступно излагать студентам вуза сложнейшие вопросы морфологии. Он сопровождал чтение лекций виртуозными рисунками, прекрасно владел техникой препарирования.

Академическую деятельность проф. П.Ф. Степанов всегда сочетал с общественной и организационной работой – он являлся председателем Смоленского отделения Всероссийского научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов (ВрНОАГЭ), заместителем председателя ВрНОАГЭ, работал в качестве члена Пленума Правления ВрНОАГЭ, был председателем учебно-методической комиссии по нормальной и топографической анатомии при Ученом совете Минздрава РСФСР, членом проблемной комиссии МЗ РСФСР «Функциональная анатомия», членом Центральной проблемной учебно-методической комиссии по анатомии при ГУУЗ МЗ СССР, редактором Большой Медицинской Энциклопедии по анатомии, гистологии и эмбриологии, рецензентом ВАК СССР.

Профессор П.Ф. Степанов участвовал в работе IX Международного (1970), V Европейского (1979) конгрессов анатомов, в работе VI-IX Всесоюзных, а также республиканских съездов анатомов, гистологов и эмбриологов, конференций и симпозиумов по различным вопросам морфологии, был избран Почётным членом ВрНОАГЭ.

П.Ф. Степанов был награжден орденом «Знак Почёта», значком «Отличнику здравоохранения», медалями «Ветеран труда», «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг.».

Коллектив кафедры анатомии человека Смоленской государственной медицинской академии глубоко чтит память проф. Петра Федоровича Степанова – выдающегося отечественного учёного.

Коллектив кафедры анатомии человека СГМА,
Смоленское отделение ВНОАГЭ

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» принимаются материалы по медико-биологическим наукам, фармацевтическим наукам, по клинической медицине, профилактической медицине, истории науки и техники (медицина).

Формы публикаций – оригинальные статьи, обзоры, краткие сообщения, лекции для молодых специалистов, сообщения о достижениях современной медицины (изобретения, патенты, открытия).

По согласованию с редколлегией возможно размещение исторических и юбилейных материалов.

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. УДК

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

3. Фамилии и инициалы авторов.

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

5. Резюме (500-1000 знаков) для научных статей должно включать следующие разделы: *цель, методика, результаты, выводы* или *заключение*. Ключевые слова – от 3 до 10. В резюме и ключевых словах сокращения не допускаются.

6. Перевод на английский язык заглавия статьи, фамилий и инициалов 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 научной статьи, обзора должен включать только те источники, которые упоминаются в тексте и имеют непосредственное отношение к её теме. 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 неопубликованные работы, учебники, учебные пособия, справочники, диссертации, авторефераты диссертаций.

Списки литературы к лекциям, описаниям изобретений не нумеруются, так как должны содержать информацию о том, в каких руководствах, учебниках и других источниках можно получить дополнительные сведения по тематике лекции, изобретения.

Текстовая структура обзоров, лекций, юбилейных, исторических материалов – на усмотрение авторов.

Требования к графическому оформлению рукописей

Размер страницы – А 4, шрифт – TimesNewRoman (MicrosoftofficeWord 2003), №12 (для таблиц – от №8 до №10) через 1,5 интервала без переносов, стиль Word – обычный, поля – 2 см со всех сторон, абзац устанавливается системно. Черно-белые осциллограммы, графики, фотоснимки (файлы в формате *.bmp, *.jpeg, *.jpg, *.tiff) – 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 допускается.* Размер таблицы – не более 1 страницы. Единицы измерения даются в системе СИ. При компьютерном наборе текста следует адекватно расставлять тире « – » и дефис « - ». Аббревиатуры в тексте, не включенные в реестр ГОСТ 7.12-93, 7.11-78, допускаются в количестве не более 3-х. Ссылки на литературные источники даются в прямых скобках. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

Пример оформления

УДК 616.127-005.0-08

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

Резюме: 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

Summary: 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 исследования

Выводы (или заключение)

Литература

Оформление списка литературы научной статьи, обзора

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.

Ikemoto S. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2010. – V.35, N2. – P. 129-150.

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 СГМА – (4812) 55-31-96.

Электронные адреса редакции:

normaSGMA@yandex.ru, vestniksgma@yandex.ru

POLICY OF THE JOURNAL

«Vestnik of the Smolensk State Medical Academy»
concerning the contents of the publications and information

Date of approval: January 1, 2014

Date of expiry: non-limited

Approve

Editor-in-Chief, professor



Igor V. Otvagin

The Policy determines the roles to form the content of the Journal and expresses equal right of all the authors and those who are concerned: authors of publications, reviewers, members of the Editorial Board and Editorial Council, technical staff of the Journal and advertisers.

The Policy is applied to provide stable functioning of the Journal, strict price regimen concerning advertisement information.

Advertisement is information distributed in any ways or information means by a person or a company about any person or a company, products, ideas and innovations targeted at consumers of the information, attracting and keeping attention to a person, company, products, ideas and innovations and contributing to realization of the products, ideas and innovations (Federal Law “On advertisement”). Advertisements can be presented in the Journal only with fees charged.

The Journal “Vestnik of the Smolensk State Medical Academy” guarantees equal rights and terms to all companies manufacturing medical equipment, items for medical care concerning adequate information on their products in the Journal.