

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 14, №4*

2015





**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ  
2015, Т.14, №4**

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

**Учредитель**

Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Смоленский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Журнал зарегистрирован в Министерстве печати РФ**

Регистрационное свидетельство ПИ № ФС77-47250 от 11 ноября 2011 г.  
ISSN 2225-6016

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых изданий,  
в которых должны быть опубликованы основные результаты  
диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук,  
на соискание учёной степени доктора наук.  
(Письмо Минобрнауки России от 01.12.2015 г. №13-6518)

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

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

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

**Официальный сайт журнала** – <http://sgma.info>

**Адрес редакции**

214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28  
Смоленский государственный медицинский университет  
Тел.: (4812) 55-47-22, факс: (4812) 52-01-51  
E-mail: [hypoxia@yandex.ru](mailto:hypoxia@yandex.ru), [normaSGMA@yandex.ru](mailto:normaSGMA@yandex.ru)

Подписано в печать 11.01.2016 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 Смоленского государственного медицинского университета

## **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. Авчинников, докт. мед. наук, профессор; И.Л. Алимова, докт. мед. наук, профессор; А.В. Борсуков, докт. мед. наук, профессор; 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. Крикова, докт. фарм. наук, доцент; 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.С. Соловьев, докт. мед. наук, профессор; Н.Ф. Фаращук, докт. мед. наук, профессор; 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.М. Миронов, докт. мед. наук, профессор (Италия); И. Вавер, докт. фармац. наук, профессор (Польша); 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. Давыдов, докт. мед. наук, профессор (Харьков); В.М. Зайцева, канд. психол. наук, доцент; В.В. Зинчук, докт. мед. наук, профессор (Гродно); Н.А. Коваль, докт. психол. наук, профессор (Тамбов); О.В. Козлов, докт. истор. наук (Смоленск), профессор; 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); Л.С. Персин, докт. мед. наук, профессор (Москва); В.А. Переверзев, докт. мед. наук, профессор (Минск); 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); А.Т. Щастный, докт. мед. наук, доцент (Витебск)

## **Тех. редактор**

В.Г. Иванова

## **Отв. за on-line версию**

И.М. Лединников

## СОДЕРЖАНИЕ

### МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Шабанов П.Д., Мокренко Е.В. Противовоспалительные и иммунокорректирующие свойства трекрезана при разных способах введения в модели воспалительно-дегенеративных поражений мягких тканей пародонта 5
- Евсеев А.В., Сосин Д.В., Шалаева О.Е., Евсеева М.А., Морозова Г.А., Правдивцев В.А., Шабанов П.Д. Состояние кардио-респираторной системы крыс в условиях острой гипоксии и защиты организма новым металлокомплексным антигипоксантом 12
- Копьёва В.М. Возрастные изменения кровеносных сосудов бедренно-полового нерва поясничного сплетения человека 22
- Платонов И.А., Бекезин В.В. Анализ научно-публикационной деятельности Смоленского государственного медицинского университета в период 2014-2015 учебного года 28

#### ОБЗОРЫ

- Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки 35

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Гараютина О.И., Отвагин И.В., Рафальский В.В. Продукция цитокинов у пациентов с хроническим риносинуситом при терапии 14- и 16-членными макролидами 42
- Щербаклова О.Н., Караваев Н.С., Пыко А.А., Соломатина Д.Ю. Коморбидная кардиальная патология у сотрудников органов внутренних дел: особенности сосудистых поражений и нарушений углеводного обмена 49
- Евсеева М.П., Иवानян А.Н., Густоварова Т.А., Киракосян Л.С., Афонченкова М.А., Крюковский С.Б. Гипотоническое кровотечение во время кесарева сечения. Эффективность и безопасность консервативной терапии 55
- Лобанова О.Л., Рафальский В.В., Храмов М.М. Фармакогенетическое прогнозирование эффективности и безопасности противовирусной терапии хронического гепатита С 60
- Мякишева Т.В., Авдеева Т.Г., Винокуров А.И., Бекезин В.В. Влияние географического расположения районов Смоленской области на демографические и эпидемиологические показатели 65

#### ОБЗОРЫ

- Иванов А.В., Козлов Д.В. Современные представления о механизмах репаративной регенерации ахиллова сухожилия после его разрыва 74

## CONTENTS

### MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

#### ORIGINAL ARTICLES

- Shabanov P.D., Mokrenko E.V. Anti-inflammatory and immune correcting properties of trekrezan in different modes of administration in a model of inflammatory and degenerative damages of soft parodont tissues 5
- Evseyev A.V., Sosin D.V., Shalaeva O.E., Evseyeva M.A., Morozova G.A., Pravdivtsev V.A., Shabanov P.D. Cardio-respiratory system of rats in acute hypoxia and application of a new complex-metal antihypoxant 12
- Kopyeva V.M. Age-related changes in blood vessels of the femoral-pudendal nerve of the human lumbar plexus 22
- Platonov I.A., Bekezin V.V. Analysis of research and publication efficiency in smolensk state medical university in 2014-2015 28

#### REVIEWS

- Pozhilova E.V., Novikov V.E. Physiological and pathological value of cellular synthase of nitrogen oxide and endogenous nitrogen oxide 35

### CLINICAL MEDICINE

#### ORIGINAL ARTICLES

- Garayutina O.I., Otvagin I.V., Rafalsky V.V. Cytokine production in patients with chronic rhinosinusitis in treatment with 14- and 16-membered macrolides 42
- Shcherbakova O.N., Karavaev N.S., Pyko A.A., Solomatina D.Yu. Atherosclerotic vascular changes in the police staff with comorbid cardiac disease 49
- Evseyeva M.P., Ivanyan A.N., Gustovarova T.A., Kirakosyan L.S., Afonchenkova M.A., Krukovskiy S.B. Atonic uterine haemorrhage in cesarean delivery: efficiency and safety of conservative management 55
- Lobanova O.L., V.V. Rafalsky V.V., Hramcov M.M. Pharmacogenetic approach to predict efficacy and safety of antiviral therapy in chronic hepatitis C 60
- Myakisheva T.V., Avdeeva T.G., Vinokurov A.I., Bekezin V.V. Influence of geographical location of Smolensk region districts on demographic and epidemiological rates 65

#### REVIEWS

- Ivanov A.V., Kozlov D.V. Current views on mechanisms of reparative regeneration in ruptured achilles tendons 74

## **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ**

*ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ*

Крикova A.B., Леонова К.Д., Алимова И.Л., Рафальский В.В. Правовое регулирование государственной поддержки лиц, страдающих сахарным диабетом 80

## **ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**

*ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ*

Привольнев В.В., Плешков В.Г., Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В. Сравнительное исследование антибактериальной активности коммерческих препаратов мёда и нативного мёда в отношении штаммов с экстремальными фенотипами устойчивости к антимикробным препаратам 86

## **PHARMACEUTICAL SCIENCE**

*ORIGINAL ARTICLES*

Krikova A.V., Leonova K.D., Alimova I.L., Rafalsky V.V. Legal regulation of governmental support of diabetic patients

## **PROPHYLACTIC MEDICINE**

*ORIGINAL ARTICLES*

Privolnev V.V., Pleshkov V.G., Eidestein M.V., Sukhorukova M.V. Comparative study of antibacterial activity of commercial preparations of honey and native honey against strains with extreme phenotypes antimicrobial resistance

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ****ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

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

**ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ТРЕКРЕЗАНА ПРИ РАЗНЫХ СПОСОБАХ ВВЕДЕНИЯ В МОДЕЛИ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА**© Шабанов П.Д.<sup>1,3</sup>, Мокренко Е.В.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 190044, Санкт-Петербург, ул. Ак. Лебедева, 6<sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, Россия, 664003, ул. Карла Маркса, 10<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

*Резюме:* В модели воспалительно-дегенеративного поражения тканей пародонта введением 2% водного раствора формальдегида (0,3 мл) в мягкие ткани пародонта крысам оценивали оксидативный и иммунный статус. Показатели перекисного окисления липидов (содержание малонового диальдегида – МДА и диеновых конъюгатов) через 3 дня от начала воспаления были в 3,6-5,8 раз выше в сыворотке крови и тканях пародонта. Воспаление сопровождалось угнетением лимфокинпродуцирующей функции лимфоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов с конканавалином А (Кон-А) на 39% и с фитогемагглютинином (ФГА) на 37%. Активность кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов снижалась на 13%, что характерно для подострого течения воспалительного процесса. На фоне воспаления у крыс достоверно увеличивалось значение фагоцитарного числа на 26% и показателя завершенности фагоцитоза – на 22%, при снижении на 31% числа нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе. Наряду с этим, показатели спонтанного НСТ-теста повышались на 63%, а стимулированного – на 35%. Трекрезан, вводимый внутривнутрибрюшинно в течение 3 дней, снижал содержание МДА в крови на 61%, диеновых конъюгатов – на 68%, увеличивал содержание восстановленного глутатиона в 2,9 раз и активность СОД на 79%. При этом наблюдали повышение лимфокинпродуцирующей функции лимфоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов с Кон-А на 67% и с ФГА – на 73%. Фагоцитарная активность нейтрофилов увеличивалась на 24%. Фагоцитарное число, равное среднему числу микробов, поглощенных одним активным нейтрофилом, и показатель завершенности фагоцитоза снижались на 26% и 14% соответственно. Введение трекрезана внутрь оказывало сходное, но менее выраженное действие. Предварительное введение в желудок лидокаина с целью блокады желудочных афферентов, существенно не меняло эффекты трекрезана. Следовательно, трекрезан оказывает как противовоспалительное, так и иммуностимулирующее действие, при этом эффект от введения препарата внутрь несколько ниже, чем при введении внутривнутрибрюшинно, и не зависит от активации афферентов желудка.

*Ключевые слова:* пародонт, воспаление, оксидативный стресс, иммунный статус, трекрезан, противовоспалительное и иммуностимулирующее действие

**ANTI-INFLAMMATORY AND IMMUNE CORRECTING PROPERTIES OF TREKREZAN IN DIFFERENT MODES OF ADMINISTRATION IN A MODEL OF INFLAMMATORY AND DEGENERATIVE DAMAGES OF SOFT PARODONT TISSUES**Shabanov P.D.<sup>1,3</sup>, Mokrenko E.V.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russia, 190044, St. Petersburg, Ac. Lebedev St., 6<sup>2</sup>Irkutsk State Medical University, Russia, 664003, Irkutsk, Karl Marx St., 10<sup>3</sup>St. Petersburg State University, Russia, 199034, Saint-Petersburg, University embankment, 7-9

*Summary:* An oxidative and immune status was assessed in rat models of inflammatory and degenerative damages of soft parodont tissues resulted in injection 2% formaldehyde water solution (0.3 ml) into the smooth parodont tissues. Lipid peroxidation indexes (malonic dialdehyde and dienic conjugates level) were 3.6-5.8-fold higher in the blood serum and parodont tissue in 3 days following onset of inflammation. The inflammation was accompanied by inhibition of lymphokin-producing function of lymphocytes in reaction to inhibition of leucocytes migration with concanavalin A (Con A) by 39% and with phytohaemagglutinin (PGA) by 37%. The activity of oxygen-independent microbicide system of phagocytes was decreased by 13%, which was typical for subacute course of inflammatory processes. The

The number of phagocytes increased by 26%. Phagocytosis index also increased by 22%. The number of phagocytes participating in phagocytosis decreased by 31%. The spontaneous NBT-test index increased by 63%, and stimulating one by 35%. Trekrezan administered for 3 days decreased malonic dialdehyde level by 61%, dienic conjugates level by 68%, in 2.9-fold increased the concentration of recovered glutathione and superoxide dismutase activity by 79%. Simultaneously, the elevation of lymphokin-producing function of lymphocytes in reaction of inhibition of leucocytes migration with Con A by 67% and with PGA by 73% was registered. Phagocyte activity of neutrophils was increased by 24%. Phagocyte number equal to middle number of microorganisms phaged by one active neutrophil and phagocytosis index were decreased by 26% and 14% respectively. Trekrezan administered orally revealed the same but less significant action. Preliminary administration of lidocain intragastrally for blockade of gastric afferents did not affect the trekrezan action. Therefore, trekrezan possesses both anti-inflammatory and immune stimulating action. Oral administration of trekrezan induced more weak effect than in intropertoneal administration and did not depend on activation of gastric afferents.

*Key words:* parodont, inflammation, oxidative stress, immune status, trekrezan, anti-inflammatory and immune stimulating action

## Введение

В настоящее время фармакология располагает достаточно большим арсеналом иммуномодулирующих средств, применяемых при различных видах патологии, включая воспалительный процесс. Новый отечественный препарат трекрезан – триэтаноламмониевая соль 2-метилфеноксисукусной кислоты – представляет собой высокоэффективное фармакологическое средство с адаптогенным и иммуностимулирующим действием. Трекрезан относится к малотоксичным соединениям (IV класс токсичности) с ЛД<sub>50</sub>>2,5 г/кг у мышей и >6,5 г/кг у крыс. Он оказывает стресспротекторное действие в моделях иммобилизационного и болевого гиподинамического стресса, ускоряет репарацию поврежденных тканей (печень, миокард, мышцы), защищает внутренние органы от повреждающего действия токсинов, СВЧ-облучения, инфекционного фактора, обладает антиоксидантной активностью [13, 14]. Экспериментальными и клиническими исследованиями доказано, что фармакодинамические эффекты трекрезана сводятся, в основном, к следующим видам активности: 1) адаптогенная, 2) иммуностимулирующая, 3) энергостабилизирующая (антиастеническая), 4) противовоспалительная, 5) антиоксидантная, 6) антитоксическая [13]. Учитывая, что большинство экспериментов с трекрезаном выполнено при его введении внутрибрюшинно, а по инструкции препарат вводится внутрь, а также то, что трекрезан представляет собой триэтаноламмониевую соль 2-метилфеноксисукусной кислоты (в молекуле значимы ионные и водородные связи), возникает вопрос, действует ли сама молекула трекрезана или ее компоненты, поскольку в водных средах трекрезан должен диссоциировать. С другой стороны, иммуномодуляторы применяются во всех областях медицины, включая стоматологию, хотя в последней весьма осторожно, что связано с недостаточностью экспериментальных данных, подтверждающих эффективность иммуномодуляторов в стоматологической практике. В этом случае особенно важна оценка как местных изменений тканей пародонта, так и системных отклонений в функциях организма, на которые, как правило, обращают меньшее внимание [5].

Целью исследования была оценка противовоспалительного и иммуностимулирующего действия трекрезана, вводимого различными путями в организм (внутрь и внутрибрюшинно), в экспериментальной модели воспалительно-дегенеративных нарушений тканей пародонта у грызунов (крыс).

## Методика

Опыты выполнены на 79 крысах самцах Вистар массой 220-250 г. С целью воспроизведения воспалительно-дегенеративных повреждений мягких тканей пародонта крысам, наркотизированным эфиром, в наружную часть десны на уровне нижних коренных зубов вводили по 0,15 мл с каждой стороны 2% водного раствор формальдегида (всего объем вводимого раствора составил 0,3 мл). Инъекции производили однократно. Контрольные животные получали инъекции 0,9% раствора натрия хлорида (физиологического раствора) в тех же объемах. Уже через сутки на месте введения формалина развивались стойкие обширные воспалительно-дегенеративные изменения мягких тканей пародонта, которые сохранялись до 2 нед. Помимо измененных тканей пародонта воспаление развивалось и на внутренней части щек, поскольку у крысы щеки небольшие, тонкие, в норме их внутренняя поверхность гладкая, в ней находятся протоки



слонных желез. Внешне облик крысы менялся. Из-за отека мягких тканей щек обычная вытянутая форма морды животного изменялась, щеки раздувались, и животное становилось похожим на хомяка. Такой вид животных сохранялся обычно 3-4 дня, постепенно отек мягких тканей уменьшался. В отдельных случаях (приблизительно у 10% животных) наблюдали абсцедирование процесса, тогда отечность мягких тканей сохранялась более длительно [5, 15].

Для лечения воспалительно-дегенеративных поражений мягких тканей пародонта использовали субстанцию трекрезана (ОАО «Усолье-Сибирский ХФЗ», Иркутская область), вводимую в дозе 50 мг/кг в течение 3 дней подряд внутрибрюшинно (в/б) или внутрь (внутрижелудочно с помощью зонда). В отдельной серии исследований использовали предварительное введение лидокаина 1% раствора 0,3 мл внутрижелудочно за 10 мин до введения трекрезана внутрь. Формировали следующие группы: 1) контроль 1 (интактные); 2) воспаление + физиологический раствор (контроль 2); 3) воспаление + трекрезан в/б; 4) воспаление + трекрезан внутрь; 5) воспаление + лидокаин + трекрезан внутрь.

После окончания всех опытов (конец 3-х сут., на пике воспалительной реакции) животных умерщвляли декапитацией, в крови определяли содержание молочной и пировиноградной кислот [16], малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (перекисное окисление липидов) [10, 12], а также оценивали активность антиоксидантных систем (содержание восстановленного глутатиона и активность супероксиддисмутазы – СОД) [10]. Кроме того, в крови исследовали показатели иммунного статуса. Для изучения клеточного звена иммунитета использовали реакцию торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с митогенами [2, 9]. В качестве последних применяли фитогемагглютинин (ФГА) и конканавалин А (Кон-А). Состояние механизмов неспецифической защиты организма оценивали по показателям фагоцитоза [7, 8], лизосомально-катионного теста (ЛКТ) [9], теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) [3, 4].

Выборка для каждой группы животных составила не менее 10 крыс. Математическую обработку результатов исследования проводили на компьютере с использованием стандартного пакета программ STATISTICA for Windows по общеизвестным методам вариационной статистики с оценкой статистической значимости показателей и различий рассматриваемых выборок по критерию Стьюдента. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне значимости 95% ( $p < 0,05$ ). В тексте и таблицах результаты экспериментов представлены в виде  $M \pm m$ , где:  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – среднеквадратичная ошибка среднего арифметического,  $n$  – число животных в группах.

## Результаты исследования

Наблюдение за крысами с воспалительно-дегенеративным поражением мягких тканей пародонта показало, что в первые сутки после введения формальдегида у них несколько снижается двигательная активность, они меньше потребляют пищи. Уже на 2-е сутки уровень потребления пищи восстанавливается и по поведению эти животные практически не отличаются от контрольных. В месте введения раствора формальдегида у животных развивается стойкое повреждение мягких тканей. Визуально и морфологически оно может быть описано как воспалительно-дегенеративное поражение наружной части десен и мягких тканей пародонта. В крови животных с воспалением на 3-и сутки в 5,8 раз увеличивалось содержание МДА, в 3,6 раз уровень диеновых конъюгатов, на 71% снижалось содержание восстановленного глутатиона и на 75% активность СОД. У животных с воспалением наблюдали также признаки лактацидоза, что проявлялось в увеличении в крови уровня лактата в 3,3 раза на фоне снижения на 73% содержания пирувата (табл. 1).

Таблица 1. Содержание продуктов перекисного окисления липидов, активность антиоксидантных систем и концентрацию лактата и пирувата в крови крыс на 3-и сутки воспалительно-дегенеративного поражения мягких тканей пародонта ( $M \pm m$ )

Группы	МДА, нмоль/мл	Диеновые конъюгаты, мкмоль/мл	Восстанов- ленный глутатион, мкмоль/мл	СОД, А/мл	Лактат, мкмоль/мл	Пируват, мкмоль/мл
Интактные (контроль 1)	2,82±0,24	8,83±0,50	2,52±0,28	1,65±0,35	2,68±0,15	0,44±0,03
Воспаление	16,39±0,80*	31,40±2,18*	0,74±0,05*	0,42±0,05*	8,86±0,43*	0,12±0,01*

Примечание: \* $p < 0,05$  в сравнении с интактными животными

Моделируемое воспалительно-дегенеративное поражение мягких тканей пародонта у крыс сопровождалось угнетением лимфокинпродуцирующей функции лимфоцитов в РТМЛ с кон-А на 39% и с ФГА на 37%. Активность кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов снижалась на 13%, что характерно для подострого и хронического течения воспалительного процесса. На фоне воспаления у крыс достоверно увеличивалось значение фагоцитарного числа на 26% и показателя завершенности фагоцитоза – на 22%, при снижении на 31% числа нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе. Наряду с этим, показатели спонтанного НСТ-теста повышались на 63%, а стимулированного – на 35% (табл. 2).

Таблица 2. Изменение иммунологических показателей у крыс на 3-и сутки воспалительно-дегенеративного поражения мягких тканей пародонта ( $M \pm m$ )

Показатели	Группы животных	
	Интактные (контроль 1)	Воспаление
РТМЛ с КонА, %	84,00±2,00	51,21±6,65*
РТМЛ с ФГА, %	54,60±3,40	34,50±9,98*
ФП, %	95,00±0,82	65,49±4,09*
ФЧ	12,57±0,34	15,78±1,16*
ПЗФ, %	22,50±1,40	27,39±2,95*
ЛКТ, усл.ед.	1,49±0,02	1,29±0,03*
НСТ спонтанный, усл.ед.	0,24±0,02	0,39±0,04*
НСТ стимулированный, усл.ед.	0,54±0,03	0,73±0,04*

Примечание: РТМЛ – реакция торможения миграции лимфоцитов; Кон-А – конканавалин А; ФГА – фитогемагглютинин; ПЗФ – показатель завершенности фагоцитоза; ФП – фагоцитарный показатель; ФЧ – фагоцитарное число; ЛКТ – лизосомально-катионный тест; НСТ – тест восстановления нитросинего тетразолия; \* –  $p < 0,05$  в сравнении с контролем

Таким образом, моделируемое воспалительно-дегенеративное поражение мягких тканей пародонта у крыс сопровождается выраженными метаболическими нарушениями, заключающимися в лактацидозе и активации процессов ПОЛ на фоне угнетения активности антиоксидантных систем в крови животных. Наряду с этим, воспаление протекает на фоне измененного фагоцитоза, дисфункция которого выражается в угнетении поглотительной и бактерицидной способностей нейтрофилов крови. Степень снижения показателей фагоцитоза находится в прямой корреляции со степенью тяжести воспалительной реакции. У крыс наблюдали признаки развития вторичного иммунодефицита, заключающиеся в повышенной фагоцитарной активности лимфоцитов, угнетении Т-лимфоцитарной функции и активности кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов.

На фоне внутрибрюшинного введения животным трекрезана содержание МДА в крови снижалось на 61%, диеновых конъюгатов – на 68%, возрастало содержание восстановленного глутатиона в 2,9 раз и увеличивалась активность СОД на 79% (табл. 3).

Таблица 3. Влияние трекрезана при различных путях введения на показатели перекисного окисления липидов, активность антиоксидантных систем и концентрацию лактата и пирувата в крови на 3-и сутки воспалительно-дегенеративного поражения мягких тканей пародонта ( $M \pm m$ )

Группы	МДА, нмоль/мл	Диеновые конъюгаты, мкмоль/мл	Восстановленный глутатион, мкмоль/мл	СОД, А/мл	Лактат, мкмоль/мл	Пируват, мкмоль/мл
Воспаление (контроль 2)	16,39±0,80*	31,40±2,18*	0,74±0,05*	0,42±0,05*	8,86±0,43	0,12±0,01
Воспаление + трекрезан в/б	6,34±0,60	10,04±0,78	2,15±0,11	0,75±0,03	4,40±0,60	0,31±0,03
Воспаление + трекрезан внутрь	10,65±0,74	18,79±0,80	1,23±0,16	0,65±0,04	6,05±0,31	0,25±0,02
Воспаление + лидокаин + трекрезан внутрь	9,01±0,89	15,41±0,84	1,43±0,08	0,74±0,09	5,73±0,48	0,27±0,02

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с контролем

При введении трекрезана внутрь содержание МДА в крови животных снижалось на 35%, диенов – на 40%, увеличивалось содержание глутатиона на 66% и активность СОД на 55%. Применение трекрезана внутрь через 10 мин после внутрижелудочного введения лидокаина с целью блокады афферентов сопровождалось снижением уровня МДА в крови на 45%, диенов – на 51%, увеличением содержания глутатиона на 93% и активности СОД на 76%. На уровень лактата и пирувата более выраженное действие оказывало введение трекрезана внутривнутрибрюшинно: содержание лактата в крови снижалось в 2,6 раза, пирувата в 2 раза. Введение трекрезана внутрь и на фоне действия лидокаина в равной степени снижало уровень лактата (на 32% и 35%) и пирувата (в 2 и 2,3 раза).

На фоне действия трекрезана, вводимого крысам с воспалительно-дегенеративным поражением мягких тканей пародонта разными путями, наблюдается тенденция к восстановлению иммунологических показателей (табл. 4). Так, внутривнутрибрюшинное введение трекрезана крысам с воспалительно-дегенеративным поражением мягких тканей пародонта приводило к достоверному повышению лимфокинпродуцирующей функции лимфоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов с Кон-А на 67% и с ФГА – на 73%. Фагоцитарная активность нейтрофилов увеличивалась на 24%. Фагоцитарное число, равное среднему числу микробов, поглощенных одним активным нейтрофилом, и показатель завершенности фагоцитоза снижались на 26% и 14% соответственно.

При введении крысам трекрезана внутрь функциональная активность лимфоцитов повышалась в реакции торможения миграции лейкоцитов с Кон-А на 35%, с ФГА – на 328%. Фагоцитарная активность нейтрофилов увеличивалась на 16%, фагоцитарное число снижалось на 43% и показатель завершенности фагоцитоза на 32%.

Применение трекрезана на фоне предварительного введения лидокаина сопровождалось увеличением реакции торможения миграции лейкоцитов с Кон-А на 18%, с ФГА на 24%. Величина фагоцитарной активности возрастала на 15%, значение фагоцитарного числа снижалось на 43% и показателя завершенности фагоцитоза на 44%.

Разные пути введения трекрезана приводили к изменению активности кислородзависимых антиинфекционных систем лимфоцитов, характеризующих степень активации гексозомонофосфатного шунта и связанное с этим образование свободных радикалов.

Таблица 4. Изменение иммунологических показателей у крыс с воспалительно-дегенеративным поражением мягких тканей пародонта ( $M \pm m$ ;  $n=8$ )

Показатели	Контроль 2 (воспаление)	Введение трекрезана		
		внутрибрюшинно	внутри	на фоне лидокаина
РТМЛ с КонА, %	51,21±13,3	85,63±7,63*	69,28±3,09	60,37±3,98
РТМЛ с ФГА, %	34,50±9,98	59,75±12,30*	45,46±1,64	42,80±2,37
ФП, %	65,49±4,09	81,17±1,81*	75,91±3,92	75,56±3,40
ФЧ	15,78±1,16	11,62±0,51*	8,95±0,29*	8,94±1,03*
ПЗФ, %	27,39±2,95	23,46±0,96	18,53±0,93*	15,28±0,68*
ЛКТ, усл.ед.	1,29±0,03	1,59±0,02*	1,43±0,02*	1,38±0,03*
НСТ спонтанный, усл.ед.	0,39±0,04	0,16±0,02*	0,28±0,04*	0,27±0,04*
НСТ стимулированный, усл.ед.	0,73±0,04	0,47±0,07*	0,45±0,03*	0,47±0,02*

Примечание: РТМЛ – реакция торможения миграции лимфоцитов; Кон-А – конканавалин А; ФГА – фитогемагглютинин; ПЗФ – показатель завершенности фагоцитоза; ФП – фагоцитарный показатель; ФЧ – фагоцитарное число; ЛКТ – лизосомально-катионный тест; НСТ – тест восстановления нитросинего тетразолия; \* –  $p < 0,05$  в сравнении с контролем

В группе животных, получавших трекрезан внутривнутрибрюшинно, показатели спонтанного НСТ-теста снижались по сравнению с контролем на 59%, а стимулированного НСТ-теста – на 26% ( $p < 0,05$ ). У животных, получавших трекрезан внутри, значения спонтанного НСТ-теста снижались на 28%, а стимулированного – на 38%. Животные, получавшие трекрезан внутри на фоне действия лидокаина, демонстрировали увеличение значения в спонтанном НСТ тесте на 31%, в стимулированном – на 36% по сравнению с контролем. При этом активность кислородзависимых микробицидных систем фагоцитов (ЛКТ тест) увеличивалась при внутривнутрибрюшинном введении трекрезана на 15%, при применении внутри – на 26% и на фоне лидокаина – на 7%.

## Обсуждение результатов

Полученные результаты показывают, что при моделировании воспалительно-дегенеративного поражения мягких тканей пародонта на первый план выходят не столько местные изменения, которые мы описывали ранее [5, 6, 17], сколько системные сдвиги в оксидативном и иммунном статусе. Система перекисного окисления липидов при воспалении довольно реактивна, и на 3-и сутки воспаления мы регистрировали в крови увеличение содержания МДА и диеновых конъюгатов в 3-6 раз. Параллельно меняется иммунный статус крыс. В частности, угнетается лимфокинпродуцирующая функция лимфоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов с конканавалином А (на 39%) и с фитогемагглютинином (на 37%). Функция фагоцитоза также меняется: активность кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов снижается, увеличивается значение фагоцитарного числа (на 26 %) и показателя завершенности фагоцитоза (на 22%) при снижении числа нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе (на 31%). Показатели спонтанного и стимулированного НСТ-теста повышаются, соответственно, на 63% и 35%. Все это указывает на динамические изменения в организме, которые могут рассматриваться как соответствующий фон для оценки противовоспалительного и иммунокорректирующего действия иммуномодуляторов. В качестве такого средства мы выбрали отечественный препарат трекрезан, представляющий собой триэтаноламмониевую соль 2-метилфеноксиуксусной кислоты. Препарат создан в Иркутском институте органической химии СО РАН в 1990-х гг. и проходил изучение в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ. Первоначально он был позиционирован как синтетический адаптоген и изучался именно с этих позиций [15], но позднее у трекрезана была выявлены иммуностимулирующие, энергостабилизирующие (антиастенические), противовоспалительные, антиоксидантные и антитоксические свойства [13], что заставило пересмотреть возможные направления его практического применения. В большей степени нас заинтересовала его иммуностимулирующая и интерфероногенная активность, позволяющая использовать препарат для профилактики и лечения ОРВИ и других видов бронхолегочных заболеваний [14].

Что касается выбранного нами направления исследований, важным аспектом их было оценить, в какой степени действие трекрезана зависит от способа его применения. В данной работе было подтверждено, что трекрезан в оптимальных дозах (50 мг/кг) оказывает свое положительное противовоспалительное и иммуностимулирующее действие независимо от способа применения – внутрь или внутривнутрибрюшинно, хотя при внутривнутрибрюшинном введении эффекты трекрезана были выражены несколько сильнее, чем при приеме внутрь (сопоставительные данные не достоверны). Этим было доказано, что фармакодинамика трекрезана существенно не отличается при его введении в организм разными способами. Второй аспект был связан с возможным действием трекрезана на желудочные афференты, активация которых приводит к неспецифическим адаптогенным эффектам, например, при введении медиаторных субстанций внутривнутрибрюшинно [11]. Этот вопрос также был разрешен: предварительная инактивация желудочных афферентов введением внутрь местного анестетика лидокаина не блокировала действие трекрезана, также вводимого внутрь после анестетика. Из этого можно заключить, что эффекты трекрезана развиваются только после его всасывания в кровь, то есть тип действия трекрезана описывается как традиционный и ожидаемый и не включает активации рефлексогенных зон желудка. При этом по выраженности противовоспалительный и иммуностимулирующий эффект трекрезана следует оценить как выраженный, а его механизм действия как метаболический, связанный с прямым влиянием на процессы энергообразования, оксидации/антиоксидации и иммунитета.

## Выводы

1. Воспалительно-дегенеративное поражение тканей пародонта у крыс сопровождается изменением оксидативного статуса животных в форме резкого увеличения содержания малонового диальдегида и диеновых конъюгатов и угнетения систем антиоксидантной защиты (восстановленный глутатион, активность СОД) в крови.
2. При моделировании данной формы воспаления угнетается лимфокинпродуцирующая функция лимфоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов с конканавалином А (на 39%) и с фитогемагглютинином (на 37%). Функция фагоцитоза также меняется: активность кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов снижается, увеличивается значение фагоцитарного числа (на 26%) и показателя завершенности фагоцитоза (на 22%) при снижении числа нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе (на 31%). Показатели спонтанного и стимулированного НСТ-теста повышаются.
3. Трекрезан при подостром введении (3 дня) оказывает противовоспалительное действие, оцениваемое по снижению в крови содержания малонового диальдегида и диеновых

конъюгатов и восстановления систем антиоксидантной защиты (восстановленный глутатион, активность СОД) в крови. При этом наблюдается повышение лимфокинпродуцирующей функции лимфоцитов и восстановление фагоцитарной активности нейтрофилов.

4. Эффекты трекрезана мало зависят от способа введения препарата: при внутрибрюшинном введении они несколько более выражены, чем при введении внутрь, однако действие трекрезана не связано с вовлечением желудочных афферентов.

## Литература

1. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр СОД эритроцитов в плазме крови человека // Лабораторное дело. – 1983. – №10. – С. 30-33.
2. Клиническая иммунология и аллергология: учебное пособие / Под ред. А.В. Караулова. – М.: МИА, 2002. – 651 с.
3. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки и нейтрофиле и макрофаге. 2-е изд. – Новосибирск: Наука, 1989. – 344 с.
4. Маянский А.Н., Галиуллин А.Н. Реактивность нейтрофила. – Казань: Изд-во Казанского университета, 1984. – 158 с.
5. Мокренко Е.В., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Модель воспалительно-дегенеративных повреждений тканей пародонта для оценки действия фармакологических средств // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т.11, Спецвыпуск. – С.106-107.
6. Мокренко Е.В., Шабанов П.Д. Лечение зубными пастами воспалительно-дегенеративных поражений мягких тканей пародонта у крыс // Педиатрия. – 2015. – Т.6, №2. – С.81-85.
7. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Методические рекомендации по проведению иммунологических исследований (методы оценки Т- и В-систем иммунитета). – Л., 1980. – 44 с.
8. Оценка иммунного статуса организма в лечебных учреждениях Советской Армии и Военно-морского Флота / Под ред. Е.В. Гембицкого. – М., 1987. – 62 с.
9. Потемкина Е.Е., Позднякова Р.З., Манукян Л.М. Пособие по лабораторной клинической иммунологии. – М.: Изд-во РУДН, 2003. – 287 с.
10. Путилина Ф.Е., Галкина О.В., Ещенко Н.Д., Диде Г.П. Практикум по свободнорадикальному окислению. – СПб.: Из-во СПбГУ, 2006. – С. 3-10.
11. Сердюк С.Е., Гмиро В.Е. Мезатон потенцирует антидепрессивное и устраняет седативное действие amitriptilina // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2014. – Т.100, №1. – С.18-26.
12. Стальная И.Д. Метод определения диеновых конъюгатов ненасыщенных высших кислот // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.
13. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Мокренко Е.В. Фармакология трекрезана – нового иммуномодулятора и адаптогена // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №2. – С.12-27.
14. Шабанов П.Д., Мокренко Е.В. Новый иммуномодулятор и адаптоген трекрезан как средство профилактики и лечения воспалительных заболеваний // Вестник СГМА. – 2014. – Т.13, №2. – С.61-65.
15. Шабанов П.Д., Мокренко Е.В. Состояние оксидативного статуса крови и тканей при воспалительно-дегенеративных поражениях мягких тканей пародонта у крыс после применения зубных паст и их отдельных компонентов // Медицинский академический журнал. – 2015. – Т.15, №2. – С.55-61.
16. Marbach E.P., Weil M.H. Rapid enzymatic measurement of blood lactate and pyruvate // Clinical Chemistry Journal. – 1967. – V.13. – P. 314-325.
17. Shabanov P.D., Mokrenko E.V. Immune modulators of natural and synthetical origin in treatment of bronchial, prostatic and gingival inflammation // Obzory po Kliniceskoj Farmacologii i Lekarstvennoj Terapii. – 2014. – V.11, Suppl. – С. 59.

## Информация об авторах

*Шабанов Петр Дмитриевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО России, профессор кафедры фундаментальных основ медицины и передовых медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета. E-mail: pdshabanov@mail.ru

*Мокренко Евгений Владимирович* – кандидат медицинских наук, соискатель кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО России, Иркутский государственный медицинский университет. E-mail: pdshabanov@mail.ru

УДК 616.273.015.3.08

**СОСТОЯНИЕ КАРДИО-РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ И ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА НОВЫМ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫМ АНТИГИПОКСАНТОМ****© Евсеев А.В.<sup>1</sup>, Сосин Д.В.<sup>1</sup>, Шалаева О.Е.<sup>1</sup>, Евсеева М.А.<sup>1</sup>, Морозова Г.А.<sup>1</sup>, Правдивцев В.А.<sup>1</sup>, Шабанов П.Д.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Ак. Лебедева, 6

*Резюме:* Изучено влияние нового селенсодержащего металлокомплексного соединения  $\pi$ Q1983 на параметры активности кардиореспираторной системы крыс после введения вещества внутрь в дозе 100 мг/кг до и во время воздействия на организм остро нарастающей гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк). Вещество вводили за 90 мин. (период инкубации) до помещения животных в гипоксические камеры со свободным объёмом 1,0 л. В ходе опытов у крыс на протяжении периода инкубации и в условиях ОГ+Гк одновременно регистрировали электрическую активность миокарда (ЭКГ) и дыхательные кривые – пневмобарограммы (ПБГ). Установлено, что вещество  $\pi$ Q1983 оказывает кардиодепрессивное действие, а также снижает у животных параметры лёгочной вентиляции. В соответствии с динамикой изменений ЭКГ и ПБГ, крысы, защищённые веществом  $\pi$ Q1983, демонстрировали повышенную резистентность к остро нарастающей гипоксии с гиперкапнией, что проявлялось ослаблением ранних реакций со стороны кардиореспираторной системы на гиперкапнию, двукратным увеличением продолжительности жизни животных в условиях гипоксического опыта.

*Ключевые слова:* кардиореспираторная система, острая гипоксия, гиперкапния, антигипоксикант, крыса

**CARDIO-RESPIRATORY SYSTEM OF RATS IN ACUTE HYPOXIA AND APPLICATION OF A NEW COMPLEX-METAL ANTIHYPOXANT****Evseyev A.V.<sup>1</sup>, Sosin D.V.<sup>1</sup>, Shalaeva O.E.<sup>1</sup>, Evseyeva M.A.<sup>1</sup>, Morozova G.A.<sup>1</sup>, Pravdivtsev V.A.<sup>1</sup>, Shabanov P.D.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28<sup>2</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russia, 190044, St. Petersburg, Ac. Lebedev St., 6

*Summary:* Responses of cardiorespiratory system have been studied in experimental rats in oral administration of an innovative selenium-containing metal-complex substance  $\pi$ Q1983 in dose 100 mg/kg before and under action of acute hypercapnic hypoxia (AH+Hc). The substance was injected 90 min. before (incubation period) placement of animals into hypoxic chambers with 1.0 L free volume. During each experiment as well as during AH+Hc an electrical activity of myocardium (ECG) and respiration curves called pneumobarogramm (PBG) were recorded simultaneously. It was established that the substance  $\pi$ Q1983 had cardiodepressive effect and decreases parameters of lungs ventilation in animals. According to ECG and PBG dynamics, rats protected by the substance demonstrated a high resistance level to the aroused acute hypoxia with hypercapnia, that expressed by weakening of early reactions from cardiorespiratory system under hypercapnia action, and by twice longer life span of animals in hypoxic experiment.

*Key words:* cardiorespiratory system, acute hypoxia, hypercapnia, antihypoxant, rat

**Введение**

Известно, что при быстром снижении содержания кислорода в окружающей среде устойчивость организма к формирующейся гипоксии в значительной мере зависит от уровня активности его кардиореспираторной системы [3, 25]. Активация метаболических процессов при выполнении физической работы или во время психо-эмоционального возбуждения приводит к увеличению характеристик внешнего дыхания, параметров сердечной деятельности, что в условиях недостатка кислорода сопровождается быстрым формированием гипоксического статуса [1,15]

Установлено, что эффективным механизмом адаптации организма к острой гипоксии выступает его способность к замедлению скорости течения метаболических процессов, особенно за счёт снижения функциональной активности энергоёмких органов и тканей [14, 21]. В настоящее время с этой целью нередко используются фармакологические вещества из категории антигипоксантов, в том числе и металлокомплексные соединения [8, 11].

Ранее в опытах на мышцах были продемонстрированы положительные влияния соединений металлокомплексной структуры на характеристики кардиореспираторной системы, что способствовало значительно повышению способности животных переживать состояние острой гипоксии. Например, продолжительность жизни мышей в условиях защиты веществом  $\pi Q1104$  увеличивалась более чем в 3 раза [16]. Особенностью эффективных металлокомплексов явилось наличие у них в качестве металла-комплексобразователя 2-валентного цинка. Также высокую активность в опытах на мышцах продемонстрировало другое цинксоодержащее вещество –  $\pi Q1983$ , в лиганд которого был интегрирован селен. Формула вещества: гексакис(3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридинато) [трис(добензилдиселенидо)] дицинк(II) [17].

Целью исследования явилось изучение состояния кардиореспираторной системы крыс в условиях формирования острого гипоксического состояния экзогенной природы после применения в качестве протектора гипоксии селенсодержащего металлокомплексного антигипоксического вещества  $\pi Q1983$ .

## Методика

Опыты выполнены на белых крысах-самцах линии Wistar ( $n=20$ ) массой 180-200 г в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (2003 г.).

Крыс делили на 2 группы – контрольную и опытную. В каждую группу брали по 10 крыс. В дальнейшем всех животных подвергали воздействию острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк). Состояние ОГ+Гк моделировали, помещая крыс в гипоксические камеры объёмом 1,0 л. [12]. Животным опытной группы за 90 мин. до ОГ+Гк (период инкубации) в качестве протектора гипоксии вводили внутрь через эластичный зонд вещество  $\pi Q1983$  в дозе 100 мг/кг, предварительно растворив его в 3 мл физиологического раствора натрия хлорида. Животным контрольной группы вводили равный объём физиологического раствора [13].

В ходе опыта, используя возможности совмещённого с ПЭВМ гибридного биотехнического комплекса, у крыс регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) и пневмобарограмму (ПБГ) [5]. Для регистрации ЭКГ за сутки до начала опыта, в условиях лёгкого эфирного наркоза через кожу спины проводили ЭКГ-электроды, выполненные в форме рыболовных крючков. Активные электроды фиксировали в верхней части спины справа и слева, нулевой электрод закрепляли каудально. Провода электродов выводили наружу через герметизирующую пробку камеры, подсоединяли к клеммам усилителя биопотенциалов биотехнического комплекса.

ПБГ регистрировали, используя в качестве преобразователя механических колебаний в электрический сигнал плетизмограф «TRIODYN» (Венгрия). Параметры внешнего дыхания оценивали по частотным и амплитудным характеристикам ПБГ. Минутный объём дыхания (МОД) измеряли в условных единицах (у.е.), для чего усреднённую амплитуду дыхательных волн (мм) умножали на количество волн в минуту. Экранные образы ЭКГ и ПБГ сохраняли в файловом формате. Гибель крыс отмечали по факту полной остановки дыхания.

Полученные данные обрабатывали статистически с помощью непараметрического критерия Вилкоксона, используя пакеты статистических программ Microsoft Excel 2000 и Statistica 7. Минимальный уровень значимости составил –  $p<0,05$ .

## Результаты исследования

В ходе регистрации ЭКГ была определена исходная частота генерации электрических импульсов, которая составила в среднем  $462\pm 16$ /мин, что соответствует литературным сведениям [20, 27]. В свою очередь, средняя частота следования дыхательных волн у крыс была  $182\pm 11$ /мин (рис. 1-ЭКГ, А), что согласуется с данными других литературных источников [24]. МОД для этой группы животных составил 31,6 у.е. (рис. 2).

Как оказалось, после введения животным опытной группы вещества  $\pi Q1983$  параметры электрической активности миокарда существенно изменялись (рис. 1-ЭКГ). Так, уже через 30 мин. вещество  $\pi Q1983$  достоверно замедляло частоту генерации желудочковых комплексов до

324±19/мин (на 21,3%). К 60-й мин. наблюдения кардиодепрессивный эффект увеличивался – частота составляла всего 283±15/мин. Тем не менее, через 70-80 мин. после введения вещества у крыс констатировали стабилизацию брадикардии на уровне 290±13/мин, который статистически значимо не менялся вплоть до помещения крыс в условия ОГ+Гк.

Сразу после посадки в гипоксические камеры частота ЭКГ-комплексов в опытной группе составляла 295±14/мин, т.е. была в 1,5 раза ниже исходного значения. Введение вещества πQ1983 отражалось и на амплитудных характеристиках ЭКГ. В частности, отмечали уменьшение величины зубцов R и P вплоть до полного сглаживания последнего. Зубец реполяризации T во всех записях выявлялся слабо.

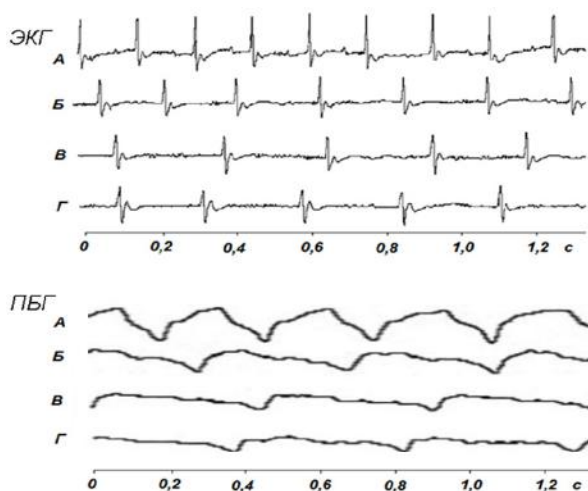


Рис. 1. Влияние вещества πQ1983 (100 мг/кг, внутрь) на состояние кардиореспираторной системы крысы в период инкубации (ЭКГ – электрокардиограмма, ПБГ – пневмобарограмма). А – исходное состояние, Б – через 30 мин. после введения, В – через 60 мин. после введения, Г – через 90 мин. после введения

Анализ ПБГ показал, что изученное металлокомплексное соединение существенно снижает параметры лёгочной вентиляции. Так, статистически достоверные ( $p < 0,05$ ) изменения частотных характеристик были зафиксированы уже спустя 15 мин. после введения вещества – частота дыхательных волн на этот момент составила 135±13/мин (рис. 1-ПБГ, Б), при этом МОД (рис. 2) уменьшался более чем в 2 раза (-55,1%). Следующие 15 мин. наблюдения (30-я мин. опыта) частота продолжала снижаться, но затем стабилизировалась на уровне 116-126/мин (рис. 1-ПБГ, В, Г, Д), оставаясь таковой вплоть до завершения периода инкубации. Максимальное снижение частотных характеристик дыхания после применения вещества πQ1983 составило 43,1% при МОД 31,9% от исходных значений.

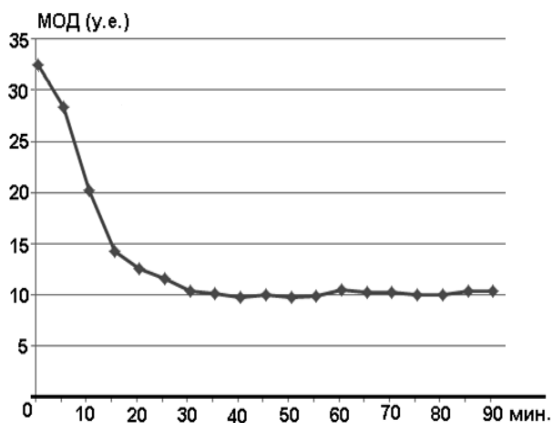


Рис. 2. Влияние вещества πQ1983 (100 мг/кг, внутрь) на минутный объём дыхания (МОД) крыс в период инкубации. МОД представлен в условных единицах (у.е.)



На следующем этапе исследования крыс помещали в гипоксические камеры для оценки уровня их устойчивости к ОГ+Гк и наблюдали за динамикой изменения функциональных характеристик кардиореспираторной системы. Изменения ЭКГ и ПБГ в контрольной группе можно проследить по типичным кривым (рис. 3).



Рис. 3. ЭКГ и ПБГ крысы контрольной группы в условиях острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк). А – исходное состояние, Б – через 15 мин. ОГ+Гк, В – через 30 мин. ОГ+Гк, Д – через 48 мин. ОГ+Гк

В верхней части рисунка представлена ЭКГ, записанная до помещения животного в условия острой гипоксии (рис. 3-ЭКГ, А). Как уже отмечалось, средняя частота желудочковых комплексов у крыс в исходном состоянии составляла  $462 \pm 16$ /мин. На ранних этапах эксперимента по мере ухудшения газовой среды у животных формировалась тахикардия. Максимальную частоту кардиоциклов обычно регистрировали на 15-й мин. опыта ( $576 \pm 18$ /мин). Одновременно наблюдали увеличение зубцов R (рис. 3-ЭКГ, Б).

В дальнейшем характеристики ЭКГ начинали ухудшаться. Так, через 30 мин. после помещения животных в условия ОГ+Гк частота ЭКГ-комплексов составляла  $348 \pm 15$ /мин, а к 40-й мин. – всего  $121 \pm 12$ /мин, что рассматривали как предагональное состояние. Наблюдали снижение амплитуды зубцов R, расширение комплекса QS, увеличение длительности интервала QT. Следует отметить, что после остановки дыхания электрическая активность миокарда некоторое время сохранялась, но к 46-й мин. опыта 90% крыс контрольной группы погибло (рис. 3-ЭКГ-Д).

Что касается динамики показателей внешнего дыхания животных контрольной группы, то необходимо отметить фазность происходивших изменений (рис. 3-ПБГ). Как видно из рисунка и графика изменения МОД (рис. 4), на ранних стадиях гипоксии происходило учащение дыхания с  $186 \pm 14$  до  $224 \pm 13$ /мин (+25,8%), увеличение глубины дыхания – МОД возрастал на 42,7%. Гипервентиляция достигала пика к 13-й мин. ОГ+Гк и прекращалась на 18-й (рис. 3-ПБГ, Б, В).

Последующие изменения на ПБГ носили негативный характер. Так, спустя 25 мин. с момента помещения животных в условия ОГ+Гк средняя частота дыхания крыс уже составляла  $136 \pm 9$ /мин. Глубина дыхания при этом возвращалась к исходным показателям, в то время как МОД в сравнении со стартовым значением уменьшался на 41,5% (рис. 3-ПБГ, Г; рис. 4). Явные признаки дыхательной дисфункции отмечали через 35-40 мин. после начала опыта. Дыхание периодически приобретало судорожный характер, амплитуда волн уменьшалась почти в 2 раза по сравнению с исходным значением, частота дыхания составляла  $67 \pm 8$ /мин, МОД – 21,2% от исходного уровня (рис. 4). В совокупности полученные данные позволяли расценивать состояние животных на описанном этапе как предтерминальное (рис. 3-ПБГ, Д). Агония у крыс контрольной группы, как правило, развивалась через 42-46 мин. после их помещения в условия ОГ+Гк.

Как ранее отмечалось, на этапе оценки влияния вещества  $\pi Q1983$  на электрическую активность миокарда крыс (рис. 5-ЭКГ), было установлено, по истечении периода инкубации частота следования желудочковых комплексов составила  $295 \pm 14$ /мин. Данный показатель использовали в качестве контрольной цифры.

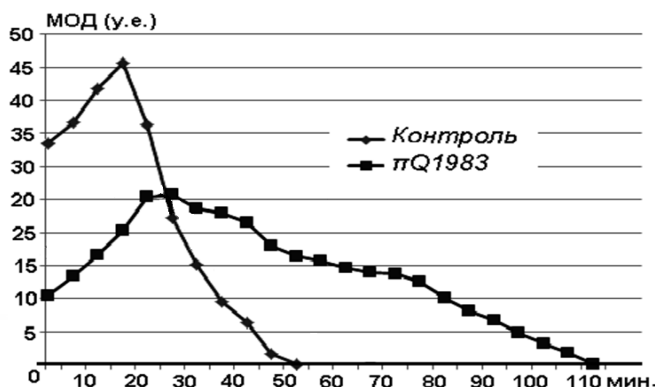


Рис. 4. Изменение минутного объема дыхания (МОД) крыс контрольной группы в условиях острой гипоксии с гиперкапнией, а также на фоне действия вещества πQ1983 (100 мг/кг, внутрь). МОД представлен в условных единицах (y.e.)

Как было установлено, первые 80 мин. пребывания крыс опытной группы в условиях ОГ+Гк и фармакологической защиты не сопровождались статистически значимыми изменениями частоты следования ЭКГ-комплексов, которая по завершении данного промежутка времени составляла  $257 \pm 12$ /мин (рис. 5-ЭКГ, А, Б). В течение последующих 25 мин. опыта показатели ЭКГ демонстрировали снижение электрической активности миокарда, и преимущественно затрагивали частотные характеристики ЭКГ. В конце опыта, который обычно наступал спустя 100-110 мин. после начала воздействия ОГ+Гк, электрическая активность миокарда исчезала.

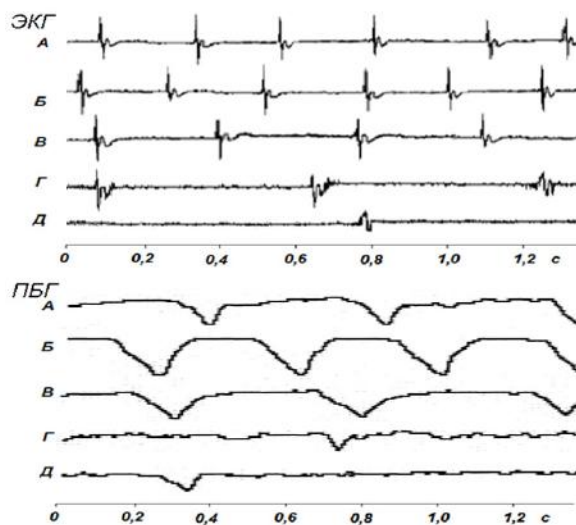


Рис. 5. Влияние вещества πQ1983 (100 мг/кг, внутрь) на ЭКГ и ПБГ крысы, подвергнутой воздействию острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк). А – после помещения в условия ОГ+Гк, Б – через 70 мин. ОГ+Гк, В – через 80 мин. ОГ+Гк, Г – через 95 мин. ОГ+Гк, Д – через 100 мин. ОГ+Гк

### Обсуждение результатов исследования

Известно, что в качестве основного звена патогенеза при развитии острой гипоксии выступает фактор кислородного дефицита в тканях. В связи с этим, инициируемые механизмы адаптации к гипоксии направлены, в первую очередь, на увеличение оксигенации крови и поддержание скорости тканевого метаболизма на приемлемом уровне [29]. Естественно, при различных формах

острой гипоксии, также как и на разных этапах её формирования, удельный вес и общий «набор» механизмов компенсации существенно меняется.

Следует отметить, что реакции дыхательной системы на гипоксию являются наиболее ранними и яркими, заметно опережающими гемодинамические сдвиги. Как правило, первично перестройка захватывает процессы, регулирующие внешнее дыхание. Это выражается в увеличении альвеолярной вентиляции, прежде всего за счёт углубления и учащения дыхания, а также благодаря вовлечению в дыхательный акт резервных альвеол [26].

Такого рода ответные реакции формируются в результате рефлекторного раздражения хеморецепторов синокаротидной зоны и, в меньшей степени, вследствие непосредственного возбуждения хемочувствительных нейронов в составе дыхательного центра избытком  $\text{CO}_2$  в сочетании с недостатком  $\text{O}_2$ , а также в связи с рядом физико-химических изменений, возникающих в крови при гипоксии любой природы в ходе увеличения содержания в тканях кислых продуктов метаболизма [19]. Необходимо подчеркнуть, что увеличение лёгочной вентиляции, показателя МОД всегда сопровождается усилением лёгочного кровотока, что, в свою очередь, существенно повышает диффузию  $\text{O}_2$  через аэрогемический барьер [18, 28].

В соответствии с данными литературы, адаптивные реакции кардиореспираторной системы (рис. 6) в процессе нарастания острой гипоксии обычно протекают в две фазы [3, 23].

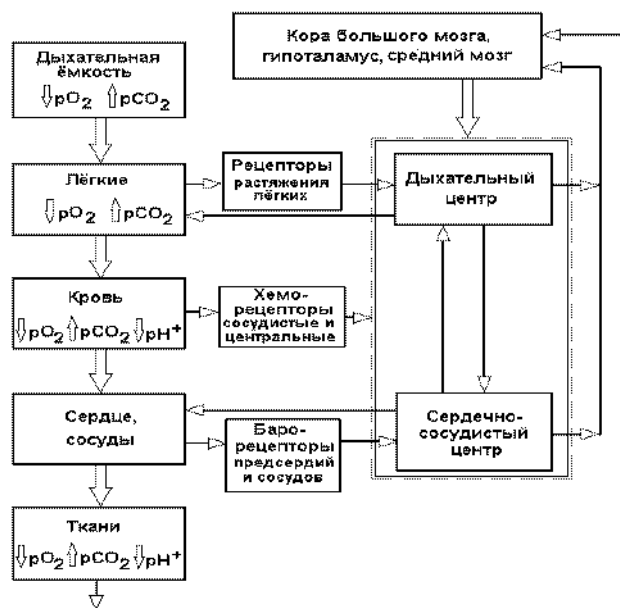


Рис. 6. Общая схема регуляции кардиореспираторной системы при развитии острой гипоксии с гиперкапнией. Пунктиром отмечен блок кардиореспираторного центра

В первую фазу, обычно, наблюдают увеличение частоты дыхания и параметров сердечной деятельности, что приводит к возрастанию минутного объёма кровотока на фоне удовлетворительного содержания кислорода в крови. Также существенно прирастает масса циркулирующей крови за счёт её поступления из кровяных депо. Принято считать, что усиление внешнего дыхания и кровообращения гарантируют поступление в ткани требуемого количества  $\text{O}_2$ , несмотря на относительно низкое содержание газа в единице объёма крови. Рефлекторные реакции со стороны обеих функциональных систем (дыхания и гемодинамики) на ранних стадиях формирования острой гипоксии, как известно, обеспечивают стабильное поступление кислорода к головному мозгу, что, в свою очередь, способствует стабилизации параметров активности нервных центров, контролирующих работу жизненно-важных функциональных систем организма [25, 27].

Вторую фазу реагирования, как правило, отмечают с момента манифестации признаков гипоксического повреждения центра регуляции системы кровообращения. Она выражается в постепенном снижении контрактильной активности миокарда [10]. В этот период обычно отмечают выраженную одышку, перебои в работе сердца, а в момент агонии – фибрилляцию желудочков. Кровяное давление, повышенное во время первой фазы, при переходе ко второй

начинает снижаться, нередко формируется коллапс. Следует отметить, что, несмотря на довольно высокие показатели внешнего дыхания, проблемы в центральной гемодинамике прогрессируют, и неизбежно приводят к нарушению микроциркуляции на всех уровнях, включая головной мозг и миокард [19].

Установлено, что быстрое истощение кислородных ресурсов при ОГ+Гк, как бы ни звучало парадоксально, в значительной степени обусловлено высокой скоростью включения реакций компенсации, в том числе и со стороны системы дыхания. Известно, что вызываемое гиперкапнией тахипноэ приводит к активации процессов доставки к тканям дефицитного кислорода, и как результат, к быстрому истощению наличных запасов газа, что и является непосредственной причиной ранней гибели в герметично замкнутом пространстве [22].

Сообщается, что высотная гипоксия существенно отличается от гипоксии, формирующейся в условиях замкнутого пространства. Несмотря на это, результаты выполненных опытов мало отличались от данных литературы, характеризующих состояние сердечной мышцы крысы при острой гипобарической гипоксии – был отмечен непродолжительный период повышенной электрической активности миокарда с укорочением кардиоцикла и расширением комплекса QS. При развитии ОГ+Гк, также как и при гипобарии, период активации сменялся периодом угнетения электрической активности, но без 2-го пика тахикардии [4].

Рассматривая роль фактора гиперкапнии в дестабилизации функционального состояния сердечной мышцы, следует подчеркнуть, что ранняя активация миокарда на фоне нарастающей гиперкапнии способствует на начальных стадиях острой гипоксии увеличению минутного объёма кровотока и, как следствие этого, обеспечивает необходимую скорость удаления избытка CO<sub>2</sub> из тканевой жидкостей [19]. До определённого момента тахикардия даёт организму возможность поддерживать стабильный уровень доставки O<sub>2</sub> к головному мозгу и сердцу, как к наиболее чувствительным к кислородному голоданию органам. Эффект достигается не только за счёт ускорения циркуляции, но также обусловлен феноменом уменьшения сродства гемоглобина к O<sub>2</sub>, что всегда наблюдается при повышении напряжения CO<sub>2</sub> и уменьшении pH в плазме крови [2].

В связи с этим, реальные возможности повышения шансов на выживание при аварийных и подобных им ситуациях кроются в применении методов, способных: 1) в той или иной мере замедлить процесс потребления O<sub>2</sub> клетками, 2) либо снизить их кислородные запросы. Вероятнее всего, использованный в работе фармакологический подход обеспечил желаемый результат по второму варианту.

В последние годы стал преобладать новый взгляд на роль антигипоксантов в процессах регуляции тканевого дыхания при формировании острого гипоксического состояния [9]. Прежние доводы, рассматривающие такого рода соединения с позиции «оптимизаторов» деятельности митохондриального компартмента, на сегодняшний день выглядят малоубедительно, особенно с позиций проблемы острой кислородной недостаточности [7].

Собственные результаты исследования показали, что профилактическое введение вещества πQ1983 внутрь (100 мг/кг) оказывает тормозное влияние на ЭКГ-характеристики миокарда крыс в период инкубации. Через 30 мин. после введения вещества πQ1983 частота ЭКГ-комплексов замедлялась на 21,3%, преимущественно за счёт удлинения кардиоцикла. В дальнейшем брадикардия усиливалась, но в среднем через 70 мин. опыта частотные характеристики ЭКГ стабилизировались. Частота следования ЭКГ-комплексов по сравнению со стартовыми показателями снижалась максимально (в 1,5 раза). Амплитуда зубцов R на этот момент была в 2 раза ниже, чем до введения металлокомплексного соединения. Параллельно с кардиодепрессивным эффектом изученного вещества была отмечена отрицательная динамика показателей ПБГ, исключая непродолжительный период гипервентиляции на ранних стадиях формирования ОГ+Гк.

Таким образом, полученные данные доказывают, что вещество πQ1983 снижает электрическую работу миокарда. При этом, по всей вероятности, данное соединение обеспечивает новый режим работы сердечной мышцы, более предпочтительный для условий ОГ+Гк. Детальный анализ электрофизиологических реакций обусловленных антигипоксантом πQ1983 показал, что соединение оказывает выраженное кардиодепрессивное влияние. Полученные данные подтвердили факт возможности снижения на фоне действия соединений типа πQ1983 интенсивности клеточного метаболизма. Причём это снижение, по-видимому, обусловлено не формированием некоего более «комфортного» состояния, идеального для осуществления клеточного дыхания, но, предположительно, обусловлено возникновением в митохондриальном компартменте проблем в утилизации O<sub>2</sub> на заключительной стадии окисления биологических субстратов.

В литературе встречаются упоминания о кардиодепрессивных эффектах антигипоксических веществ из категории антигипоксантов, таких, например, как, гутимин, амтизол, металлокомплексное соединение  $\pi Q1104$ . В частности, после 3-х дневного применения амтизола у больных значительно снижалось артериальное давление, формировалась брадикардия [7]. Подобные эффекты были отмечены в предыдущих опытах у мышей после внутривенного введения вещества  $\pi Q1104$  (бис (N-ацетил-L-цистеинато) цинк (II) сульфат октагидрат) [6]. Следует подчеркнуть, что это соединение, также как и вещество  $\pi Q1983$ , в качестве комплексообразователя содержит 2-валентный цинк.

Выявление феномена снижения активности кардиореспираторной системы организма под влиянием вещества  $\pi Q1983$  требовало постановки опытов по изучению его влияния на параметры ЭКГ и ПБГ крыс при формировании ОГ+Гк. Как было установлено, существенных изменений электрического состояния миокарда и внешнего дыхания на фоне действия вещества  $\pi Q1983$  не наблюдалось на протяжении 75-80 мин. ОГ+Гк. При этом продолжительность жизни крыс увеличивалась более чем в 2 раза в сравнении с животными контрольной группы, что соответствовало результатам, полученным ранее на мышах [6].

Следует обратить внимание на то, что в опытах, выполненных на модели ОГ+Гк с применением вещества  $\pi Q1983$ , по мере ухудшения качества воздуха в гипоксической камере, со стороны системы кровообращения, в отличие от системы дыхания, не было выявлено типичных ранних реакций на гиперкапнию, а именно тахикардии. В связи с этим возникло предположение о способности металлокомплексного соединения вызывать десенситизацию периферических (а, возможно, и центральных) хеморецепторов с последующим снижением их чувствительности к тонким сдвигам газовой константы крови.

В литературе редко встречаются данные, характеризующие состояние кардиореспираторной системы крыс, переживающих воздействие острой гипоксии, и, в частности, воздействие ОГ+Гк. Для моделирования острой гипоксии чаще используют методику «подъёма на высоту». Иногда состояние острой экзогенной гипоксии у человека и животных формируют путём замены атмосферного воздуха гипоксическими смесями, изготовленными на основе инертных газов-разбавителей [3, 4]. Следует отметить, что результаты, полученные в рамках использования технически близких моделей остро нарастающей гипоксии, часто существенно разнятся и бывают противоречивы.

Тем не менее, в работе В.Б. Кошелева (2004), выполненной на крысах, сообщается, что на ранних стадиях острой экзогенной гипоксии у животных заметно возрастает минутный объём кровотока, происходит централизация кровообращения. В свою очередь, Ф.В. Долова (2000) наблюдала у адаптированных к состоянию острой гипобарической гипоксии крыс после «подъёма на высоту» 8000 м правильный синусовый ритм при исходной частоте следования желудочковых комплексов 480/мин, тогда как у нетренированных особей на той же высоте частота возбуждений миокарда снижалась до 282/мин. В этой группе животных синусовая аритмия и ЭКГ-признаки ишемии, зачастую, возникали уже на высоте 4000 м.

На основании собственных данных С.Г. Кривощёков и соавт. (2015) выдвинули гипотезу, согласно которой основным системообразующим фактором приспособления гемодинамики и дыхания к условиям любого вида острой экзогенной гипоксии выступает так называемый внутренний гипоксический стимул, который может иметь различное происхождение. Стимул способствует переключению механизмов кислородного обеспечения на новый режим активности, обеспечивающий стабильность параметров лёгочной вентиляции, приоритет парасимпатической регуляции в работе сердца, уменьшение реактивности миокарда в сочетании со снижением общей нагрузки на сердечную мышцу.

Таким образом, результаты исследования показали, что поиск новых антигипоксических средств для профилактики и коррекции острых гипоксических состояний фармакологическими средствами должен также включать мероприятия по осуществлению синтеза новых безопасных для организма селеносодержащих металлокомплексных соединений и изучения их антигипоксических свойств. Несомненным преимуществом уже известных соединений из этой группы является их способность быстро и эффективно защищать организм от последствий остро нарастающей гипоксии при введении внутрь, что и было подтверждено настоящими опытами.

## Выводы

1. В условиях формирования острой гипоксии с гиперкапнией показатели активности кардиореспираторной системы крыс демонстрируют фазную динамику – на ранних стадиях гипоксического статуса отмечается увеличение центральной гемодинамики и внешнего

дыхания, на поздних – их резкое угнетение. При этом изменения, наблюдаемые со стороны внешнего дыхания животных, демонстрируют более высокую реактивность в сравнении с реактивностью гемодинамического блока.

2. Селенсодержащее металлокомплексное соединение  $\pi Q1983$ , введенное крысам внутрь в дозе 100 мг/кг, оказывает сдерживающее влияние на функциональную активность кардиореспираторной системы крыс, что проявляется кардиодепрессивным действием вещества (ослабление электрической активности миокарда) и снижением показателей внешнего дыхания (замедление частоты дыхания, уменьшение МОД).
3. В соответствии с динамикой изменений ЭКГ и ПБГ, крысы защищённые веществом  $\pi Q1983$  демонстрируют высокий уровень резистентности к остро нарастающей гипоксии с гиперкапнией, что проявляется неотчётливой ранней реакцией со стороны систем гемодинамики и дыхания на гиперкапнию и не менее чем двукратным увеличением продолжительности жизни животных.

## Литература

1. Агаджанян Н.А. Актуальные проблемы адаптационной, экологической и восстановительной медицины. – М.: Медицина, 2006. – 208 с.
2. Булярский С.В., Балыкин М.В. Светухин В.В., Вострецов Д.Я. Математическое моделирование и экспериментальное исследование сродства гемоглобина к кислороду при гипоксии // Вопросы экспериментальной и клинической физиологии дыхания. – Тверь: Изд-во ТГУ, 2007. – С. 39-45.
3. Диверт В.Э., Кривощёков С.Г., Водяницкий С.Н. Индивидуально-типологическая оценка реакций кардиореспираторной системы на гипоксию и гиперкапнию у здоровых молодых мужчин // Физиология человека. – 2015. – Т.41, №2. – С. 64-73.
4. Долова Ф.В., Шаов М.Т. Пшикова О.В. Изменения биоэлектрической активности миокарда и коры мозга у животных при импульсной гипоксии // Журнал Neuroxia Medical. – 2000. – Т.8, №1-2. – С. 8-11.
5. Евсеев А.В. Использование гибридного биотехнического комплекса для оценки эффективности антигипоксического действия химических соединений в условиях острой гипоксии с гиперкапнией // Современные информационные технологии в медицине и экологии – ИТМЭ-2003. Труды Всероссийской научной конференции, 20-21 ноября 2003 г., г. Смоленск. – М.: Физматлит, 2003. – С. 11-14.
6. Евсеев А.В., Сосин Д.В., Евсеева М.А., Яснецов С.А. Сравнительная эффективность комплексных соединений цинка(II) и N-ацетил-L-цистеина при различной скорости развития экзогенной острой гипоксии с гиперкапнией // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2005. – №3. – С. 12-16.
7. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб.: ООО «Изд. Н-Л», 2004. – 368 с.
8. Кебец А.П., Кебец Н.М., Кебец М.А. Синтез и противогипоксическая активность координационных соединений 3d-металлов с витаминами и аминокислотами // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы науки в агропромышленном комплексе». Т.1. – Кострома, 2003. – С. 79-80.
9. Копцов С.В., Вахрушев А.Е., Павлов Ю.В. Современные аспекты применения антигипоксантов в медицине критических состояний // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2002. – №2. – С. 54-56.
10. Кошелёв В.Б. Сердечно-сосудистые реакции организма в ответ на экзогенную гипоксию // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2004. – Т.90, №8. – Ч.1. – С. 483.
11. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10, №4. – С. 3-22.
12. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / Под ред. Л.Д. Лукьяновой. – М., 1990. – 19 с.
13. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов (Ч.1) // ФАРМиндекс-Практик. – Вып.6. – 2004. – С. 30-39.
14. Самойлов М.О., Рыбникова Е.А. Молекулярно-клеточные и гормональные механизмы индуцированной толерантности мозга к экстремальным факторам среды // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2012. – Т.98, №1. – С. 108-126.
15. Сороко С.И., Бурых Э.А. Внутрисистемные и межсистемные перестройки физиологических параметров при острой экспериментальной гипоксии // Физиология человека. – 2004. – Т.30, №2. – С. 58-66.

16. Сосин Д.В., Евсеев А.В., Парфенов Э.А. и др. Изучение антигипоксической активности металлокомплексных селенсодержащих веществ после их парентерального и энтерального введения // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2012. – Т.10, №3. – С. 28-34.
17. Сосин Д.В., Парфенов Э.А., Евсеев А.В. и др. Антигипоксическое средство // Патент РФ на изобретение №2472503. Опубликовано 20.01.2013. Бюл. №2.
18. Турчанинова В.Ф., Алферова И.В., Голубчикова З.А. и др. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в состоянии покоя // *Орбитальная станция «Мир».* Т.1. – 2002. – С. 267-275.
19. Шошенко К.А. Критическое напряжение кислорода в клетках и тканях и капиллярный кровоток // *Вопросы экспериментальной и клинической физиологии дыхания.* – Тверь: Изд-во ТГУ, 2007. – С. 257-267.
20. Яснецов С.А. Сравнительная эффективность новых комплексных соединений металлов и биоантиоксидантов при энтеральном и парентеральном введении // *Сборник материалов 35-й конференции молодых учёных и научных работ 59-й научной студенческой конференции СГМА. Ч.2.* – Смоленск: Изд. СГМА, 2007. – С. 69-70.
21. Critchley H.D., Nicotra A., Chiesa P.A. et al. Slow breathing and hypoxic challenge: cardiorespiratory consequences and their central neural substrates // *Public Library of Science.* – 2015. – V.10, N5. – P. 68-72.
22. DeKloet E.R., Joels M., Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease // *Nature Reviews Neuroscience.* – 2005. – N6. – P. 463-475.
23. Dempsey J.A., Powell F.L., Bisgard G.E. et al. Role of chemoreception in cardiorespiratory acclimatization to, and deacclimatization from hypoxia // *Journal of Applied Physiology.* – 2014. – V.116, N78. – P. 58-66.
24. LaManna J.C., Chavez J.C., Pichiule P. Structural and functional adaptation to hypoxia in the rat brain // *Journal of Experimental Biology.* – 2004. – V.207. – P. 3163-3169.
25. MacNutt M.J., Peters C.M., Chan C. et al. Day-to-day variability in cardiorespiratory responses to hypoxic cycle exercise // *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism.* – 2015. – V.40, N2. – P. 155-161.
26. Ranch C. On the relationship between drugs size, cell membrane mechanical properties and high level of multidrug resistance // *European Biophysics Journal.* – 2008. – V.38, N4. – P. 537-546.
27. Simpson J.A., Iscoe S. Hypoxia, not hypercapnia, induces cardiorespiratory failure in rats // *Respiratory Physiology & Neurobiology.* – 2014. – V.196. – P. 56-62.
28. Zoccal D.B. Peripheral chemoreceptors and cardiorespiratory coupling: a link to sympatho-excitation // *Experimental Physiology.* – 2015. – V.100, N2. – P. 143-148.
29. Zufall F., Leinders T. The cellular and molecular basis of adaptation // *Chemistry Science.* – 2000. – V.35, N4. – P. 473-476.

### Информация об авторах

*Евсеев Андрей Викторович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [hypoxia@yandex.ru](mailto:hypoxia@yandex.ru)

*Сосин Денис Владимирович* – доктор медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [sosina-67@yandex.ru](mailto:sosina-67@yandex.ru)

*Шалаева Ольга Евгеньевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [shalaevaolga1@rambler.ru](mailto:shalaevaolga1@rambler.ru)

*Евсеева Марина Анатольевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [hypoxia@yandex.ru](mailto:hypoxia@yandex.ru)

*Морозова Галина Александровна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [hypoxia@yandex.ru](mailto:hypoxia@yandex.ru)

*Правдивцев Виталий Андреевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [pqrstvar@mail.ru](mailto:pqrstvar@mail.ru)

*Шабанов Петр Дмитриевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО России. E-mail: [pdshabanov@mail.ru](mailto:pdshabanov@mail.ru)

УДК 611.835.43

## **ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ БЕДРЕННО-ПОЛОВОГО НЕРВА ПОЯСНИЧНОГО СПЛЕТЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА**

© Копьёва В.М.

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

*Резюме:* Изучено 72 бедренно-половых нерва правого поясничного сплетения человека, взятых от трупов людей от новорожденного до 91 года методом поперечных срезов с окраской по Ван-Гизон. Проводили морфометрию кровеносных сосудов, расположенных в эпи-, пери- и эндоневрии. Измерения проводили винтовым окулярным микрометром. Со стороны сосудов, расположенных в эпи-, пери- и эндоневрии происходит увеличение их количества, диаметров просвета, толщины стенки за счёт развития её средней (мышечной) оболочки. Для артериального звена характерно увеличение диаметров просвета сосудов в детском и юношеском возрастах, стабилизация в зрелом возрасте и сужение просвета в пожилом и старческом возрастах. Просвет вен нарастает во все периоды жизни. Артериовенозный индекс в детском и подростковом периодах возрастает, в зрелом стабилизируется, в пожилом и старческом опять возрастает. Знание возрастных изменений в сосудистом русле позволит свести к минимуму нарушение кровообращения при операциях, улучшит дальнейшую регенерацию нервов.

*Ключевые слова:* поясничное сплетение, кровоснабжение нервов, спинномозговые нервы

## **AGE-RELATED CHANGES IN BLOOD VESSELS OF THE FEMORAL-PUDENDAL NERVE OF THE HUMAN LUMBAR PLEXUS**

Копьева В.М.

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

*Summary:* We have studied 72 femoral-pudendal right nerves of the human lumbar plexus taken from the cadavers. The samples ranged from newborns till 91 years of age, with a method of cross sections dyed by Van-Hyson. Morphometric study was performed for the blood vessels located in the epi-, peri- and endonevria. The measurements were performed with a screw ocularometer. Vessels located in the epi-, peri- and endonevrium demonstrated an increase in their number, diameter of the lumen, the wall thickness due to the development of its middle (muscular) coat. Arterial system demonstrated a link characterized by an increased diameter of the lumen of blood vessels in children and adolescents, stabilization in adulthood and reduced clearance in elderly and senile ages. The lumen of the veins becomes enlarged in all periods of life. Arteriovenous index in childhood and adolescent increases, in middle aged individuals it stabilizes, in elderly patients it becomes increased again. Knowledge of age-related changes in the vascular system can minimize disturbances in the blood circulation in surgeries and improve regeneration of nerves.

*Key words:* lumbar plexus, the blood supply to the nerves, spinal nerves

## **Введение**

В настоящее время большое внимание уделяется изучению микроциркуляторного русла различных органов, в том числе и периферических нервов. Считается общепринятым, что основные процессы характеризующие физиологические особенности органа и его функциональное состояние протекают в интраорганный части сосудистого русла, которое представлено, в основном, микроциркуляторными системами [3, 7]. Последние являются тем наиболее подвижным звеном единой сосудистой системы, которое активно реагирует на различные эффекты внутреннего и наружного характера. Периферические нервы отличаются высоким уровнем кровоснабжения. Целый ряд неврологических заболеваний связан с изменениями во внутрисосудистой сосудистой системе [6, 8]. Боли в поясничном отделе позвоночника испытывали хотя бы раз в жизни 60-85% людей. Хронической радикопатической болью страдают 10-20% населения [10]. Ученые, изучая кровоснабжение нервов, показали, что сохранение нормального кровотока является результатом не только деятельности сердца, но и состояния артериального и венозного русла [2, 7]. Изучение кровоснабжения нерва дает возможность дифференцировать явления патологического процесса в периферическом нерве от других патологических явлений (облитерирующий эндартериит, радикулит, тромбофлебит) в различные возрастные периоды, особенно в пожилом и старческом возрасте [3, 11]. По данным



зарубежных исследователей в последние годы особо пристальное внимание уделяют изучению кровоснабжения нервов, иннервирующих репродуктивную систему, в связи с несвоевременным угасанием функции последней в результате проблем в сосудистом русле нервов, что имеет клиническую ценность. При этом достаточно детально описывается половой нерв (n. Pudendus), непосредственно отвечающий за эрекцию, однако остальные нервы изучены мало, данные о них разрозненны и неубедительны, нет всесторонних исследований [13, 14]. На основании вышеизложенного, наше внимание привлек бедренно-половой нерв поясничного сплетения, с точки зрения его кровоснабжения и возрастных особенностей.

В связи с этим, целью исследования явилось определение возрастных изменений в кровеносных сосудах бедренно-полового нерва поясничного сплетения человека.

## Методика

Изучено 72 препарата бедренно-полового нерва правого поясничного сплетения человека, взятых от трупов людей обоего пола в возрасте от новорожденного до 91 года, с причинами смерти, не связанными с патологией нервной системы и подвергшихся вскрытию в Смоленском областном судебно-медицинском морге. Материал был разделен на 7 возрастных групп по общепринятой классификации В.К. Семеновой: 1 группа соответствует возрасту от 0 до 3 лет, 2 группа – 4-10 лет, 3 группа – 11-15 лет, 4 группа – 16-25 лет, 5 группа – 26-55, 6 группа – 56-75 и 7 группа – 76-91 лет.

Изучение половых различий в наши задачи не входило. Отрезки бедренно-полового нерва человека забирали в месте его выхода на поверхность большой поясничной мышцы. Отрезки фиксировали, промывали в воде, обезжировали в спиртах возрастающей концентрации, заключали в парафиновые блоки, делали серии поперечных срезов от 6 до 20 мкм, окрашивали по Ван-Гизону и гематоксилином и эозином.

При исследовании кровеносной системы проводили морфометрию сосудов, расположенных в эпидермисе и эндоневрии. Измеряли диаметр артерий и вен, их просвет, толщину сосудистой стенки, ее средней (мышечной) оболочки; вычисляли площадь (S) просвета сосудов по формуле ( $S = \pi D^2 / 4$ ), при этом за D принимали среднюю арифметическую из наибольшего и наименьшего диаметров просвета сосудов. Так же вычисляли артерио-венозный индекс путем деления площади просвета вен на площадь просвета артерий для каждой возрастной группы. Измерения производили с помощью винтового окулярного микрометра МОВ 1-15. Данные измерений толщины сосудистой стенки и средней оболочки обрабатывались вариационно-статистическим методом [1, 9].

## Результаты исследования

В раннем детстве (группа 1 – до 3-х лет) большинство сосудов эпинеурия бедренно-полового нерва имеют малый диаметр: артериол от 50 до 80 мкм, венул – 35-50 мкм, сосудистая стенка тонкая – 4-9 мкм; в среднем у артериол –  $6,75 \pm 0,593$  мкм; у венул –  $4,25 \pm 0,3542$  мкм. Толщина средней оболочки у артериол  $2,71 \pm 0,486$  мкм, у венул она слабо развита. Средняя площадь просвета у артерий равна  $2426,99$  мкм<sup>2</sup>, у вен –  $2708,25$  мкм<sup>2</sup>, артериоло-венулярный индекс равен 1,11. В перинеурии и эндоневрии сосуды капиллярного типа.

Во второй период детства (группа 2 – 4-10 лет) диаметр сосудов увеличивается, чаще встречаются артерии диаметром 60-80 мкм, иногда до 110 мкм, диаметр вен варьирует от 45 до 75 мкм, реже от 100 до 150 мкм. Просвет сосудов у артерий колеблется от 25 до 58,8 мкм, вен от 30 до 80-120 мкм. Средняя площадь просвета у артерий равна  $2476,41$  мкм<sup>2</sup>, у вен –  $3639,87$  мкм<sup>2</sup>. Толщина сосудистой стенки увеличивается: у артерий до  $7,7 \pm 0,1241$  мкм, у вен до  $5,29 \pm 0,5874$  мкм. Средняя оболочка хорошо выражена, толщина её у артерий равна  $3,99 \pm 0,003$  мкм, у вен  $2,75 \pm 0,343$  мкм. Артерио-венозный индекс равен 1,45. Сосуды перинеурия и эндоневрия мелкие – 15-20 мкм.

В подростковом периоде (группа 3 – 11-15 лет) артерии эпинеурия имеют диаметр от 45 до 100 мкм, а вены от 45 до 70 мкм. Просвет артерий колеблется от 20 до 60 мкм, вен от 35 до 50 мкм. Средняя площадь просвета артерий составляет  $3305,72$  мкм<sup>2</sup>, вен –  $4971,45$  мкм<sup>2</sup>. Сосудистая стенка утолщается в среднем у артерий до  $9,61 \pm 0,397$  мкм, у вен – до  $7,50 \pm 0,324$  мкм. Толщина средней оболочки артерий равна  $4,8 \pm 0,096$  мкм, вен –  $3,11 \pm 0,25$  мкм. Артерио-венозный индекс равен 1,50. В перинеурии и эндоневрии множество капилляров, артериол и венул.

В юношеском периоде (группа 4 – 16-21 год) диаметр артерий эпинеурия варьирует от 43 до 165 мкм, вен – от 55 до 130 мкм. Площадь просвета артерий в этой возрастной группе равна  $4649,93$  мкм<sup>2</sup>, вен –  $7248,2$  мкм<sup>2</sup>. Средняя толщина стенки артерий равна  $10,16 \pm 0,3504$  мкм, вен –

7,6±0,543 мкм. В этом периоде нарастает так же и толщина мышечной оболочки сосудов: у артерий до 6,36±0,54 мкм, у вен до 4,87±0,114 мкм. Артерио-венозный индекс равен 1,56. Сосуды перинеурия и эндоневрия представлены множеством капилляров, артериол и венул.

В зрелом периоде (группа 5 – 23-55 лет) сосуды эпинеурия довольно крупные, артерии диаметром от 63 до 176 мкм и вен – от 50 до 200 мкм. Просвет артерий колеблется от 45 до 115 мкм, вен – от 45 до 155 мкм. Средняя площадь просвета артерий в этой возрастной группе составляет 5774,85 мкм<sup>2</sup>, вен 8958,38 мкм<sup>2</sup>. Толщина артериальной стенки равна 13,57±0,497 мкм, венозной – 8,668±0,913 мкм. Толщина мышечной оболочки у артерий равна 9,11±0,37 мкм, у вен – 5,66±0,293 мкм. Артерио-венозный индекс равен 1,55. В перинеурии и эндоневрии наблюдаются сосуды диаметром до 20-45 мкм.

В пожилом возрасте (группа 6 – 56-75 лет) диаметр артерий увеличивается до 80-200 мкм, вен – до 80-220 мкм. Просвет артерий составляет 42–110 мкм, вен – 50-160 мкм. Средняя площадь просвета у артерий равна 7212,58 мкм<sup>2</sup>, у вен – 11175,08 мкм<sup>2</sup>. Стенка сосудов толстая: у артерий в среднем 15,05±0,977 мкм, у вен – 8,92±0,685 мкм. Средняя оболочка сосудов хорошо выражена, толщина её у артерий 10,91±1,443 мкм, у вен – 7,32±0,386 мкм. Артерио-венозный индекс равен 1,54. В перинеурии и эндоневрии сосуды диаметром до 30–60 мкм.

В старческом возрасте (группа 7 – 76-91 год) сосуды эпинеурия крупные: артерии 50-100 мкм, встречаются очень крупные до 300-330 мкм; вены от 50 до 90 мкм, есть и до 200-330 мкм. Просвет артерий колеблется от 32 до 200 мкм, вен от 30 до 300 мкм. Стенка сосудов толстая. Средняя толщина стенки артерий равна 16,85±0,6428 мкм, вен – 10,50±0,296 мкм. Средняя (мышечная) оболочка составляет: у артерий 12,30±1,993 мкм, у вен – 8,42±1,1233 мкм. Общая площадь просвета артерий – 6914,23 мкм<sup>2</sup>, вен – 11964,91 мкм<sup>2</sup>. Артерио-венозный индекс равен 1,72. Сосуды перинеурия и эндоневрия мелкого и среднего калибра от 30-35 мкм до 70-110 мкм.

Динамика возрастных изменений толщины сосудистой стенки артериальных и венозных сосудов и соответственно толщины их мышечной оболочки отражены в диаграммах на рис. 1 и 2.

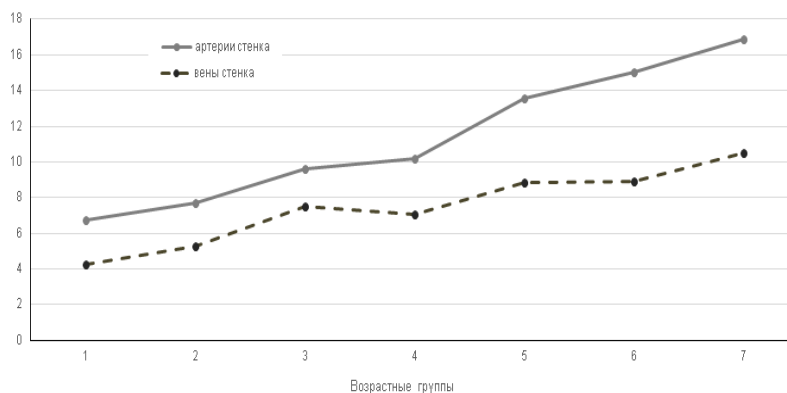


Рис. 1. Возрастные изменения толщины сосудистой стенки бедренно-полового нерва человека

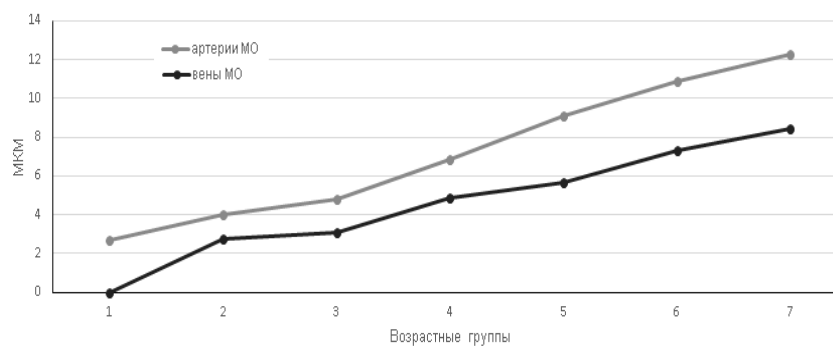


Рис. 2. Возрастные изменения толщины мышечной оболочки (МО) бедренно-полового нерва человека

Сравнительная площадь просвета артериальных и венозных сосудов и изменение артерио-венозного индекса в различных возрастных периодах представлены на рис. 3 и 4.

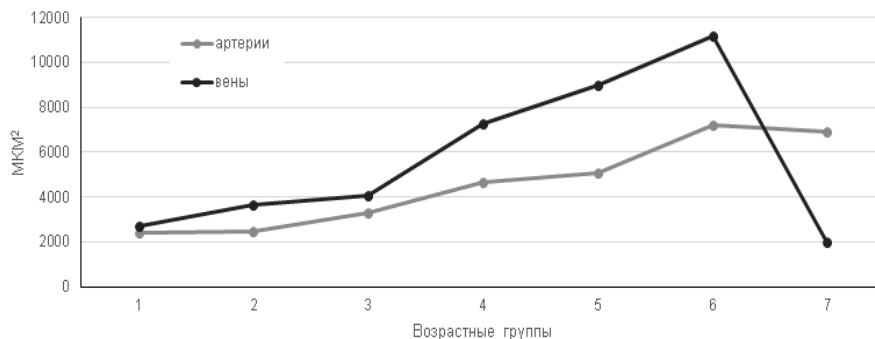


Рис. 3. Возрастные изменения площади просвета сосудов бедренно-полового нерва человека

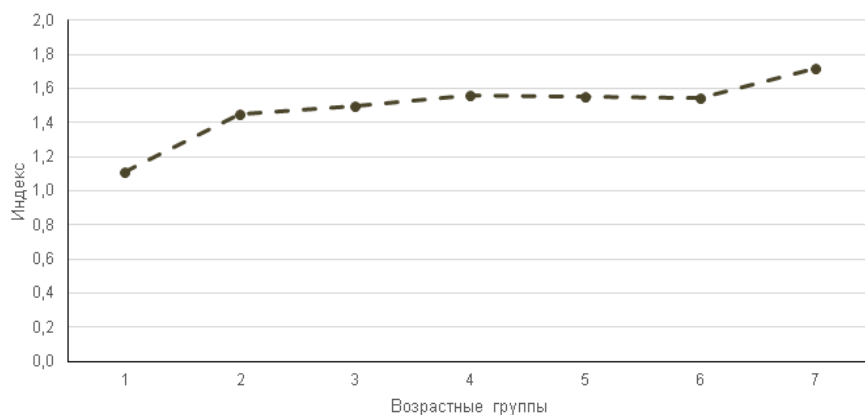


Рис. 4. Возрастные изменения артерио-венозного индекса бедренно-полового нерва человека

### Обсуждение результатов

Нервные волокна периферических нервов обладают достаточной устойчивостью к нарушению кровообращения, но эта устойчивость все же ограничена и при нарушении кровообращения в нервах наступают глубокие морфологические изменения [4, 6, 8]. В ходе исследований были выявлены возрастные изменения внутрисосудового русла бедренно-полового нерва поясничного сплетения человека и установлены закономерности, связанные с параллельным развитием стромы нервов.

В детском возрасте (3-4 года) кровеносные сосуды нерва небольшого диаметра (от 50 до 80 мкм), их просветы округлой формы, большие, в этом возрасте средняя оболочка артерий едва заметна, до 3-6 мкм, сосудистая стенка тонкая 4-9 мкм, у вен она еще тоньше, что подтверждает данные В.В Куприянова [4, 7]. Обращает на себя внимание просвет сосудов: у артерий и вен он почти одинаковый, площадь просвета артерий немного меньше площади вен, артерио-венозный индекс 1,11.

Во втором периоде детства (4-10 лет) отмечено увеличение диаметра сосудов. Диаметр артерий в бедренно-половом нерве 60-80 мкм. Соответственно увеличивается и диаметр вен. Сосудистая стенка утолщается, довольно четко видна мышечная оболочка, особенно у артерий.

С возрастом отмечали последовательное увеличение диаметров артерий и вен расширение просвета сосудов. Разница между площадью просвета артерий и вен становилась большей, вследствие чего возрастал артериоло-веноулярный индекс, что подтверждают данные О.В. Калмина и других исследователей, заявивших о возможности определения биологического возраста человека по внутрисосудовидной структуре периферических нервов [3, 5, 11].

В целом, возрастная динамика диаметров артерий и вен характеризуется последовательным увеличением соответственно у артерий – до 200 мкм, у вен – до 300 мкм. Толщина сосудистой стенки увеличивается, в основном, за счёт мышечной оболочки. Площадь просвета артерий бедренно-полового нерва человека увеличивается до 75 лет ( $7212,58 \text{ мкм}^2$ ), а затем начинает постепенно снижаться ( $6914,50 \text{ мкм}^2$ ). Площадь просвета вен бедренно-полового нерва человека нарастает во все периоды жизни. Артерио-венозный индекс имеет тенденцию к увеличению и постепенно в старческом возрасте он становится 1,72 [5, 6, 10, 12]. В этой возрастной группе происходит уменьшение площади просвета артериальных сосудов, а значит, уменьшается кровоснабжение нерва. Уменьшение кровотока сказывается на активности близлежащих нейронов, влияет на их способность передавать сигналы между собой, а так же в мозг и внутри него.

## Заключение

Возрастные изменения внутривольных сосудов бедренно-полового нерва выражаются в следующем: в первый период детства диаметр сосудов средний, просвет большой, стенка тонкая, средняя оболочка едва заметна, площадь просвета артерий и вен почти одинакова. Артерио-венозный индекс 1,11. С возрастом диаметр сосудов увеличивается, площадь просвета артерий нарастает до 25 лет, затем стабилизируется, площадь просвета вен с возрастом постепенно увеличивается во все возрастные периоды. Толщина сосудистой стенки возрастает в основном за счет мышечной оболочки. Артерио-венозный индекс с возрастом нарастает.

Для артериального звена характерно увеличение диаметра сосудов (в детском возрасте), стабилизация (зрелый возраст) и сужение (пожилой и старческий возраст). Просвет вен постепенно нарастает во все периоды жизни. Артерио-венозный индекс в детском и подростковом периодах увеличивается, затем стабилизируется и в старческом возрасте опять нарастает. Мышечная оболочка стенки сосудов с возрастом имеет тенденцию к постепенному утолщению. Процесс внутривольного ангиогенеза происходит параллельно развитию стромы нервов.

Результаты изучения изменений кровеносных сосудов, как следствие возрастных нарушений адаптационно-трофических воздействий на нервную систему, а так же общих закономерностей и возрастных изменений микрососудистой анатомии в зоне конкретных нервов необходимо учитывать при выполнении пластических операций, реконструктивных операциях на конечностях и на самих нервах. Эти знания позволят свести к минимуму нарушение кровообращения в нервах, а, следовательно, создать более благоприятные условия для дальнейшей регенерации нервов и восстановления их функции.

## Литература

1. Автандилов Г.Г. Практическая морфология органов и тканей. – Томск: Издание Томского государственного университета, 1998. – С. 31-33.
2. Гайворонский И.В., Ничипорук, Г.И. Сосуды и нервы внутренних органов. – СПб.: Элби-СПб, 2009. – 88 с.
3. Калмин О.В. Определение биологического возраста по внутривольной структуре периферических нервов // 59-я конференция молодых ученых СГМУ: тезисы доклада. – Саратов, 1998. – С. 69-70.
4. Карапетян А.С., Румянцева Т.А., Лебедев П.В. Оценка состояния периферических нервов по активности ацетилхолинэстеразы // Морфология. – 2014. – Т.6, №6. – С. 102-103.
5. Куприянов В.В. Морфологические основы путей микроциркуляции и их становление в пре- и постнатальном онтогенезе // Морфологические основы микроциркуляции: сборник научных трудов. – М., 1965. – С. 11-19.
6. Максименков А.Н. Внутривольное строение периферических нервов. – Л., 1963. – С. 130-137.
7. Марков И.И. Особенности артериоло-венозных взаимоотношений в челюстно-лицевой области // Морфологические ведомости. – 2006. – №3-4. – С. 38-40.
8. Огнев Б.В. Сосудистая система нервов: хирургия. – М., 1947. – №5. – С. 92-94.
9. Плохинский Н.А. Биометрия. – М., 1970. – 360 с.
10. Подчуфаров Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 368 с.
11. Шудло Н.А., Борисова И.В., Шудло М.М. Морфометрическая оценка эффективности посттравматической регенерации периферического нерва при однократном и повторном курсах электростимуляции // Морфология. – 2012. – Т.142, Вып.6. – С. 31-35.

12. Clodius L., Uhlschid G., Hess K. Irradiation plexitis of the brachial plexus // Clinics in Plastic Surgery, Peripheral Nerve Microsurgery. – Philadelphia: WB Saunders, 1994. – P. 12-16.
13. Doupis J., Gyons T.E., Wu S. et al. Microvascular reactivity and inflammatory cytokines in painful painless peripheral diabetic neuropathy. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2009. – V.94. – P. 2157-2163.
14. Gervasi E., Bramanti P., Di Bella P. Clinical and instrumental diagnosis of sexual disorders. – Calabro: New York, Nova Science Publishers. – 2011. – 380 p.

### **Информация об авторах**

*Копьёва Валентина Михайловна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anatom@smolgmu.ru

УДК 61:002.6+519.24:001.5

## **АНАЛИЗ НАУЧНО-ПУБЛИКАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СМОЛЕНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА В ПЕРИОД 2014-2015 УЧЕБНОГО ГОДА**

© **Платонов И.А., Бекезин В.В.**

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

*Резюме:* Целью работы является изучение публикационной активности научно-педагогических сотрудников Смоленского государственного медицинского университета с использованием библиометрических критериев с учетом профиля подразделений. С этой целью использована структура групп подразделений в соответствии с их научно-практическим профилем. Выделены по основным функциональным признакам четыре группы подразделений: общетеоретическое, клиничко-теоретическое, клиническое и научные лаборатории. Такое деление позволяет проводить сравнительный анализ работы подразделений. Анализ проведен на базе научной электронной библиотеки (НЭБ) eLibrary.ru, предоставляющей возможность создавать индивидуальную структуру поиска наукометрических показателей подразделений. С этой целью использован инструмент – поисковая информационно-аналитическая система (ИАС) РИНЦ. Сравнительный анализ выявил наибольшую научно-публикационную активность и востребованность исследований в группе. Полученные результаты позволяют достаточно адекватно оценить эффективность научно-исследовательской работы и разработать комплекс мероприятий, направленных на ее повышение, с учетом современных тенденций в развитии вузовской науки.

*Ключевые слова:* научная работа, библиометрические критерии, публикационная активность

## **ANALYSIS OF RESEARCH AND PUBLICATION EFFICIENCY IN SMOLENSK STATE MEDICAL UNIVERSITY IN 2014-2015**

**Platonov I.A., Bekezin V.V.**

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

*Summary:* The aim of the study was to evaluate scientific and publication efficiency of Smolensk State Medical University staff with various bibliometric criteria taking into consideration specific profile of each unit. All units of the University were grouped according to their scientific profile: theoretical departments, clinical departments, medicobiological departments and research laboratories. Such division allowed performing a comparative analysis of publication efficacy of the units. The analysis involved data of the scientific electronic library (NEB) eLibrary.ru that provided an opportunity to create a customized structure of search scientometric indicators of the units. Russian scientific citation index database was used. Comparative analysis revealed the greatest research and publication efficacy in each group of the departments. The results obtained clearly disclose efficiency of research and publication activities of the departments as well as give certain recommendations aimed at improvement of the situation, taking into account modern trends in research activities higher school communities.

*Key words:* scientific work, bibliometric criteria, publication efficiency

## **Введение**

В настоящее время происходит активная интеграция образовательной и научно-исследовательской работы в вузах [3]. Это обуславливает необходимость разработки методов наиболее точного и объективного оценивания работы университета и его подразделений [1, 2]. Одним из таких методов является оценка публикационной активности вуза и его сотрудников [4, 5].

В связи с этим в каждом учреждении представляет интерес провести анализ научной-публикационной активности подразделений. Такой анализ возможен на базе научной электронной библиотеки (НЭБ) eLibrary.ru, предоставляющей возможность создавать индивидуальную структуру поиска наукометрических показателей подразделений. С этой целью использован инструмент – поисковая информационно-аналитическая система (ИАС) РИНЦ [6].

## Методика

В РИНЦ как авторы зарегистрировано 484 НПР Смоленского государственного медицинского университета (СГМУ), представляющих 70 подразделений (табл. 1). В университете в рамках работы с ИАС РИНЦ выделены по основным функциональным признакам четыре группы подразделений: общетеоретическое, клинико-теоретическое, клиническое и научные лаборатории. По таким же признакам клиническая группа подразделений представлена пятью подгруппами: хирургической, терапевтической, педиатрической, стоматологической и другими подразделениями группы «клиническая». Такое деление позволяет проводить сравнительный анализ работы подразделений.

Таблица 1. Структура подразделений СГМУ в ИАС РИНЦ на 29 апреля 2015 г.

Группа подразделений	Количество НПР	Количество подразделений
1. Общетеоретические подразделения	61	9
2. Клинико-теоретические подразделения	73	12
3. Клинические подразделения	319	46
3.1. Хирургическая группа	72	14
3.2. Терапевтическая группа	108	14
3.3. Педиатрическая группа	43	6
3.4. Стоматологическая группа	59	6
3.5. Другие подразделения группы «Клиническая»	37	6
4. Научные подразделения (лаборатории)	31	3

## Результаты исследования и их обсуждение

Регистрация НПР университета в РИНЦ позволяет ИАС отслеживать публикационную активность и оценивать ее по наукометрическим показателям, изменяя рейтинг СГМУ в оценочной шкале вузов. Показатель регистрации в РИНЦ для разных подразделений неоднозначен.

Дальнейший анализ наукометрических показателей, представленных РИНЦ для подразделений университета, проведен по состоянию на 29.04.2015 г. (табл. 2). В данной таблице представлены основные наукометрические показатели, наиболее часто используемые при оценке работы подразделений.

Таблица 2. Общие показатели публикационной активности выделенных групп подразделений СГМУ

Показатели публикационной активности	общетеоретические	клинико-теоретические	клинические	научные лаборатории
Общее число публикаций подразделения в РИНЦ	178	387	1718	517
Суммарное число цитирований публикаций подразделения	65	288	2918	3293
Число авторов в подразделении	61	73	319	31
Количество подразделений	9	12	46	3
h-индекс (индекс Хирша)	3	8	24	26

Представленные данные (табл. 2) не позволяют однозначно решать проблему эффективности и приоритетов подразделений: различно количество подразделений и авторов. В связи с этим для анализа введены относительные показатели (табл. 3).

Проведенный сравнительный анализ по показателю «На одного автора» градации «Число публикаций» позволил установить, что выделенная группа «Научные лаборатории» имеет наиболее высокий показатель (16,7 публикаций на одного автора), а группа

«Общетеоретические» – наименьшее значение данного показателя (2,9 публикации на одного автора). Разрыв по показателю «На одного автора» в этих группах значительный: показатель в группе «Общетеоретические» составляет 14,97% от показателя в группе «Научные лаборатории». Близки данные показатели в выделенных группах подразделения «Клинико-теоретические» и «Клинические» (табл. 3).

Таблица 3. Относительные показатели публикационной активности выделенных групп подразделений на одного автора или подразделение

Показатели публикационной активности	обще-теоретические	клинико-теоретические	клинические	научные лаборатории
На одного автора				
Число публикаций подразделения университета в РИНЦ	2,92	5,30	5,39	16,68
Число цитирований публикаций подразделения университета	1,07	3,95	9,15	106,23
На одно подразделение				
Число публикаций подразделения университета в РИНЦ	19,78	32,25	37,35	172,33
Число цитирований публикаций подразделения университета	7,22	24,00	63,43	1097,67
Ценность публикации (в долях индекса Хирша)				
На одного автора	0,049	0,110	0,075	0,839
На одно подразделение университета	0,333	0,667	0,522	8,667
Число цитирований на одну публикацию в университете	0,37	0,74	1,70	6,37

При дальнейшем анализе показателя «На одного автора» градации «Число цитирований» установлены довольно значительные различия между выделенными группами подразделений: показатель в группе «Общетеоретические» составляет 1,0% от показателя в группе «Научные лаборатории».

Проведенный сравнительный анализ по показателю «На одно подразделение» по всем градациям каких-либо новых тенденций не выявил.

Популярность разрабатываемой научной тематики может отражать цитирование публикаций. По абсолютным показателям достоверные выводы сделать невозможно: разное количество публикаций и число НПР в подразделениях (табл. 2). В связи с этим был введен относительный стандартизированный показатель «Число цитирований на одну публикацию в университете» (табл. 3). По этому показателю наиболее востребованными являются публикации подразделений группы «Научные лаборатории», на которые приходится 6,37 цитирования на одну публикацию. Таким образом, научные направления, разрабатываемые в подразделениях этой группы, являются наиболее актуальными по сравнению с другими группами подразделений университета. Довольно актуальными являются научные исследования в подразделениях группы «Клинические».

Востребованность подразделений группы «Общетеоретические» составляет 0,37 цитирования на одну публикации. Учитывая, что только каждая третья условная публикации является востребованной, следует предполагать неактуальность на настоящий момент научных исследований этой группы подразделений. Подразделения группы «Клинико-теоретические» имеет стандартизированный показатель «Число цитирований на одну публикацию в университете» 0,74 цитирования на одну публикации, т.е. только одна из четырех условных публикаций является невостребованной. Следовательно, научная направленность исследований в подразделениях группы «Клинико-теоретические» является вполне удовлетворительной и достаточно актуальной.



Одним из популярных показателей публикационной активности НПР является индекс Хирша. Данный показатель имеет довольно значительный диапазон своих значений в зависимости от группы подразделений (табл. 2). При этом каждая из групп подразделений имеет различное количество публикаций. Для дальнейшего сравнительного анализа публикационной активности референтных групп необходима стандартизация показателей. С этой целью выразим публикационную активность в долях индекса Хирша: введем стандартизованный показатель «Ценность публикации» (табл. 3) как соотношение индекса Хирша к числу авторов в подразделении (на одного автора) или количеству подразделений в группе (на одно подразделение). Анализ по этому показателю выявил лидерство группы «Научные лаборатории» для всех выделенных градаций «На одного автора» и «На одно подразделение университета». Наиболее «слабыми» по данному показателю являются подразделения группы «Общетеоретические».

При анализе абсолютных показателей индекса Хирша (табл. 2) лучшие результаты были в группе подразделений «Клинические» по сравнению с группой подразделений «Клинико-теоретические». Использование стандартизованного показателя «Ценность публикации» (табл. 3) позволило установить преимущество группы подразделений «Клинико-теоретические».

По функциональным признакам группа подразделений «Клинические» разделена на пять подгрупп (табл. 2). Проведем сравнительный анализ этих подгрупп. При использовании абсолютных показателей «Общее число публикаций подразделения университета в РИНЦ» и «Суммарное число цитирований публикаций подразделения» довольно сложно судить о преимуществах какой-либо подгруппы подразделений (табл. 4). Это связано с различным количеством авторов в подразделении и количеством подразделений в каждой анализируемой группе. Различен при этом и индекс Хирша. Для стандартизации показателей представим их в относительных величинах (табл. 5).

При сравнительном анализе по стандартизованному параметру «Число публикаций подразделения университета в РИНЦ» на одного автора наиболее высокий показатель публикационной активности в подгруппе «Другие подразделения» (8,38 публикации на одного автора), а наиболее низкий – в подгруппе «Стоматологическая» (4,22 публикации на одного автора).

Таблица 4. Общие показатели публикационной активности выделенных групп подразделений «Клинические»

Показатели публикационной активности	хирургическая	терапевтическая	педиатрическая	стомато-логическая	другие подразделения
Общее число публикаций подразделения университета в РИНЦ	367	639	273	249	310
Суммарное число цитирований публикаций подразделения	585	483	362	484	1104
Число авторов в подразделении	72	108	43	59	37
Количество подразделений	14	14	6	6	6
h-индекс индекс Хирша	9	10	9	11	19

Параметр публикационной активности «Число цитирований публикаций подразделения университета» на одного автора пропорционален параметру «Число публикаций подразделения университета в РИНЦ» на одного автора для подгрупп «Другие подразделения», «Педиатрическая» и «Хирургическая» (табл. 5). Таким образом, для данных подгрупп в группе подразделений «Клинические» наблюдается соответствие публикационной активности и востребованности научных исследований. В подгруппе «Терапевтическая» по сравнению с подгруппой «Стоматологическая» публикационная активность на одного автора выше, а востребованность научных исследований ниже.

При анализе в группе подразделений «Клинические» на одно подразделение в распределении показателей публикационной активности и востребованности научных исследований каких-либо особенностей по сравнению с анализом на одного автора не происходит (табл. 5). Лидирующее положение занимает подгруппа «Другие подразделения».

Таким образом, наиболее высокие показатели на одного автора и подразделение публикационной активности и востребованности научных исследований выявлены в подразделении подгруппы «Другие подразделения» в группе «Клинические», а наименее низкие – в подгруппе «Терапевтическая».

Проведем дальнейший анализ научно-исследовательской работы подразделений группы «Клинические» по индексу Хирша. При анализе этого показателя его величина незначительно отличается в четырех из пяти подгрупп (в пределах одной единицы): «Хирургическая», «Терапевтическая», «Педиатрическая» и «Стоматологическая» (табл. 4).

Таблица 5. Относительные показатели публикационной активности в группе подразделений «Клинические» на одного автора или подразделение

Показатели публикационной активности	хирургическая	терапевтическая	педиатрическая	стоматологическая	другие подразделения
На одного автора					
Число публикаций подразделения университета в РИНЦ	5,10	5,92	6,35	4,22	8,38
Число цитирований публикаций подразделения университета	8,13	4,47	8,42	8,20	29,84
На одно подразделение					
Число публикаций подразделения университета в РИНЦ	26,21	45,64	45,50	41,50	51,67
Число цитирований публикаций подразделения университета	41,79	34,50	60,33	80,67	184,00
Ценность публикации (в долях индекса Хирша)					
На одного автора	0,13	0,09	0,21	0,19	0,51
На одно подразделение университета	0,64	0,71	1,50	1,83	3,17
Число цитирований на одну публикацию в университете	1,59	0,76	1,33	1,94	3,56

Данный показатель имеет довольно широкий диапазон своих значений при значительной неоднородности подгрупп подразделений: различное количество публикаций и численность подразделения (табл. 4). С целью устранения такой неоднородности проанализируем публикационную активность по стандартизованному показателю «Ценность публикации» (табл. 5) в расчете на одного автора и подразделение. Наиболее высокие данные показатели по градациям «На одного автора» и «На одно подразделение университета» в подгруппе «Другие подразделения». Наименьшее значение данного показателя в подгруппе «Терапевтическая» по градации «На одного автора» и в подгруппе «Хирургическая» по градации «На одно подразделение университета». Дальнейший анализ по стандартизованному показателю «Ценность публикации» позволил установить различия в публикационной активности групп, имеющих практически одинаковую величину по индексу Хирша. Так, при равенстве абсолютных значений индекса Хирша ( $h=9$ ) в подгруппах «Хирургическая» и «Педиатрическая» между ними имеются различия по показателю «Ценность публикации» приблизительно в два раза (табл. 5).

Оценку разрабатываемой научной тематики может отражать цитирование публикаций. По абсолютным показателям цитируемости подгрупп достоверные выводы сделать невозможно из-за неоднородности анализируемого материала (табл. 4). В связи с этим проведем такой сравнительный анализ по относительному стандартизованному показателю «Число цитирований на одну публикацию в университете» (табл. 5). Наиболее высокая востребованность тематики научных исследований установлена в подгруппе «Другие подразделения» (3,56 публикации на одного автора), а наиболее низкая – в подгруппе «Терапевтическая» (0,76 публикации на одного автора). Учитывая, что в подгруппе «Терапевтическая» только одна из четырех условных публикаций является невостребованной, следует считать, что научная

направленность исследований в данной подгруппе подразделений является вполне удовлетворительной и достаточно актуальной.

Таблица 6. Суммарная публикационная активность групп подразделений университета

	Группы подразделений				Подгруппы группы подразделений «Клинические»				
	обще-теоретические	клинико-теоретические	клинические	научные лаборатории	хирургическая	терапевтическая	педиатрическая	стомато-логическая	другие подразделения
Сумма индексов	7	16	19	28	13	13	23	21	35
Рейтинг групп/подгрупп	4	3	2	1	4,5	4,5	2	3	1
Общая сумма индексов «группа-подгруппа»	7	19	-	56	24	26	37	34	49
Общий рейтинг «группа-подгруппа»	8	7	-	1	6	5	3	4	2

Обобщим все использованные параметры научно-публикационной активности НПР университета и проведем обобщенный сравнительный анализ выделенных групп подразделений. С этой целью проиндексируем все исследованные относительные показатели по одноименным градациям (табл. б). Суммарный обобщенный показатель позволяет интегративно оценить публикационную активность, востребованность и актуальность научных исследований выделенных групп подразделений университета.

### Заключение

Для завершающего сравнительного анализа построена линейка ранжирования суммарных относительных индексов, учитывающая, что только группа подразделений «Клинические» имеет градации на подгруппы. На основании полученных в результате этого данных расставлены окончательные приоритеты в оценке публикационной активности, востребованности и актуальности научных исследований выделенных групп подразделений университета.

Сравнительный анализ выявил наибольшую научно-публикационную активность и востребованность исследований в группе «Научные лаборатории». В группе «Общетеоретические» такая активность является наиболее низкой. Группа подразделений «Клинические» является менее активной по сравнению с группой «Научные лаборатории». В этой группе лидирующее место занимает подгруппа подразделений «Другие подразделения».

### Литература

1. Кучеренко В.З., Мартыничик С.А., Башкина Е.М. Российский индекс цитирования и оценки результативности научных исследований // Экономика здравоохранения. – 2009. – №8. – С. 26-32.
2. Стародубов В.И., Куракова Н.Г., Цветкова Л.А., Маркусова В.А. Российская медицинская наука в зеркале международного и отечественного цитирования // Менеджер здравоохранения. – 2011. – №1. – С. 6-20.
3. Шестак В.П., Шестак Н.В. Этнос, рейтинг вуза и публикационная активность преподавателя вуза. //Высшее образование в России. – №3. – 2012. – С. 29-40.
4. Ingwersen P. The publication citation matrix and its derived quantities // Chinese Science Bulletin. – 2001. – V.46. – N6. – P. 524-528.

5. Roth D.L. The emergence of competitors to the «Science Citation Index» and the «Web of Science» // Current Science. – 2005. – V.89, N9-10. – P. 1531-1536.
6. <http://elibrary.ru/defaultx.asp>

### **Информация об авторах**

*Платонов Игорь Александрович* – доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела анализа и прогноза научной и инновационной деятельности университета, профессор кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sgma-dasi@yandex.ru

*Бекезин Владимир Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор, проректор по НИР, заведующий кафедрой детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smolenskbvv@yandex.ru

## ОБЗОРЫ

УДК 615.015:616-001.8

**СИНТАЗА ОКСИДА АЗОТА И ЭНДОГЕННЫЙ ОКСИД АЗОТА В ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ КЛЕТКИ**© **Пожилова Е.В., Новиков В.Е.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

*Резюме:* В обзорной статье представлен анализ результатов научных исследований о роли синтазы оксида азота (NOS) и эндогенного оксида азота (NO) в функционировании клетки в физиологических условиях и при развитии различных заболеваний, включая состояния гипоксии и ишемии. Оксид азота синтезируется несколькими изоформами NO-синтазы. Показано, что NOS и NO регулируют многие физиологические процессы в клетке, участвуют в индукции и реализации механизмов клеточной адаптации. Рассматриваются комплексные механизмы адаптации клетки с участием NO. Эффекты NO зависят не только от концентрации, но также от места его продукции изоформами NOS и отличаются разнообразием проявлений. Обсуждается возможность фармакологической регуляции активности NO-синтазы и процессов генерации NO с профилактической и лечебной целью при различных патологических состояниях. Такой подход открывает новые перспективы эффективной фармакотерапии широкого круга заболеваний путем направленного регулирования синтеза эндогенного NO.

*Ключевые слова:* синтаза оксида азота (NOS), изоформы NOS, эндогенный оксид азота (NO), физиология и патология клетки

**PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL VALUE OF CELLULAR SYNTHASE OF NITROGEN OXIDE AND ENDOGENOUS NITROGEN OXIDE**

Pozhilova E.V., Novikov V.E.

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

*Summary:* The review represents analysis of scientific studies that investigated the value of nitrogen oxide synthase (NOS) and endogenous nitrogen oxide (NO) in cell functioning in physiological conditions and in various diseases, including conditions of hypoxia and ischemia. Nitrogen oxide is synthesized by several isoforms of NO-synthase. It has been shown that NOS and NO regulate many cellular physiological processes; participate in induction and realization of mechanisms of cellular adaptation. The review considers complex mechanisms of cellular adaptation with participation of NO. Effects of NO depend not only on concentration, but also on the place of its production by means of NOS isoforms. The effects are characterized by a variety of manifestations. Opportunity of prophylactic and therapeutic pharmacological regulation of NO-synthase activity and NO generation is discussed. Such approach opens new perspectives of effective pharmacotherapy in various diseases on the basis of target regulation of endogenous NO synthesis.

*Key words:* nitrogen oxide synthase (NOS), NOS isoforms, endogenous nitrogen oxide (NO), cellular physiology and pathology

**Введение**

В 1998 г. ученые Р. Фурчготт, Л. Игнарро и Ф. Мьюред были удостоены Нобелевской премии за работы, касающиеся объяснения роли окиси азота [NO] как сигнальной молекулы в сердечно-сосудистой системе [7]. С тех пор выяснению механизмов, связанных с участием NO в функционировании клетки в условиях физиологии и при развитии различных заболеваний, посвящены многие научные труды, и этот вопрос еще долго будет привлекать внимание исследователей [1, 3, 8].

К настоящему времени накоплен огромный экспериментальный и клинический материал по метаболизму NO, установлены субстрат, ферменты и изоферменты, принимающие участие в биосинтезе оксида азота, тканевая специфичность изоферментов синтазы оксида азота (NOS), молекулярный механизм физиологического и патофизиологического эффекта NO. Разработаны препараты, активирующие и ингибирующие функцию изоферментов NOS. Установлена функциональная взаимосвязь и сопряженность эффектов оксида азота с другими биологически активными веществами и регуляторными белками в регуляции функций клеток различных тканей организма [6, 18, 19, 21].

Из этого следует, что изоферменты NOS и сам NO являются важными мишенями для фармакологического воздействия при многих патологических состояниях, в том числе в условиях гипоксии и ишемии. Вопросы повышения резистентности организма к развитию гипоксии и ишемии очень актуальны в медико-биологических исследованиях, поскольку эти состояния в той или иной мере сопутствуют течению многих заболеваний [5, 11, 16, 20, 26]. Однако, несмотря на многочисленные исследования, значение оксида азота в системной регуляции гомеостаза клеток и тканей до сих пор вызывает научные дискуссии. Роль NOS и эндогенного NO в физиологии и патологии клетки требует дальнейшего анализа с целью научного обоснования возможности и практической целесообразности их фармакологической регуляции.

### **Изоформы синтазы оксида азота и эндогенный оксид азота**

В тканях организма эндогенный оксид азота синтезируется из гуанидинового атома азота L-аргинина ферментом синтазой оксида азота (NOS), которая присоединяет молекулярный кислород к конечному атому азота в гуанидиновой группе L-аргинина. Синтаза оксида азота также продуцирует неактивный конечный продукт L-цитруллин, который является маркером активности NOS. NO-синтазы составляют семейство ферментов, несколько различающихся по аминокислотной последовательности белковой части молекулы и механизмам, регулирующим их активность. Но все NO-синтазы катализируют одну и ту же реакцию превращения аминокислот с образованием оксида азота. В настоящее время хорошо изучена структура основных изоформ NO-синтазы (NOS), и хромосомная локализация генов, ответственных за синтез ферментов. Традиционно выделяют три основные изоформы NO-синтазы: нейрональную, макрофагальную и эндотелиальную (обозначаются соответственно как NO-синтаза I, II и III). Нейрональная и эндотелиальная изоформы фермента постоянно присутствуют в соответствующих клетках и называются конститутивными, а вторая изоформа (макрофагальная) является индуцибельной (фермент синтезируется в ответ на определенное внешнее воздействие на клетку).

По физиологическим свойствам изоформы синтазы оксида азота подразделяются на  $Ca^{2+}$ -кальмодулинзависимые “конститутивные” NOS (сNOS), включающие нейрональную (nNOS) и эндотелиальную (eNOS), и  $Ca^{2+}$ -кальмодулиннезависимую “индуцибельную” (iNOS). Активность индуцибельной NO-синтазы не зависит от уровня кальция/кальмодулина, поскольку, как полагают, кальмодулин постоянно и прочно связан с ферментом [32]. Активность конститутивных изоформ фермента прямо зависит от внутриклеточной концентрации ионов кальция или кальмодулина и повышается под влиянием различных агентов, приводящих к увеличению их уровня в клетке. Конститутивные изоформы NO-синтазы имеют преимущественно физиологическое значение, поскольку количество образуемого ими NO относительно невелико. Индуцибельные изоформы NO-синтазы проявляют активность через несколько часов после внешнего воздействия на клетку (около 6-8 часов). Это время необходимо для активации генов и начала синтеза фермента. Индуцирующими агентами для iNOS являются эндотоксины,  $\gamma$ -интерферон, интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли- $\alpha$ . Активируют индукцию iNOS цитокины и липополисахариды бактерий [40]. Индуцибельные NOS продуцируют огромные (в 100-1000 раз больше, чем сNOS) количества NO. Поскольку высокие дозы NO токсичны для клеток, эта изоформа фермента считается патологической в отличие от конститутивной.

Индуцибельная NOS не связана с мембранными белками и является цитозольным ферментом. Конститутивные изоформы NOS связаны с мембранными белками клеток. Не так давно во внутренней мембране митохондрий головного мозга выявлена своеобразная синтаза оксида азота, которая идентифицирована как сNOS, однако по основным характеристикам она соответствует iNOS [33, 43]. Среди ученых нет единого взгляда на то, что представляет собой митохондриальная NOS (mtNOS). Возможно, это отдельная изоформа фермента NO-синтазы, а может быть модифицированная индуцибельная NOS [3, 44].

### **Физиологическая роль оксида азота**

Биосинтез NO в клетках организма в физиологических условиях реализуется в основном конститутивной NO-синтазой. Молекула оксида азота имеет неспаренный электрон на внешней  $p$ -орбитали, обладает свойствами свободного радикала, что обуславливает высокую химическую реактивность и короткий полупериод жизни. Среднее время жизни NO *in vivo* составляет 5-30 секунд. За это время происходит его взаимодействие со своими мишенями (в основном тиолами и переходными металлами) или же NO окисляется, в частности, цитохром-С-оксидазой до неактивных нитрата и нитрита, или образует так называемые активные формы азота (нитрозоний, нитроксил, пероксинитрит). Среди факторов, влияющих на время жизни NO, можно выделить активацию процессов свободнорадикального окисления (например, в условиях гипоксии), что

увеличивает дефицит эндогенного NO за счет его ускоренной деградации активными формами кислорода [22, 25].

Оксид азота способен оказывать как активирующее, так и ингибирующее действие на различные метаболические процессы, протекающие в организме человека. С его участием регулируется большое количество сигнальных путей, обеспечивающих как компенсаторно-приспособительную реакцию клеток на экстремальные воздействия, так и, наоборот, запрограммированную гибель клеток [4, 24, 30]. Физиологическая роль NO в клетке обусловлена его участием в регуляции тонуса сосудов, сократимости миокарда и скелетных мышц, тонуса бронхов и моторики ЖКТ. В качестве сигнальной молекулы NO модулирует процессы ангиогенеза и регенерации, ингибирует адгезию форменных элементов крови к эндотелию, является медиатором многих видов чувствительности, участвует в процессах высшей нервной деятельности, регулирует активность митохондрий и редокс-гомеостаз, является эффектором иммунных реакций [36, 46, 47]. Кроме перечисленных физиологических функций оксид азота выполняет регуляторную роль в обмене нейротрансмиттеров. В центральной и периферической нервной системе NO регулирует секрецию возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата), а также важнейших нейромедиаторов (дофамина, норадреналина, серотонина, ацетилхолина, гамма-аминомасляной кислоты). NO играет существенное значение в функционировании нейронов головного мозга, в потенцировании долговременной памяти [2, 39, 45].

Известно регуляторное действие оксида азота на митохондриальное дыхание. NO имеет высокий аффинитет к железосодержащей цитохромксидазе - финальному акцептору в электронтранспортной цепи митохондрий. Ферменты митохондриальной дыхательной цепи входят в спектр биомишеней оксида азота и его метаболитов [31, 38]. Цитохромы митохондриальной цепи электронного транспорта способны реагировать с оксидом азота, но физиологические последствия этого взаимодействия пока не установлены.

Оксид азота, будучи синтезирован в одних клетках, способен влиять на метаболические процессы, как в этих клетках, так и в других, расположенных по соседству. NO действует на клеточные структуры, в том числе и на митохондрии, и вызывает развитие не только адаптивных реакций, но и ряда явлений, способных индуцировать патологические изменения в клетке и приводящих к апоптозу.

### **Роль оксида азота в патологии**

Учитывая важные физиологические функции NO в интактном организме, следует ожидать, что в случае развития заболеваний этот радикал будет вовлечен в формирование многих патологических реакций. В настоящее время в эксперименте и клинике определены целые группы заболеваний, в развитии которых регистрируются выраженные изменения в обмене NO. Среди них, прежде всего, болезни сердечно-сосудистой системы, в том числе гипертония, инфаркт миокарда, легочная гипертензия, атеросклероз, инсульты. Значительная роль отводится NO в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Изменения активности NO-синтазы и генерации NO отмечены при аутоиммунных заболеваниях и диабете, остром и хроническом воспалении различных органов и тканей, онкологических заболеваниях, болезнях почек, легких и др. [29, 35, 42].

Следует отметить полифункциональность действия NO, которую нельзя сводить только к «положительным» или только к «отрицательным» эффектам. Биологический ответ клетки на NO в значительной степени определяется условиями генерации этого соединения (где, когда и в каком количестве продуцируется). Повышение активности NO-синтазы и продукции NO может выполнять не только положительную роль, но и оказывать повреждающее влияние на клетки. Это связано с разнонаправленным действием механизмов, опосредующих эффекты NO, в результате чего ответ клетки на один и тот же стимул может быть принципиально разным [27].

В больших концентрациях, образующихся, как правило, индуцибельной изоформой NO-синтазы, NO может вызывать токсический эффект, связанный как с прямым действием на железосодержащие ферменты клетки, так и с образованием сильного окислителя, очень реакционного и токсичного свободнорадикального соединения пероксинитрита (ПН). Пероксинитрит (ONOO-) образуется при взаимодействии NO с супероксидным анион-радикалом (O<sub>2</sub><sup>-</sup>). Токсический эффект NO и ПН проявляется, прежде всего, в ингибировании митохондриальных ферментов, что приводит к дисфункции митохондрий, снижению продукции АТФ [36, 42]. Возможно, именно с этим связаны нарушения процессов окислительного фосфорилирования и энергетического обмена в мозговой ткани в динамике черепно-мозговой травмы [9, 14, 15].

При многих патологических состояниях (стресс, гипоксия, ишемия и др.) имеет место гиперпродукция активных форм кислорода и их взаимодействие с NO с образованием

пероксинитрита [12, 13, 25, 28]. Следовательно, оксид азота является одним из ключевых факторов в патофизиологии окислительного стресса, а пероксинитрит анион участвует в реализации окислительного стресса. Он индуцирует повреждение ДНК и мутации, подавляет активность ферментов, участвующих в репликации ДНК, и может непосредственно повреждать ДНК. Повреждение ДНК под влиянием NO и ПН является одной из причин развития апоптоза [34]. Показано, что избыточное образование NO и ПН стимулирует в клетке синтез белка p53, который в свою очередь индуцирует экспрессию апоптогенных белков Bax, Fas, p53AIP (apoptosis inducing protein) [1].

Примерами токсического действия NO на клетки организма являются основные нейродегенеративные заболевания ЦНС, такие как ишемический инсульт, эпилепсия и другие судорожные расстройства, болезни Паркинсона и Альцгеймера, боковой ангиотрофический склероз и т.д. В основе развития этих расстройств лежит избыточная продукция оксида азота в результате гиперактивации глутаматных рецепторов NMDA-подтипа, ведущей к повышению содержания внутриклеточного кальция и активации NO-синтазы [27]. Избыточная продукция NO индуцибельной формой NO-синтазы - важное звено в патогенезе острой недостаточности кровообращения при тепловом, кардиогенном, септическом и других видах шока. iNOS играет чрезвычайно важную роль в патогенезе многих экстремальных состояний. Ее активация существенно повышает уровень NO в крови у больных с тяжелой сочетанной травмой. Уровень оксида азота, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$  существенно повышается в активной фазе ревматоидного артрита. Повышение уровня NO может быть одной из причин спонтанного кровотечения при уремии, поскольку оксид азота ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, а ингибирование iNOS при хронической почечной недостаточности полностью нормализует параметры свертывающей системы крови.

В то же время, действие ряда факторов (липопротеины низкой плотности, высокие концентрации глюкозы, ишемия) может вызывать снижение продукции NO как за счет ингибирования NO-синтаз, так и за счет снижения их экспрессии. При этом низкий уровень оксида азота приводит к повышению тонуса сосудов, свертываемости крови и снижению иммунитета, тем самым, способствуя развитию гипертензии, атеросклероза, тромбозов, ишемической болезни сердца, инфекционных заболеваний и опухолевого роста [1, 27].

### **Перспективы фармакологической регуляции NOS/NO**

Выяснение роли оксида азота в физиологии и патологии клетки делает возможным модулирующее воздействие на системы генерации NO с тем, чтобы усилить защитное и физиологическое действие NO и, в то же время, ограничить его повреждающие эффекты. При этом следует учитывать, что в соответствии с данными научных исследований, эффекты оксида азота зависят не только от концентрации, но также от места его продукции изоформами NOS, диффузии в клетках и тканях, взаимодействия с реактивными формами кислорода и, возможно, от других факторов. Поэтому как концентрацию, так и место генерации NO в тканях организма из субстратов или фармакологических донаторов оксида азота рекомендуют принимать во внимание при прогнозировании результатов его биологического действия. Показано, что в условиях нормоксии разная пороговая концентрация NO активирует различные сигнальные пути [17, 49].

Сегодня открываются перспективные возможности фармакологической регуляции содержания оксида азота в организме. Уникальные биологические свойства NO и его участие в разнообразных физиологических и патофизиологических процессах являются научным основанием целесообразности фармакологической регуляции уровня данного соединения в профилактических и лечебных целях. Возможны следующие способы изменения содержания NO в клетках: регуляция уровня субстрата (L-аргинина), активация/индукция или ингибирование изоформ NO-синтазы, применение донаторов NO или инактивация NO.

В медицинском плане более перспективными представляются способы регуляции NO с помощью специфических ингибиторов отдельных изоформ NO-синтазы. Ингибиторы NOS могут иметь практическое значение в лечении патологических состояний, протекающих с избыточной продукцией NO (воспалительные и дегенеративные заболевания, сепсис, эндотоксемии), и проявлять широкий спектр фармакологических свойств, в том числе оказывать кардио- и нейропротекторное действие [23, 29, 42]. Установлена чрезвычайно важная роль NO в регуляции сосудистого тонуса. Под влиянием оксида азота происходит резкая вазодилатация, усиливается сосудистая проницаемость, формируется отек и последующее развитие воспалительной реакции [10]. Поэтому одной из перспективных мишеней противовоспалительной терапии может оказаться ядерный фактор транскрипции NF $\kappa$ B.



Продуцирующие NO в тканях организма изоформы NO-синтазы существенно отличаются участием в физиологических и различных патологических процессах [35, 48]. К сожалению, синтезируемые к настоящему времени специфичные ингибиторы NOS, например N5-(1-имно-3-бутенил)-L-орнитин, не обладают абсолютной избирательностью действия. Так как NO является полиорганным медиатором метаболизма, то резкое изменение его генерации может привести к нарушению функциональной активности многих биосистем.

В лечебной практике возможно применение донаторов NO, способных увеличивать концентрацию оксида азота и с определенной избирательностью воздействовать на клетки и ткани. Такой подход особенно актуален при состояниях ишемии и гипоксии. В настоящее время показана возможность для некоторых донаторов NO (S-нитрозо-N-ацетил-D,L-пеницилламин, S-нитрозоглютамин) индуцировать накопление и активность фактора адаптации к гипоксии (HIF-1), что делает подобные соединения потенциально перспективными в лечении ишемических заболеваний. Выявлено, что процесс повышения активности HIF-1 с помощью донаторов NO связан с активацией сигнального пути PI3K/AKT/mTOR (фосфатидилинозитол-3киназный сигнальный путь), который контролирует ключевые функции клетки. NO может связываться с железом HIF-гидроксилазы, блокировать связывание с ним кислорода и тем самым подавлять реакцию гидроксирования фактора адаптации к гипоксии [41, 49].

Разработка новых фармакологических средств, как и применение уже известных лекарственных препаратов, воздействующих на физиологические и патофизиологические процессы, опосредуемые оксидом азота, несомненно, приведет к значительному прогрессу в фармакотерапии многих распространенных заболеваний.

## Заключение

Синтаза оксида азота и эндогенный NO являются важнейшими функционально-метаболическими компонентами клетки и во многом определяют ее гомеостаз. Они регулируют многие физиологические процессы в клетке, участвуют в индукции и реализации механизмов клеточной адаптации. С участием NO регулируется большое количество сигнальных путей, обеспечивающих как компенсаторно-приспособительную реакцию клеток организма на экстремальные воздействия, так и, наоборот, запрограммированную гибель клеток. Оксид азота синтезируется несколькими изоформами NO-синтазы, имеющими тканевую специфичность. Эффекты NO зависят от места синтеза, концентрации и отличаются разнообразием проявлений, что не всегда позволяет предугадать конечный результат такого действия. Это, в свою очередь, затрудняет возможность фармакологической регуляции метаболизма NO и повышает требования к разработке и применению лекарственных веществ подобного действия.

Наличие NOS в нескольких тканеспецифичных изоформах позволяет использовать каждую из них в качестве специфической мишени для фармакологического воздействия. Лекарственные препараты могут по-разному влиять на активность NOS и стимулировать либо ингибировать продукцию NO. Для клинической медицины сегодня актуальна разработка селективных ингибиторов индуцибельной формы NO-синтазы, так как ее активация значительно повышает уровень NO и имеет существенное значение в патогенезе сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, воспалительных и других заболеваний, а также в патогенезе многих экстремальных состояний. Поиск лекарственных средств, селективно влияющих на активность NOS и генерацию оксида азота, открывает новые возможности эффективной фармакотерапии широкого круга заболеваний путем направленного регулирования синтеза эндогенного NO.

## Литература

1. Беленичев И.Ф., Черный В.И., Колесник Ю.М. и др. Рациональная нейропротекция. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. – 262 с.
2. Воронцова О.Н., Бондаренко Н.А. Участие оксида азота в механизмах быстрого изменения состояния центральных дофаминовых рецепторов // Нейрохимия. – 2003. – Т.20, №3. – С. 206-211.
3. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 376 с.
4. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014. – №2. – С. 134-144.

5. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2012. – Т.10, №3. – С. 3-12.
6. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33.
7. Литвинов А.В., Литвинова И.А. Нобелевская плеяда медицинских открытий. – Смоленск: Из-во «Смоленская городская типография», 2008. – 208 с.
8. Манухина Е.Б., Дауни Х.Ф., Маклет Р.Т., Малышев И.Ю. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота // *Вестник РАМН.* – 2007. – №2. – С. 25-34.
9. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // *Психофармакология и биологическая наркология.* – 2007. – Т.7, №2. – С. 1500-1509.
10. Новиков В.Е., Илюхин С.А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2013. – Т.76, №4. – С. 32-35.
11. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперимента // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2012. – Т.10, №4. – С. 63-66.
12. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Фармакология гепатопротекторов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2005. – Т.4, №1. – С. 2-20.
13. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Влияние гипоксена на морфо-функциональное состояние печени при экзогенной интоксикации // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2009. – Т.72, №5. – С. 43-45.
14. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 1997. – Т.60, №1. – С. 59-61.
15. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние ноотропов на функцию митохондрий мозга в динамике черепно-мозговой травмы в возрастном аспекте // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 1998. – Т.61, №2. – С. 65-68.
16. Новиков В.Е., Крюкова Н.О., Новиков А.С. Гастропротекторные свойства мексидола и гипоксена // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2010. – Т.73, № 5. – С. 15-18.
17. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2013. – Т.76, №5. – С. 37-47.
18. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор как мишень фармакологического воздействия // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2013. – Т.11, №2. – С. 8-16.
19. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2014. – Т.12, №2. – С. 28-35.
20. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Перспективы применения индукторов фактора адаптации к гипоксии в терапии ишемических заболеваний // *Вестник уральской медицинской академической науки.* – 2014. – №5(51). – С. 132-138.
21. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2014. – Т.13, №2. – С. 48-54.
22. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2014. – Т.12, №4. – С. 13-21.
23. Плотникова Е.Д., Нуриева Е.В., Перегуд Д.И. и др. Молекулярное моделирование, рентгеноструктурный анализ и изучение iNOS-ингибирующей активности гидрохлорида 3-имино-2,4-дiazобидикло [3.3.1]нонан-1-ола // *Журнал органической химии.* – 2013. – Т.49, №8. – С. 1128-1131.
24. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности ее фармакологической модуляции // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2014. – Т.12, №3. – С. 13-19.
25. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2015. – Т.14, №2. – С. 13-22.
26. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66.

27. Серая И.П., Нарциссов Я.Р. Современные представления о биологической роли оксида азота // Успехи современной биологии. – 2002. – Т.122, №3. – С. 249-258.
28. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 67.
29. Филимонова М.В., Южаков В.В., Шевченко Л.И. и др. Экспериментальное исследование противоопухолевой активности нового ингибитора синтаз оксида азота T1023 // Молекулярная медицина. – 2015. – №1. – С. 61-64.
30. Шиманская Т.В., Добровольский Ф.В., Сагач В.Ф. Роль оксида азота в модуляции открытия митохондриальных пор при ишемии-реперфузии изолированного сердца // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2007. – №3. – С. 121-126.
31. Шумаев К.Б., Свириева И.В., Губкина С.А., Кривова Т.С., Топунов А.Ф., Ванин А.Ф., Рюге Э.К. Образование динитрозильных комплексов железа в митохондриях сердца // Биофизика. – 2010. – Т.55, №3. – С. 460-466.
32. Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition // Biochemical Journal. – 2001. – V.357. – P. 593-615.
33. Bolaños J.P., Heales S.J.R. Persistent mitochondrial damage by nitric oxide and its derivatives: neuropathological implications // Front Neuroenergetics. – 2010. – V.2. – P. 1-9.
34. Brune B., von Knethen A., Sandau K.B. Nitric oxide and its role in apoptosis // European Journal of Pharmacology. – 1998. – V.351, N3. – P. 261-272.
35. Dedkova E.N., Blatter L.A. Trimetazidine effects on the mitochondrial metabolism during rabbit heart failure // The Journal of Physiology. – 2009. – Vol.587, N4. – P. 851-872.
36. Forstermann U., Sessa W.S. Nitric oxide synthases: regulation and function // European Heart Journal. – 2012. – V.33, N.7. – P. 829-837.
37. Gualano B., Artioli G.G., Poortmans J.R., Lancha A.H. Exploring the therapeutic role of creatine supplementation // Amino Acids. – 2010. – V.38. – P. 31-44.
38. Guilivi C. Mitochondria as generators and targets of nitric oxide // Mitochondrial Biology: New Perspectives: Novartis Foundation Symposium. – 2007. – V.287. – P. 92-100.
39. Hanania T., Johnson M. Regulation of neurotransmitter release by endogenous nitric oxide in striatal slices // European Journal of Pharmacology. – 1998. – V. 359. – P. 111-117.
40. Kolodziejcki P.J., Musial A., Koo J.S., Eissa N.T. Ubiquitination of inducible nitric oxide synthase is required for its degradation // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2002. – V.99, N19. – P. 12315-12320.
41. Nagle D.G., Zhou Yu-Dong. Natural Product-Derived Small Molecule Activators of Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) // Current Pharmaceutical Design. – 2006. – Vol.12, N21. – P. 2673-2688.
42. Omar S.A., Webb A.G. Nitrite reduction and cardiovascular protection // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. – 2014. – V.73. – P. 57-69.
43. Parihar M.S., Parihar A., Villamena F.A., Vaccaro P.S., Ghafourifar P. Inactivation of mitochondrial respiratory chain complex I leads mitochondrial nitric oxide synthase to become pro-oxidative // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2008. – V.367, N4. – P. 761-767.
44. Qingdong K., Costa M. Hypoxia-Inducible Factor -1 // Molecular pharmacology. – 2006. – Vol.70, N5. – P. 1469-1480.
45. Sequeira S.M., Malva J.O., Carvalho A.P., Carvalho C.M. Presynaptic N-methyl-D-aspartate receptor activation inhibits neurotransmitter release through nitric oxide formation in rat hippocampal nerve terminals // Molecular Brain Research. – 2001. – V.89. – P. 111-118.
46. Tang L., Wang H., Ziolo M.T. Targeting NOS as a therapeutic approach for heart failure // Pharmacology & Therapeutics. – 2014. – V.142, N.3. – P. 306-315.
47. Taylor C.T., Moncada S. Nitric oxide, cytochrome C oxidase, and the cellular response to hypoxia // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2010. – V.30, N.4. – P. 643-647.
48. Villanueva C., Giulivi C. Subcellular and cellular locations of nitric-oxide synthase isoforms as determinants of health and disease // Free Radical Biology and Medicine. – 2010. – V.49, N.3. – P. 307-316.
49. Zagorska A., Dulak J. HIF-1: knowns and unknowns of hypoxia sensing // Acta Biochimica Polonica. – 2004. – V.51, №3. – P. 563-585.

### Информация об авторах

*Пожилова Елена Васильевна* – ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

*Новиков Василий Егорович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.216.1-002+615.33

#### **ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ РИНОСИНУСИТОМ ПРИ ТЕРАПИИ 14- И 16-ЧЛЕННЫМИ МАКРОЛИДАМИ**

© **Гараютина О.И., Отвагин И.В., Рафальский В.В.**

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

**Резюме:** Целью данного исследования являлась оценка продукции цитокинов у пациентов с хроническим риносинуситом и ее изменение на фоне терапии макролидами. В исследование было включено 102 пациента с хроническим риносинуситом, которые в течение 21 дня получали Кларитромицин (группа 1) или Джозамицин (группа 2) 500 мг 2 раза в день. Концентрацию цитокинов определяли в промывных воды синуса, с помощью мультиплексного анализа («Bio-Plex», Bio-Rad, США). Использовалась панель Human Cytokine 17-Plex. Разница средних значений концентрации цитокинов IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, GM-CSF, MCP-1, TNF- $\alpha$  в группах 1 и 2 после окончания терапии была статистически недостоверна. Выявлены достоверные ( $p < 0,05$ ) различия для IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, G-CSF, g-IFN, MIP-1 $\beta$ . Таким образом, у пациентов с хроническим риносинуситом, получавших в течение 21 дня терапию Кларитромицином определяются достоверно более низкие уровни цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, G-CSF, g-IFN, MIP-1 $\beta$ , по сравнению с пациентами, получавшими терапию Джозамицином. Такое действие Кларитромицина можно объяснить ингибирующим влиянием на продукцию цитокинов моноцитами/макрофагами.

**Ключевые слова:** хронический риносинусит, макролиды, цитокины

#### **CYTOKINE PRODUCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS IN TREATMENT WITH 14- AND 16-MEMBERED MACROLIDES**

**Garayutina O.I., Otvagin I.V., Rafalsky V.V.**

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

**Summary:** The aim of this study was to evaluate cytokine production in patients with chronic rhinosinusitis and its change during therapy with macrolides. The study included 102 patients with chronic rhinosinusitis that had a 21 day course of Clarithromycin (Group 1) or Josamycin (Group 2) 500 mg 2 times a day. Concentration of cytokines was determined in the wash water sinus, using multiplex analysis ("Bio-Plex", Bio-Rad, USA). Used a panel of Human Cytokine 17-Plex. The difference between mean values of concentrations of cytokines IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, GM-CSF, MCP-1, TNF- $\alpha$  in groups 1 and 2 after the end of therapy was statistically significant. There were significant ( $p < 0.05$ ) differences for IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, G-CSF, g-INF, MIP-1 $\beta$ . Thus, in chronic rhinosinusitis patients treated for 21 days with Clarithromycin significantly lower levels of cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, G-CSF, g-IFN, MIP-1 $\beta$  were identified, compared with patients who received Josamycin. Such effects of Clarithromycin can be explained by an inhibitory effect of monocytes/macrophages on cytokine production.

**Key words:** chronic rhinosinusitis, macrolides, cytokine

## **Введение**

Хронический риносинусит (ХРС) – широко распространенное заболевание, характеризующееся воспалением слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП) длительностью более 12 нед. Основными диагностическими критериями ХРС являются: затруднение носового дыхания, выделения из носа, боль или давление в области проекции ОНП, головная боль, нарушение обоняния и ухудшение общего самочувствия [6].

Этиология и патогенез ХРС до сих пор остаются не до конца изученными. Считается, что определяющее значение в формировании хронического воспаления слизистой оболочки верхних дыхательных путей имеет состояние барьерной функции иммунной системы слизистых

дыхательных путей. Во многом, ключом для понимания процессов хронического воспаления являются данные по продукции цитокинов, особенно иммунокомпетентными клетками слизистых оболочек верхних дыхательных путей [6, 10].

Принимая во внимание, что при ХРС имеет место гиперпродукция отдельных провоспалительных цитокинов и хемокинов, является перспективным изучение возможности использования для терапии данного заболевания лекарственных средств обладающих как противовоспалительным и иммуномодулирующим, так и антибактериальным действием [8, 16].

С этой позиции, одним из наиболее перспективных подходов в терапии ХРС является использование 14- или 15-членных макролидов, которые помимо антибактериальной активности обладают способностью модифицировать иммунный ответ [7, 16]. В существующих единичных исследованиях изучающих эффективность макролидов при ХРС использовались достаточно длительные курсы терапии – 2-4 недели, в ряде случаев более длительные [3, 7]. До настоящего времени не опубликовано исследований сравнивающих эффективность разных макролидов, в этой связи особый интерес представляет сопоставление иммуномодулирующего действия и клинической эффективности макролидов разных групп.

Целью данного исследования, являлось определение продукции цитокинов и ее изменение на фоне терапии 14- и 16-членными макролидами.

## Методика

В исследовании было включено 102 пациента (55 женщин и 57 мужчин) в возрасте от 20 до 65 лет (средний возраст  $41,5 \pm 1,3$ ) с клиническим диагнозом хронический риносинусит, подтвержденным при риноскопии и рентгенографии или компьютерной томографии (КТ) околоносовых пазух. Критериями включения являлись наличие двух или более симптомов, одним из которых является затруднение носового дыхания (заложенность носа) или выделения из носа, присутствовавших в течение не менее 12 недель за предшествующий год; возраст старше 18 лет; снижение пневматизации одной или обеих ВЧП по данным рентгенографии или КТ, выполненных в течение последнего месяца; наличие возможности проведения пункции верхнечелюстного синуса; наличие письменного информированного согласия на участие в наблюдении.

Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом при Смоленском государственном медицинском университете.

Критериями исключения являлись отсутствие любого из критериев включения; наличие полипозногориносинусита; синуситы, развившиеся на фоне первичных и вторичных иммунодефицитных заболеваний (СПИД, X-сцепленная агаммаглобулинемия, ОВИД и др.), генетических нарушений мукоцилиарного транспорта (синдромы Картагенера, Янга), муковисцидоза; наличие орбитальных или внутричерепных осложнения риносинусита; нормальная пневматизация обеих ВЧП по данным рентгенографии или КТ; наличие инородного тела (пломбирочный материал, корни зубов) в максиллярном синусе; наличие оро-антрального свища; аллергические реакции или непереносимость макролидов, а также индивидуальная непереносимость местных анестетиков; клинические или рентгенологические признаки грибкового процесса в околоносовых пазухах. В наблюдение не включали пациенты, которые получали антибактериальные средства или иммуномодуляторы в течение последних 4 нед., пациентов с почечной или печеночной недостаточностью тяжелой степени, а также пациентов, которые не могли точно придерживаться требованиям протокола.

Пациенты, соответствующие всем критериям включения/исключения, были рандомизированы на 2 группы. Всего в наблюдение было включено 102 пациента, по 51 пациенту в группу. Пациенты группы 1 получали Кларитромицин (Клацид, Аббот) в дозировке 500 мг дважды в день. Пациенты группы 2 Джозамицин (Вильпрафен Солютаб, Астеллас Фарма) также в дозировке 500 мг дважды в день. Длительность антимикробной терапии в обеих группах составляла 21 день. Сопутствующая терапия была одинакова в обеих группах и заключалась в интраназальном применении мометазона фуароата в суточной дозе 400 мкг в течение 21 дня.

В ходе исследования пациенты посещали клинику 4 раза: визит 1 – первичный осмотр, визит 2 – через  $7 \pm 1$  дня после начала терапии, визит 3 – через  $21 \pm 2$  день после начала терапии и визит 4 – контрольный визит через  $35 \pm 2$  дня после начала терапии. Через 6 месяцев после окончания терапии проводился телефонный контакт с пациентом для сбора данных по отдаленной эффективности терапии. В ходе визитов проводился осмотр и опрос пациента, при необходимости назначались дополнительные лабораторные методы обследования. Забор материала для

определения содержания цитокинов проводился на 1 день (до начала антибактериальной терапии) и на 21 день после начала приема антибиотиков.

Непосредственно для забора материала проводилась пункция максиллярного синуса. Под местной анестезией 2 и 10% раствором лидокаина с адреналином нижнего и среднего носовых ходов при помощи иглы Куликовского отступя 1,0-1,5 см от переднего конца нижней носовой раковины производился прокол латеральной стенки полости носа. Затем гнойное отделяемое аспирировалось для микробиологического исследования, а в синус вводилось 5 мл стерильного физиологического раствора, который в дальнейшем также аспирировался и помещался в стерильную пробирку для замораживания. Схема наблюдения представлена на рис. 1.

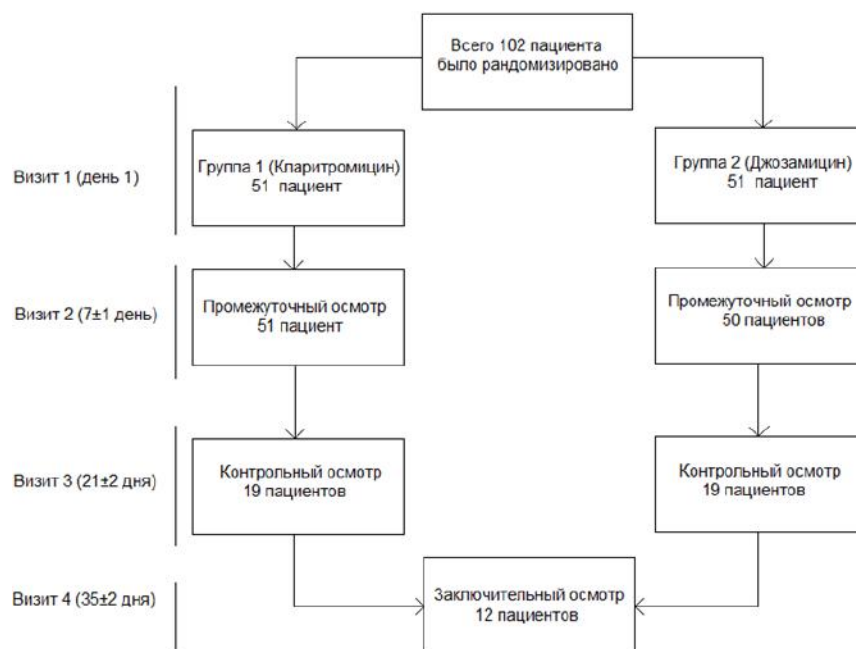


Рис 1. Схема наблюдения пациентов с хроническим риносинуситом, получавшим в течение 21 дня макролиды. Группа 1 получала Кларитромицин, а группа 2 – Джозамицин

Содержание цитокинов было определено 60 пациентам (30 женщин и 30 мужчин). Все полученные образцы были исследованы при помощи мультиплексного ИФА анализатора Bio-Plex 200 System с использованием набора Bio-Plex Pro Human Cytokine Grp I Panel 17-Plex (Bio-Rad, США). Использование мультиплексного анализа, позволило определить следующие цитокины: IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , MCP-1, MIP-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ . Измерения проводили в соответствии с инструкцией производителя. Перед проведением процедуры мультиплексного анализа биологические образцы размораживали, центрифугировали 10 мин. при 13.2 тыс. об./мин и 40С° и разводили в 4 раза. Для построения стандартной калибровочной кривой лиофилизированную смесь стандартов растворяли в 500 мкл разводящей жидкости и готовили серию из 8 разведений. Измерения проводили с низким и высоким разрешением. В качестве контролей использовали разводящую жидкость. Все измерения проводили в двух повторах. Результаты измерений были представлены с помощью программы Bio-Plex Manager 5.0.

При статистической обработке значения уровня цитокинов, выходящие за нижнюю границу чувствительности метода, принимались за 0 пг/мл. Если значение концентрации цитокина превышало верхнюю границу чувствительности, то его концентрацию принимали равной верхней границе. Вероятность нулевой гипотезы при сравнении средних арифметических для разных выборок проверялась с помощью теста двухвыборочного теста Стьюдента с разными дисперсиями с помощью пакета анализа данных MS Office 2013. Для сравнения изменения концентрации разных цитокинов рассчитывали относительное изменение концентрации (ОИК) по формуле  $([c]_1 - [c]_3) / [c]_3$ , где,  $[c]_1$  - средняя арифметическая концентрация цитокина на визите 1, а  $[c]_3$  - средняя

концентрация цитокина на визите 3. Изменения концентрации цитокинов оценивали как высокие при величине ОИК > 10, умеренные от 5 до 10 и низкие при ОИК < 5.

### Результаты исследования и их обсуждение

Полученные в ходе исследования данные об исходном уровне цитокинов и их изменениях после терапии макролидами представлены в таблице. Установлено, что происходит снижение уровня всех провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-17, G-CSF, GM-CSF,  $\gamma$ -IFN, TNF- $\alpha$ , MCP-1, MIP-1 $\beta$ ) при сравнении образцов, полученных на визите 1 и визите 3. Достоверное снижение уровней ИЛ-8, ИЛ-12 и G-CSF на визите 3 выявлено только в группе 1 (776,3 пг/мл и 28,1 пг/мл, 2,2 и 1,4 пг/мл, 307,1 и 12,5 пг/мл, соответственно), а GM-CSF только в группе 2 (321,9 пг/мл и 227,2). Сравнение концентраций ИЛ-17 на визитах 1 и 3 не выявило достоверных различий ни в группе 1, ни в группе 2.

Описанные изменения провоспалительных цитокинов были выражены в разной степени для разных цитокинов и в разных группах лечения. Высокое значение ОИК выявлено в группе 1 для ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, GM-CSF,  $\gamma$ -IFN, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ . Максимальная величина ОИК и соответственно, максимальное относительное снижение уровня по сравнению с исходным (визит 1) имело место для ИЛ-1 $\beta$  – ОИК равен 685,1. В группе 2 не выявлено подобного выраженного снижения уровня провоспалительных цитокинов, в то же время, умеренные значения ОИК определены для ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, TNF- $\alpha$  (8,8, 8,7, 6,5).

Таблица. Концентрация цитокинов в промывных водах синусов пациентов с хроническим риносинуситом до начала лечения макролидами после 21-дневного курса в группе 1 (Кларитромицин) и группе 2 (Джозамицин).

Цитокин	Концентрация, пг/мл			Относительное изменение концентраций (ОИК)	
	До лечения	После лечения		Группа 1	Группа 2
		Группа 1	Группа 2		
ИЛ-1 $\beta$	1166,3 $\pm$ 266,7	1,7 $\pm$ 1,4 <sup>#</sup>	118,7 $\pm$ 100,3 <sup>*§</sup>	685,1	8,8
ИЛ-2	4,4 $\pm$ 1,1	0,3 $\pm$ 2,1 <sup>#</sup>	0,9 $\pm$ 0,5 <sup>§</sup>	13,7	3,9
ИЛ-4	1,4 $\pm$ 0,2	0,3 $\pm$ 2,1	0,9 $\pm$ 0,5	3,7	0,6
ИЛ-5	0,7 $\pm$ 0,4	0,1 $\pm$ 0,0	0,4 $\pm$ 0,3	6,0	0,8
ИЛ-6	376,6 $\pm$ 309,6	33,4 $\pm$ 32,3 <sup>#</sup>	38,7 $\pm$ 36,4 <sup>§</sup>	10,3	8,7
ИЛ-7	376,6 $\pm$ 309,6	0,8 $\pm$ 0,3 <sup>#</sup>	1,7 $\pm$ 1,1 <sup>§</sup>	469,8	220,5
ИЛ-8	776,3 $\pm$ 166,4	28,1 $\pm$ 14,6 <sup>#</sup>	399,3 $\pm$ 175,0 <sup>*</sup>	26,6	0,9
ИЛ-10	5,9 $\pm$ 0,9	3,9 $\pm$ 0,3 <sup>#</sup>	4,5 $\pm$ 1,1	0,5	0,3
ИЛ-12	2,2 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,2 <sup>#</sup>	1,8 $\pm$ 0,5	0,6	0,2
ИЛ-13	0,3 $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 5,2	0,2 $\pm$ 0,1	2,0	0,5
ИЛ-17	10,9 $\pm$ 1,2	4,5 $\pm$ 0,8	4,3 $\pm$ 0,8	1,4	1,5
G-CSF	307,1 $\pm$ 141,1	12,5 $\pm$ 11,9 <sup>#</sup>	314,7 $\pm$ 313,6 <sup>*</sup>	23,6	0,0
GM-CSF	321,9 $\pm$ 15,8	254,5 $\pm$ 28,3	227,2 $\pm$ 37,5 <sup>§</sup>	0,3	0,4
$\gamma$ -IFN	60,6 $\pm$ 11,2	1,4 $\pm$ 0,7 <sup>#</sup>	22,7 $\pm$ 8,7 <sup>*§</sup>	42,3	1,7
MCP-1	46,7 $\pm$ 18,3	5,3 $\pm$ 2,2 <sup>#</sup>	7,8 $\pm$ 3,1 <sup>§</sup>	7,8	5,0
MIP-1 $\beta$	117,1 $\pm$ 38,3	9,6 $\pm$ 2,5 <sup>#</sup>	23,8 $\pm$ 13,9 <sup>*§</sup>	11,2	3,9
TNF- $\alpha$	14,9 $\pm$ 5,9	1,2 $\pm$ 0,1 <sup>#</sup>	2,0 $\pm$ 0,4 <sup>§</sup>	11,4	6,5

Примечание: Абсолютные данные представлены в виде M $\pm$ m, где M – среднее арифметическое, m – ошибка средней, \* – вероятность нулевой гипотезы p<0,05 при сравнении средних арифметических в группе 1 и группе 2; # – при сравнении средних арифметических до и после лечения в группе 1; § – при сравнении средних арифметических до и после лечения в группе 2

Особый интерес представляют различия в концентрациях провоспалительных цитокинов на визите 3 между группами 1 и 2 – эти данные позволяют оценить отличия в эффектах на

продукцию цитокинов для Кларитромицина и Джозамицина. Статистически значимые различия средних значений выявлены для ИЛ-1 $\beta$  (17 и 118,7 пг/мл), ИЛ-8 (28,1 и 399,3 пг/мл), G-CSF (12,5 и 314,7 пг/мл),  $\gamma$ -IFN (1,4 и 22,7 пг/мл) и MIP1b (9,6 и 23,9 пк/мл) (рис. 2).

Изучение уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13) выявило менее выраженные изменения при сравнении образцов, полученных на визите 1 и визите 3. Незначительное снижение концентрации ИЛ-10 на визите 3 было достоверным только для группы 1 – 5,9 пг/мл и 3,9 пг/мл. Сравнение концентраций ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 на визитах 1 и 3 не выявило достоверных различий ни в группе 1, ни в группе 2. Статистически значимых различий в концентрациях противовоспалительных цитокинов на визите 3 между группами 1 и 2 выявлено не было.

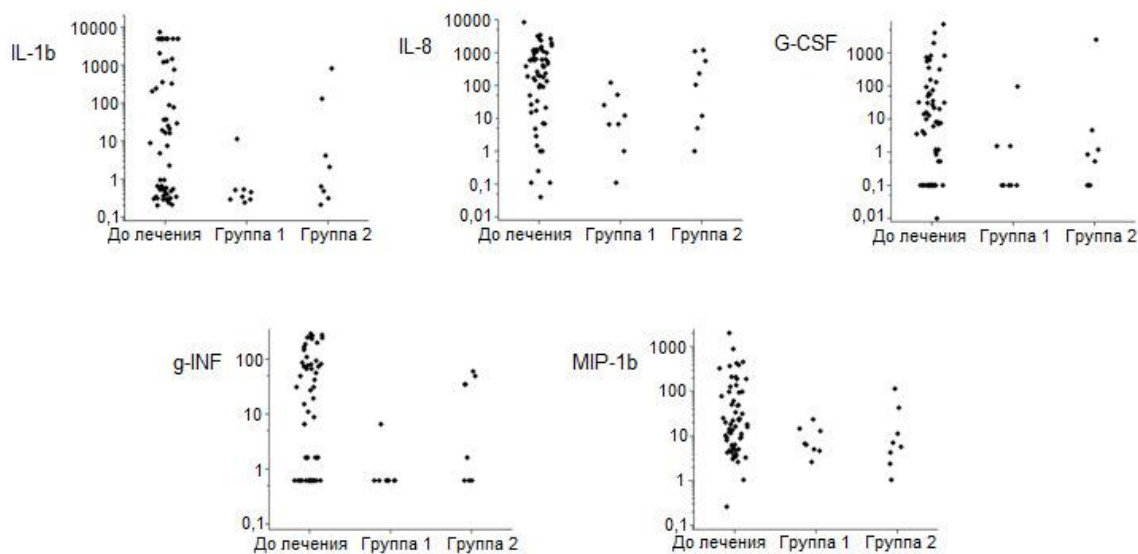


Рис. 2 Концентрация цитокинов (пг/мл) в промывных водах синусов пациентов с хроническим риносинуситом до начала лечения и после 21-дневного курса терапии макролидами в группе 1 (Кларитромицин) и группе 2 (Джозамицин)

В обеих исследуемых группах выявлено достоверное снижение концентрации ИЛ-7, его концентрация на визите 1 составила 376,6 пг/мл, а на визите 3 – 0,8 пг/мл и 38,7 пк/мл, в группах 1 и 2, соответственно.

Известно, что в основе патогенеза ХРС лежит длительная аттракция нейтрофилов и некоторых других иммунокомпетентных клеток в слизистую оболочку синусов, при этом особенностью реализации иммунного ответа является гиперпродукция провоспалительных цитокинов и медиаторов, способствующих хемотаксису [2, 3, 11, 14]. Полученные нами данные, хорошо вписываются в данную концепцию – до начала antimicrobial терапии в период обострения ХРС отмечено достоверное повышение уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, GM-CSF,  $\gamma$ -IFN, MCP-1, MIP1, TNF- $\alpha$  и ИЛ-8, который является мощным хемотрактантом для нейтрофилов.

В определенной мере, ограничением настоящего исследования явилось отсутствием данных, характеризующих концентрацию уровня цитокинов в синусе в норме, при отсутствии воспалительных заболеваний слизистых верхних дыхательных путей. Получение подобных данных ограничено этическими соображениями, прежде всего отсутствием показаний к вмешательству на интактном синусе. В связи с этим, мы имели возможность сравнивать только концентрации медиаторов до и после начала терапии, а также при терапии разными группами макролидов. Принимая в расчет тот факт, что Джозамицин практически не обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, можно расценивать динамику цитокинов в группе 2 как в у пациентов не получавших иммуномодулирующей терапии.

В ходе исследования было продемонстрировано достоверное различие по модулированию продукции цитокинов у пациентов с ХРС получавших терапию разными макролидами. Показано что применение 14-членных макролидов (Кларитромицин) сопровождается достоверно более



выраженным снижением уровня ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, G-CSF, MIP-1 $\beta$  по сравнению с применением 16-членных макролидов (Джозамицин). Подобные эффекты 14-членных макролидов при ХРС были описаны ранее, причем наиболее выраженные изменения отмечены на уровне иммунной системы слизистой [4, 5, 17]. В то же время, одновременное исследование локальной продукции основных про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ХРС и их изменения в результате разных групп макролидов нами было выполнено впервые.

В литературе можно найти разные объяснения найденным изменениям в локальной продукции цитокинов при ХРС и их изменениям при применении макролидов. Некоторые авторы предполагают, что макролиды могут действовать на уровне фибробластов слизистой респираторного тракта подавляя их пролиферацию и синтез медиаторов иммунной системы [12].

Предполагается также кларитромицин обладает противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью, реализующейся через ингибирование транскрипции генов, ответственных за продукцию многих цитокинов, хемокинов, ферментов и адгезинов, вовлеченных в хронический воспалительный процесс, то есть влияет на процесс цитокинового регулирования иммунного воспаления, которое играет решающую роль в развитии ХРС [13, 15].

Высокую клиническую эффективность макролидов, особенно при хронических заболеваниях респираторного тракта, некоторые авторы связывают также с их действием на функциональную активность макрофагов [7]. Выявленные нами изменения продукции цитокинов, характерных для макрофагов, как ИЛ-1 $\beta$ ,  $\gamma$ ИФН, MIP-1 $\beta$ , подтверждают данную гипотезу.

Многими авторами показана возможность подавления продукции иммунокомпетентными клетками ИЛ-8, в том числе и при ХРС [4, 8, 10]. Данный интерлейкин играет важную роль в регуляции хемотаксиса нейтрофилов в очаге инфекции. В исследованиях *in vivo* показано подавление процессов нейтрофильной инфильтрации в локусах воспаления в верхних и нижних дыхательных путях при использовании макролидов [1, 9]. Результаты нашего исследования позволили уточнить, что только 14-членные макролиды обладают выраженным влиянием на продукцию ИЛ-8.

## Вывод

У пациентов с ХРС, получавших в течение 21 дня терапию Кларитромицином определяются достоверно более низкие уровни цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, G-CSF,  $\gamma$ -IFN, MIP-1 $\beta$ , по сравнению с пациентами, получавшими терапию Джозамицином. Такое действие Кларитромицина можно объяснить ингибирующим влиянием на продукцию цитокинов моноцитами/макрофагами.

## Литература

1. Akdis C.A., Bachert C., Cingi C. et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2013. – V.131, N6. – P. 1479-1490.
2. Alt J.A., Smith T.L. Chronic rhinosinusitis and sleep: a contemporary review // *International Forum of Allergy & Rhinology*. – 2013. – V.3, N11. – P. 941-949.
3. Amsden G. Anti-inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2005. – V.55, N1. – P. 10-21.
4. Anderson R., Theron A., Feldman C. Membrane-stabilizing, anti-inflammatory interactions of macrolides with human neutrophils // *Journal of Inflammation*. – 1996. – V.20, N6. – P. 693-705.
5. Aoki, Y., Kao P.N. Erythromycin inhibits transcriptional activation of NF — kappa-b but not NFAT, through calcineurin – independent signaling in T-cells // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1999. – V.43. – P. 2678-2684.
6. Bachert C., Pawancar R., Zhang L. et al. ICON: chronic rhinosinusitis // *World Allergy Organization Journal*. – 2014. – V.7, N25. – P. 1-28.
7. Cervin A., Kalm O., Sandkull P. et al. One-year low-dose erythromycin treatment of persistent chronic sinusitis after sinus surgery: Clinical outcome and effects on mucociliary parameters and nasal nitric oxide // *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. – 2002. – V.126. – P. 481-489.
8. Cervin A., Wallwork B. Efficacy and safety of long-term antibiotics (macrolides) for the treatment of chronic rhinosinusitis // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2014. – V.14, N3. – P. 409-416.

9. Desaki M., Takizawa H., Ohtoshi T. et al. Erythromycin supresses nuclear factor kappa-B and activator protein-1 activation in human bronchial epithelial cells // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2000. – V. 267. – P. 124-128.
10. Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis // Allergology International. – 2015. – V.64, N2. – P. 121-130.
11. Min Y.G., Lee K.S. The role of cytokines in rhinosinusitis // Journal of Korean Medical Science. – 2000. – V.15, N3. – P. 255-259.
12. Perić A., Vojvodić D., Matković-Jožin S. Effect of long-term, low dose clarithromycin on T helper 2 cytokines, eosinophilic cationic protein and the regulated on activation, normal Tcell expressed and secreted' chemokine in the nasal secretions of patients with nasal polyposis // The Journal of Laryngology & Otology. – 2012. – V.126, N5. – P. 495-502.
13. Rhyoo C., Sanders S.P., Leopold D.A., et al. Sinus mucosal IL-8 gene expression in chronic rhinosinusitis // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 1999. – V.103. – P. 395-400.
14. Riechelmann H., Giotakis A., Kral F. Acute rhinosinusitis in adults – EPOS 2012 Part II // Laryngorhinootologie. – 2013. – V.92, N11. – P. 763-76.
15. Rudack C., Stoll W., Bachert C. Cytokines in Nasal Polyposis, Acute and Chronic Sinusitis // The American Journal of Rhinology & Allergy. – 1998. – V.12. – P.383-388.
16. Siddiqui J. Immunomodulatory effects of macrolides: implications for practicing clinicians // The American Journal of Medicine. – 2004. – V.8, N117. – P.26-29.
17. Suzuki H., Ikeda K. Mode of action long-term low dose macrolide therapy for chronic rhinosinusitis in the light of neutrophil recruitment // Current drug targets. Inflammation and allergy. – 2002. – V.1, N1. – P. 117-126.

#### **Информация об авторах**

*Гараятина Ольга Игоревна* – ассистент кафедры оториноларингологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: olga-skazatova@mail.ru

*Отвагин Игорь Викторович* – доктор медицинских наук, профессор, ректор ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: oiv@smolgm.ru

*Рафальский Владимир Витальевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским центром ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: v.rafalskiy@mail.ru

УДК 616.06+616.43

**КОМОРБИДНАЯ КАРДИАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ У СОТРУДНИКОВ ОРГАНОВ ВНУТРЕННИХ ДЕЛ: ОСОБЕННОСТИ СОСУДИСТЫХ ПОРАЖЕНИЙ И НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА  
© Щербакова О.Н., Караваяев Н.С., Пыко А.А., Соломатина Д.Ю.**

*Госпиталь ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Рязанской области», Россия, 390011, Рязань, ул. Ломоносова, 44*

**Резюме:** При исследовании 120 пациентов с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца находящихся на лечении в ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Рязанской области», была изучена распространенность мультифокального атеросклероза и особенности атеросклеротического поражения. Также было проведено обследование пациентов с гипертонической болезнью I-II стадии с оценкой состояния углеводного обмена для ранней диагностики сахарного диабета II типа и выявления эндотелиальной дисфункции артерий. В группе больных с ИБС и гипертонической болезнью с сопутствующим сахарным диабетом II типа атеросклеротический процесс имел многосегментарный и диффузный характер, стенозирование брахиоцефальных артерий более 50% встречалось достоверно чаще, чем в группе без сахарного диабета II типа. В группе с гипертонической болезнью и впервые выявленным сахарным диабетом II типа у большинства пациентов была выявлена эндотелиальная дисфункция и утолщение комплекса интима-медиа.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, сахарный диабет II типа, мультифокальный атеросклероз, эндотелиальная дисфункция

**ATHEROSCLEROTIC VASCULAR CHANGES IN THE POLICE STAFF WITH COMORBID CARDIAC DISEASE**

**Shcherbakova O.N., Karavaev N.S., Pyko A.A., Solomatina D.Yu.**

*Health Service Ministry of Interior of Russia in the Ryazan region, Russia, 390011, Ryazan, Lomonosov St., 44*

**Summary:** The study involved 120 patients with hypertension and ischemic heart disease". The patients represented a police staff. We studied prevalence of multifocal atherosclerosis and features of atherosclerotic lesions. A survey was also conducted in patients with essential hypertension Stage I-II. Carbohydrate metabolism was assessed for early detection of diabetes mellitus type II and detection of endothelial dysfunction of the arteries. In the group of patients with coronary artery disease and hypertension with diabetes mellitus type II atherosclerotic process had multi-segmentand diffuse nature, stenosis of the brachiocephalic arteries was 50% more common than in the group without diabetes mellitus type II. In hypertension and diabetes mellitus type II endothelial dysfunction and thickening of the intima media thickness were identified in the majority of patients.

**Key words:** hypertension, diabetes type II diabetes mellitus, multifocal atherosclerosis, endothelial dysfunction

## **Введение**

Атеросклеротическое поражение артерий является самой актуальной и приоритетной проблемой современного здравоохранения в связи с его высокой медико-социальной значимостью [7, 9]. Именно заболевания сердечно-сосудистой системы, развивающиеся на фоне атеросклеротического поражения сосудов различных бассейнов, в течение многих лет остаются основной причиной смертности населения большинства экономически развитых стран мира [9]. В России показатели заболеваемости и смертности от различных проявлений атеросклероза так же являются одними из самых высоких [6]. Так, сердечно-сосудистые заболевания являются причиной 43,3% инвалидности и 9% временной утраты трудоспособности, на их долю приходится более половины всех случаев смерти – 56,5%, в том числе от ИБС – 26,1% [1, 3].

Статистические данные последних лет подтверждают значительную распространенность атеросклероза при сахарном диабете. Более 50% больных сахарным диабетом типа II умирают от различных осложнений атеросклероза. При сахарном диабете различные осложнения атеросклероза являются причиной смерти в 27% случаев при длительности диабета до 35 лет и в 67% случаев – 40 лет и более. Почти 40% больных сахарным диабетом II типа погибают вследствие ИБС, а 10% – в результате инсульта и других нарушений церебрального

кровообращения, обусловленных атеросклерозом [1, 3]. В связи с этим, оценка особенностей развития атеросклероза у больных с коморбидной кардиальной патологией (ИБС, гипертоническая болезнь, СД II типа) является весьма актуальной. Наша работа направлена на доклиническую диагностику атеросклероза у больных с сердечно-сосудистой патологией, особенно при гипертонической болезни и сахарном диабете, где наличие атеросклероза лишь подразумевается. На данный момент, подобные работы и исследования по данной теме единичны.

Целью исследования явилось оценка эффективности современных методов выявления сахарного диабета II типа и эндотелиальной дисфункции у сотрудников МВД страдающих гипертонической болезнью, улучшение их ранней диагностики и оптимизация лечения, а также, анализ распространенности мультифокального атеросклероза (МФА) у больных с коморбидной кардиальной патологией в сочетании с сахарным диабетом II типа и без его наличия.

## Методика

За период 2011-2014 гг. на базе госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Рязанской области» было проведено скрининговое обследование 2-х групп больных. В каждой обследуемой группе было по 30 пациентов, страдающих гипертонической болезнью III ст. и ИБС I-II ФК. Во II группе сердечно-сосудистая патология (гипертоническая болезнь + ИБС) сочеталась с наличием сахарного диабета II типа. Все больные в группах были сопоставимы по возрасту и полу. Параллельно было отобрано 60 пациентов мужского пола, с гипертонической болезнью (ГБ) I-II стадии для раннего выявления нарушений углеводного обмена. Критерием исключения было наличие ишемической болезни сердца в анамнезе. У всех пациентов методом скрининга оценивалось состояние углеводного обмена по гликотриаде: глюкоза плазмы натощак с помощью ферментативного анализа на аппарате ClimaMC-15, гликозилированный гемоглобин методом боратного аффинного анализа на приборе NicoCard, тест толерантности к глюкозе проводился с использованием 40% глюкозы. Также, проводилось биохимическое исследование крови с оценкой липидного профиля крови. Путём скрининга проводилась эхокардиография (ЭхоКГ), дуплексное сканирование дуги аорты, брахиоцефального и периферического артериальных бассейнов на УЗ сканере экспертного класса LOGIC8. Для выявления признаков мультифокального атеросклероза (МФА) проведена скрининговая ультразвуковая оценка (цветовое дуплексное сканирование) экстракраниальных артерий и артерий нижних конечностей. Толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) измеряли по стандартной методике: в общей сонной артерии на 1,0-1,5 см проксимальнее бифуркации по задней ее стенке в области максимального утолщения [9]. Наличие атеросклероза магистральных артерий нижних конечностей оценивали путем исследования кровотока в общей бедренной, подколенной и большеберцовых артериях. Основным ультразвуковым признаком, свидетельствующим о наличии атеросклеротического поражения некоронарных магистральных артерий, считали ТИМ более 1,0 мм [9].

Для оценки степени выраженности некоронарного атеросклероза, по данным УЗИ, мы учитывали классификации, принятые в национальных рекомендациях по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий от 2013 г., больные были разделены на 3 группы [2]: 1-я – с увеличением ТИМ более 1,0 мм или со стенозами до 30%; 2-я – с умеренными стенозами (от 30% до 50%); 3-я – с выраженными стенозами (более 50%).

Также оценивалась структура бляшки по одной из ряда классификаций принятой в национальных рекомендациях по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий от 2013 г., в которых выделяют до 5 типов атеросклеротических бляшек, на основе их эхогенности и однородности [8, 11]: I тип – однородная эхонегативная («мягкая» гомогенная бляшка); II тип – преимущественно эхонегативная с содержанием гипохогенных зон более 50% (гетерогенная гипохогенная бляшка); III тип – преимущественно эхопозитивная с содержанием гиперэхогенных зон более 50% (гетерогенная гиперэхогенная бляшка); IV тип – однородная эхопозитивная («плотная» гомогенная бляшка); V тип – неклассифицируемая вследствие выраженного кальциноза, формирующего акустическую тень.

Для оценки эндотелиальной функции в соответствии с международными руководствами использовалась проба с реактивной гиперемией. О сохраненной функции эндотелия свидетельствовал прирост диаметра плечевой артерии после окклюзии, равный или превышающий 10% при проведении ультразвукового исследования.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных пакетов программ Statistica 7.0, применялись методы описательной статистики, корреляции между переменными. Сравнение количественных переменных независимых групп проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни и Стьюдента. Анализ различий качественных переменных в независимых группах

проводили с использованием двухстороннего критерия Фишера. За уровень достоверности статистических показателей было принято значение  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

По результатам исследования были получены следующие данные (рис. 1).

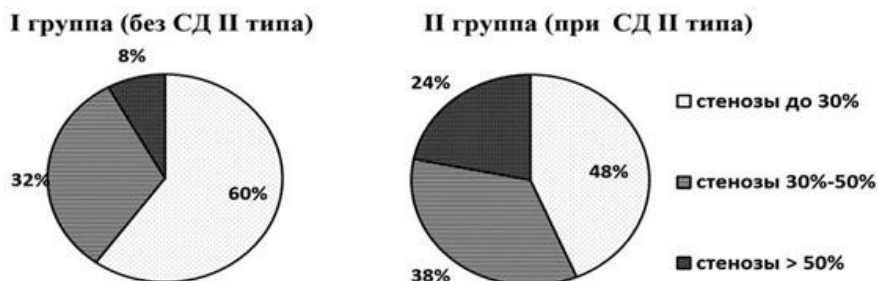


Рис. 1. Степень поражения дуги аорты и сосудов нижних конечностей в зависимости от наличия сахарного диабета II типа

В I группе (без сопутствующего сахарного диабета II типа) отмечали увеличение ТИМ или стенозы сонных артерий и артерий нижних конечностей менее 30% были выявлены у 60% больных, стенозы от 30 до 50% – у 32% пациентов, стенозы более 50% – у 8% больных.

Во II группе обследуемых больных (с СД II типа) наблюдали увеличение ТИМ или стенозы некоронарных артерий менее 30% выявлены у 48% больных, стенозы от 30% до 50% – у 28% обследуемых, стенозы более 50% – у 24% больных. В 90% случаев выявление МФА приходилось на брахиоцефальный артериальный бассейн. Также была изучена локализация атеросклеротического процесса (табл. 1).

Таблица 1. Локализация атеросклеротического процесса в группах в зависимости от наличия сопутствующего сахарного диабета II типа

I группа (без СД II типа)		II группа (с сопутствующим СД II типа)	
ОСА	50%	ОСА	45%
ОСА+ВСА	36%	ОСА+ВСА	24%
ОСА+НСА	8%	ОСА+НСА	9%
ОСА+НСА+ВСА	4%	ОСА+НСА+ВСА	16%
Н/К	2%	Н/К	6%

Примечание: ОСА – общая сонная артерия, НСА – наружная сонная артерия, ВСА – внутренняя сонная артерия, Н/К – артерии нижних конечностей

Результаты исследования АГАТНА также продемонстрировали целесообразность проведения активных диагностических мероприятий по поиску поражения коронарных, сонных артерий и артерий нижних конечностей (АНК) при наличии клинических проявлений атеросклероза любой локализации [3]. В нашем исследовании в 90% случаев выявления МФА приходилось на брахиоцефальный артериальный бассейн. Так, по данным литературы, пятилетняя выживаемость у больных с коронарным атеросклерозом составляет около 70%, при изолированном стенозирующем поражении сонных артерий – около 80%, при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей – более 85%. В то же время, при сочетанном поражении нескольких сосудистых регионов этот показатель не превышает 50% [5].

Было отмечено преимущество поражения на общей сонной артерии (ОСА) в обеих исследуемых группах, причем как в области бифуркации ОСА, так и на всем ее протяжении. Поражение 2-х и более сосудистых бассейнов было выявлено в 1-й группе – у 48% больных и во 2-й группе – у 49% больных. У большинства больных имеющих сахарный диабет II типа было выявлено сочетанное поражение сосудов, затрагивающих 2-3 бассейна, с более выраженными стеногическими процессами. Атеросклеротические изменения сосудов у больных с сахарным диабетом отличались от таковых у больных, не имеющих диабета (рис. 2)

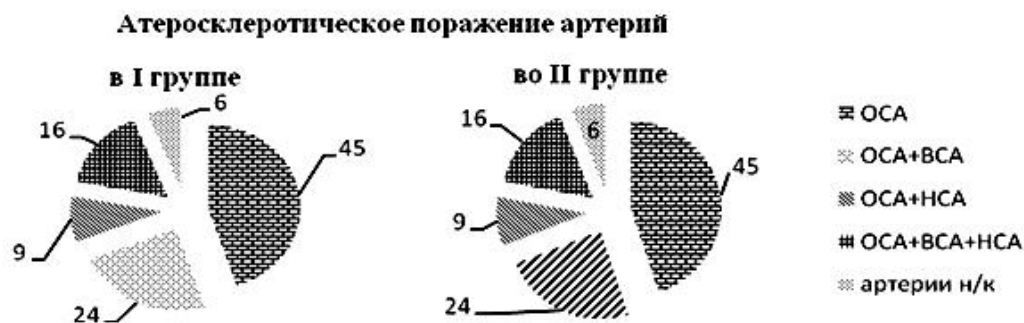


Рис. 2. Распространенность атеросклеротического процесса по локализации.

Примечание: OCA – общая сонная артерия, HCA – наружная сонная артерия, BSCA внутренняя сонная артерия, Н/К – артерии нижних конечностей

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете, которые являются следствием макроангиопатии, по сравнению с лицами того же возраста и пола, но без сахарного диабета в 4-6 раз выше действительно, атеросклероз при СД II типа чаще имеет мультифокальное распространение и наряду с коронарными артериями (КА) поражает некардиальные артериальные бассейны [10, 11].

При оценке структуры атеросклеротической бляшки на основе их экзогенности и однородности были получены следующие данные (табл. 2).

Таблица 2. Распределение атеросклеротических бляшек по типам в исследуемых группах больных

Тип бляшки	I группа (без СД II типа)	II группа (с сопутствующим СД II типа)
I тип	7%	4%
II тип	28%	9%
III тип	27%	47%
IV тип	20%	30%
V тип	3%	10%

По результатам УЗДГ артерий дуги аорты в группе с сопутствующим сахарным диабетом II типа преобладание было в группах III-IV типа бляшек. Это свидетельствовало о том, что у больных с ИБС и ГБ с сопутствующим сахарным диабетом II типа было выявлено наличие большего числа гиперэхогенных зон, кальцинированных включений в структуре атеросклеротических бляшек, по сравнению с группой больных без сахарного диабета.

При корреляционном анализе, была выявлена прямая корреляционная зависимость средней степени между: ТИМ и стенозирования артерий дуги аорты с показателями липидного спектра, уровня глюкозы крови натощак, и возраста (табл. 3).

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа

	ХС	ЛПНП	б-ЛП	ТГ	ЛПВП	Коэффициент атерогенности	Возраст	Глюкоза
Наличие стеноза	-0,142	-0,128	-0,061	0,153	-0,061	-0,033	0,275	0,429
Увеличение ТИМ	0,084	0,162	0,153	-0,167	0,153	-0,05	0,322	0,127

Примечание: ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, б-ЛП – В-липопротеины, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТИМ – толщина комплекса интима-медиа

На выраженность стенозирующего процесса оказывал влияние повышенный уровень глюкозы плазмы натощак ( $p < 005$ ), выявлена положительная корреляционная связь между возрастом и развитием атеросклеротического процесса (увеличением ТИМ и наличием стеноза).

Далее, мы проанализировали результаты скринингового обследования пациентов только с гипертонической болезнью I-II ст. Нами была выявлена высокая распространенность нарушений углеводного обмена (в 31%), и из них впервые диагностированный сахарный диабет II типа был у 16%. Это подтверждает необходимость ранней диагностики нарушений углеводного обмена, в том числе сахарного диабета II типа. По данным литературы, более чем половина больных СД остаются недиагностированными, либо имеют те или иные состояния, предшествующие СД II типа, которые зачастую выявляются случайным образом (гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе, эугликемическая резистентность к инсулину) [1].

Для оценки изменения сосудистой стенки больные с гипертонической болезнью I-II стадии были разделены на 2 группы: с впервые выявленным сахарным диабетом II типа и без нарушений углеводного обмена. Группы были сопоставимы по возрасту и полу (рис. 3).

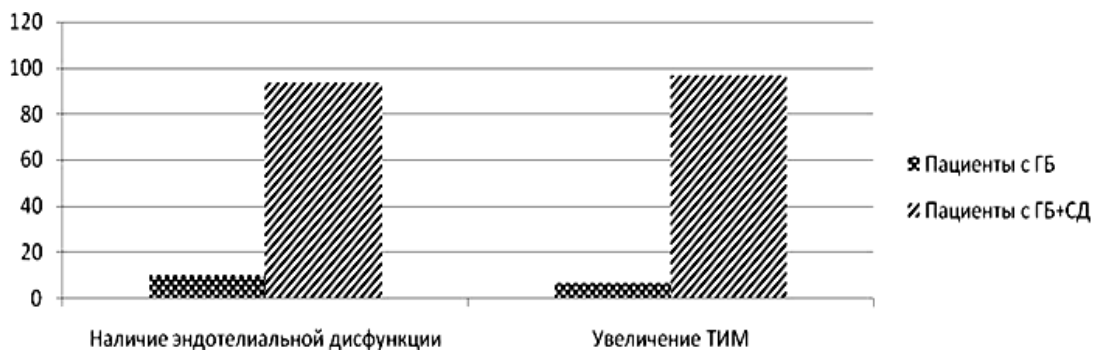


Рис. 3. Распространенность эндотелиальной дисфункции и утолщение ТИМ в исследуемых группах.

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь, СД – сахарный диабет, ТИМ – толщина комплекса интима-медиа

Были получены следующие результаты. В частности, эндотелиальная дисфункция встречалась у пациентов с ГБ в 10% случаев, а в сочетании с сахарным диабетом II типа в 93,4% случаев. Также, было отмечено, что увеличение толщины интима-медиа (ТИМ) наблюдалось у 6,7% в группе с ГБ, а в группе больных ГБ и сопутствующим СД до 96,7%. Таким образом, изучение дисфункции эндотелия, состояния сосудистой стенки артерий у больных с гипертонической болезнью, особенно в сочетании с сахарным диабетом II типа является важной клинической задачей с точки зрения возможностей профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

## Выводы

1. В группе больных с ИБС, гипертонической болезнью с сопутствующим сахарным диабетом стенозирование брахиоцефальных артерий более 50% встречалось достоверно чаще, чем в группе с ИБС и гипертонической болезнью.
2. В группе больных ИБС, гипертонической болезнью с сопутствующим сахарным диабетом атеросклеротический процесс имел многосегментарный и диффузный характер по сравнению с группой больных с ИБС и гипертонической болезнью.
3. У больных II группы с сопутствующим сахарным диабетом II типа выявляется кальцификация атеросклеротических бляшек достоверно чаще, чем у лиц того же возраста, но без диабета, что свидетельствует о более раннем прогрессировании атеросклеротического процесса.
4. Эндотелиальная дисфункция была выявлена в преобладающем большинстве (93,4%) у больных с гипертонической болезнью и сопутствующим сахарным диабетом II типа.
5. У больных с гипертонической болезнью I-II стадии была выявлена высокая частота нарушений углеводного обмена (в 31% случаев), в том числе впервые выявленный сахарный диабет II типа отмечали у 16% обследуемых.

## Литература

1. Александров А.А. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: поиски решения // Сахарный диабет – 2010. – №3. – С.34-38.
2. Барабаш Л.С. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST // Ишемическая болезнь сердца. – 2010. – №5. – С. 31-36.
3. Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротических поражений артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции // Фарматека. – 2014. – №6. – С. 13-23.
4. Драпкина О.М. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска // Артериальная гипертензия. – 2010. – №2. – С. 156-163.
5. Кособяни Е.Н. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии цереброваскулярного поражения у пациентов с сахарным диабетом // Сахарный диабет. – 2012. – №1. – С. 42-48.
6. Кузнецов И.В. Диагностика атеросклеротического поражения сонных артерий в практике кардиолога // Диабет и сердце. – 2011. – №6. – С. 72-78.
7. Кушнаренко Н.Н., Говорин А.В. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции и синдрома инсулинорезистентности у больных подагрой с артериальной гипертензией // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013 – №5. – С. 482-487.
8. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. – М.: Реальное время, 2007. – С. 312-371.
9. Лутай М.И. Мультифокальный атеросклероз: польза статинов // Диабет и сердце. – 2011. – №6 – С. 40-44.
10. Терегулов Ю.Э. Роль жесткости артериальной системы и показателей гемодинамики в оценке эндотелиальной функции // Вестник современной клинической медицины. – 2014 – Т 7, №1 – С. 17-21.
11. Шишкин А.Н., Линдина М.Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т.14, №4. – С. 315-319.

## Информация об авторах

*Щербакова Ольга Николаевна* – капитан внутренней службы, врач-терапевт I категории госпиталя ФКУЗ «МСЧ МВД России по Рязанской области». E-mail: shcherbakova.olga@bk.ru

*Караваев Николай Серафимович* – кандидат медицинских наук, Заслуженный врач РФ, начальник ФКУЗ «МСЧ МВД России по Рязанской области». E-mail: shcherbakova.olga@bk.ru

*Пыко Андрей Александрович* – кандидат медицинских наук, капитан внутренней службы, начальник госпиталя ФКУЗ «МСЧ МВД России по Рязанской области». E-mail: pyko\_andrei@mail.ru

*Соломатина Дарья Юрьевна* – врач-терапевт госпиталя ФКУЗ «МСЧ МВД России по Рязанской области». E-mail: darya.solomatina.89@mail.ru



УДК 618.56-005.1+618.14-065.85

## ГИПОТОНИЧЕСКОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ ВО ВРЕМЯ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ

© Евсеева М.П., Иванян А.Н., Густоварова Т.А., Киракосян Л.С., Афонченкова М.А., Крюковский С.Б.

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

*Резюме:* Изучена эффективность и безопасность перевязки маточных сосудов на трех уровнях в комплексе мероприятий по остановке интраоперационного гипотонического кровотечения. Проведен анализ 65 историй родов пациенток, которые были оперативно родоразрешены путем кесарева сечения с 2014 по 2015 г. У 30 родильниц было гипотоническое кровотечение, которым была выполнена перевязка маточных сосудов на трех уровнях. Проанализированы доплерометрические показатели кровотока маточных артерий в послеродовом периоде. У 29 (96%) родильниц удалось избежать удаления матки, осуществив органосохраняющую операцию. Использование перевязки маточных сосудов на трех уровнях привело к снижению частоты гистерэктомий, что позволяет считать данный метод эффективным и безопасным органосохраняющим способом остановки послеродового гипотонического кровотечения во время кесарева сечения.

*Ключевые слова:* гипотоническое кровотечение, перевязка маточных сосудов на трех уровнях, кесарево сечение, гистерэктомия

## ATONIC UTERINE HAEMORRHAGE IN CESAREAN DELIVERY: EFFICIENCY AND SAFETY OF CONSERVATIVE MANAGEMENT

Evseeva M.P., Ivanyan A.N., Gustovarova T.A., Kirakosyan L.S., Afonchenkova M.A., Krukovskiy S.B.

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

*Summary:* The purpose of the study performed was to clear up efficiency and safety of uterine artery ligation at three levels in combination with procedures to stop intraoperative and atonic uterine haemorrhages. We examined 65 patients, who had cesarean sections in 2014 - 2015. 29 (96%) females had atonic uterine haemorrhage managed by uterine artery ligation at three levels. Doppler study parameters of uterine artery blood flow were analyzed in postpartum period. In 29 (96%) patients, hysterectomy could be avoided by organ-saving surgery. Uterine artery ligation at three levels led to a decrease in the frequency of hysterectomy, which makes this method of effective and safe way to arrest atonic uterine haemorrhage in cesarean section.

*Key words:* atonic uterine haemorrhage, uterine artery ligation on three levels, cesarean delivery, hysterectomy

## Введение

В связи с развитием перинатальной направленности и увеличением пациенток с экстрагенитальными заболеваниями и возрастных первородящих в акушерстве за последние 10 лет отмечен рост количества операций кесарево сечение. Показатель оперативной активности составляет 23,5% по России, при этом отмечается его ежегодный рост. По данным литературы, кровопотеря более 1000 мл при кесаревом сечении встречалась в 14 раз чаще, чем при родах через естественные родовые пути [1, 8, 13]. Поэтому не подлежит сомнению, что проблема акушерских кровотечений требует разработки и совершенствования методов их лечения.

Послеродовое кровотечение – кровотечение более 500 мл после родов через естественные родовые пути и более 1000 мл при операции кесарево сечение; любой объем кровопотери, приводящий к гемодинамической нестабильности [3].

К развитию послеродового кровотечения приводит нарушение одного из базовых этиологических процессов – тонус, ткань, травма, тромбин (правило 4 «Т») [3, 11]. В 70-80% случаев причиной послеродового кровотечения является гипотония матки [2].

В настоящее время в борьбе с гипотоническим кровотечением принято придерживаться строгой последовательности и этапности проводимых мероприятий. На первом этапе применяют: ручное обследование полости матки, введение утеротонических средств, баллонную тампонаду матки и коррекцию нарушений параметров гемостаза. В случае если предшествующие меры оказались не

эффективными, переходят к хирургическому этапу лечения. К нему относятся консервативные (компрессионные швы, перевязка маточных сосудов или внутренних подвздошных артерий, эмболизацию маточных сосудов) и радикальные (гистерэктомия) способы остановки кровотечения [3, 11]. В литературе приводятся сведения об увеличении кровопотери вдвое по сравнению с исходной при гистерэктомии в условиях геморрагического шока [14]. Поэтому последние годы при гипотонических кровотечениях в раннем послеродовом периоде придается большое значение органосохраняющим операциям. В каждом случае тактика ведения определяется клинической ситуацией, профессиональным уровнем врача и технической оснащенностью учреждения. В роддоме ОГБУЗ КБ №1 г. Смоленска применяется усовершенствованный нами способ остановки послеродового кровотечения – перевязка маточных сосудов на трех уровнях.

Целью работы явился анализ эффективности и безопасности перевязки маточных сосудов на трех уровнях в комплексе лечения гипотонического кровотечения во время кесарева сечения.

## Методика

Нами проведено обследование 65 пациенток, родоразрешенных путем операции кесарева сечения в роддоме КБ №1 г. Смоленска с 2014 по 2015 г., которые были разделены на 2 группы: основную группу составили 30 родильниц с гипотоническим кровотечением, у которых в комплексе мероприятий по остановке кровотечения во время кесарева сечения была выполнена перевязка маточных сосудов на трех уровнях и контрольную группу – 35 пациенток, у которых оперативные роды не осложнились кровотечением. Оперативная активность в нашем стационаре в 2014 г. составила 30% и в 2015 г. – 28,6% соответственно. Частота гипотонических кровотечений во время кесарева сечения в роддоме ОГБУЗ «КБ №1» за 2 года – 1,93%.

Перевязка маточных сосудов на трех уровнях осуществлялась по описанному нами способу лечения и профилактики акушерских кровотечений в патенте №2565841 [5] (рис. 1).

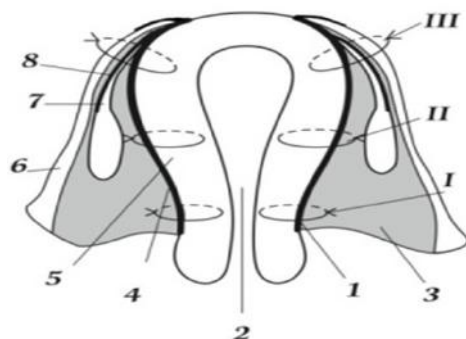


Рис. 1. Схема перевязки маточных сосудов на трех уровнях. 1 – внутренний зев матки, 2 – полость матки, 3 – широкая связка матки, 4 – восходящая ветвь маточной артерии, 5 – средняя треть тела матки, 6 – маточная труба, 7 – собственная связка яичника, 8 – яичниковая ветвь маточной артерии

На первом уровне ткань миометрия прокалывают у самого ребра на уровне внутреннего зева матки с таким расчетом, чтобы часть мышечной ткани матки попала в лигатуру, не проникая в полость; обратным движением этой же иглой прокалывают в бессосудистой зоне широкую связку матки, отступив от матки на 2 см, чтобы восходящая ветвь маточной артерии и вены попали в петлю лигатуры. Для дополнительного прижатия артерии и вены ввиду того, что на первом уровне не всегда удается захватить восходящую ветвь маточной артерии и вены, учитывая индивидуальные особенности ее разветвления накладывают компрессионную лигатуру в средней трети тела матки (второй уровень) аналогично. Затем ткань миометрия прокалывают в области угла матки на уровне отхождения маточной трубы и собственной связки яичника (третий уровень), чтобы захватить яичниковую ветвь маточной артерии и вены, и завязывают лигатуру. Такую же процедуру осуществляют с другой стороны, используя нити из рассасывающегося материала короткого срока рассасывания (полигликолидная нить, кетгут). Параллельно проводят подведение утеротоников и инфузионно-трансфузионную терапию. Быстро наступающая вследствие перевязки основных сосудов ишемия матки приводит к ее резко выраженному сокращению. Наблюдение за состоянием матки при лечении послеродового кровотечения осуществляют в течение 30 минут, при отсутствии кровотечения проводят ушивание передней брюшной полости.

Учитывая, что перевязка маточных сосудов на трех уровнях значительно влияет на внутриматочный кровоток, мы проводили у всех обследованных на 3-5-7 сут. трансабдоминальное ультразвуковое исследование органов малого таза с доплерометрией маточных артерий с обеих сторон на уровне перешейка матки с использованием ультразвукового аппарата «Voluson E8» (США). Для оценки кровотока определялись индексы сосудистого сопротивления в маточных сосудах: индекс резистентности (ИР), пульсационный индекс (ПИ), систоло-диастолическое отношение (СДО).

Полученные данные были обработаны с помощью стандартных статистических методов. Для проверки гипотезы о соответствии выборочных данных нормальности распределения вариационных рядов использовался критерий Пирсона. В случае нормального распределения применялся t-критерий Стьюдента. Если закон нормального распределения не выполнялся, то для сравнения средних двух выборок применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни с заданным уровнем достоверности 0,95. Описание качественных признаков представлены в виде абсолютных и относительных значений (%) от общего числа случаев. Для количественных признаков, измеряемых по интервальной шкале, вычислялось среднее значение  $\pm$  ошибка среднего значения. Использовался следующий уровень значимости различий: ( $p < 0,05$ ) [9].

### Результаты исследования и их обсуждение

Все 65 пациенток, включенные в исследование, были в активном репродуктивном возрасте от 18 до 35 лет. Первые роды были у половины женщин контрольной группы (16 (53,4%)) и у 12 (34,3%) в основной соответственно, а повторные роды – у 20 (66%) пациенток основной группы и у 17 (48,6%) контрольной ( $p < 0,05$ ). Нами отмечены следующие факторы риска послеродовой гипотонии матки: аборт в анамнезе – у 15 (50%), рождение крупного плода – у 5 (16%), роды двойней – у 3 (10%), гипотоническое кровотечение в предыдущих родах – у 2 (6,7%), что не противоречит данным отечественной и зарубежной литературы [7, 11, 16].

Родоразрешение при доношенном сроке беременности было проведено у 24 (80%) основной группе и у 33 (94,3%) – в контрольной, в сроке 34-36 недель – у 6 (20%) и 2 (5,7%) соответственно ( $p < 0,05$ ). В плановом порядке родоразрешены 11 пациенток (36,7%) основной группы и 27 (77,1%) контрольной, в экстренном – 19 (63,3%) и 8 (22,9%) соответственно ( $p < 0,05$ ). Согласно данным Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, экстренная операция кесарева сечения увеличивает риск развития послеродового кровотечения в 4 раза, а плановая – в 2 раза [10]. В структуре показаний к оперативным родам в основной группе статистически значимо преобладали: преждевременная отслойка плаценты – у 5 (16,7%), аномалии родовой деятельности – у 8 (26,7%), рубец на матке – у 5 (16,7%), многоплодная беременность – у 3 (10%).

При проведении кесарева сечения у 30 пациенток основной группы после отделения последа отмечалось нарушение сократительной способности матки и развитие гипотонического кровотечения. Для его остановки проводилось введение утеротоников, инфузионная терапия. Но должного эффекта не было получено, что послужило показанием для перевязки сосудов на трех уровнях.

Общий объем кровопотери в среднем составил  $1300 \pm 270$  мл. У 29 родильниц гипотоническое кровотечение во время кесарева сечения удалось остановить, не прибегая к органосохраняющей операции (гистерэктомии). Следовательно, в 96,7% случаев предложенная нами методика оказалась эффективной. Одной пациентке была выполнена экстирпация матки, вследствие присоединившейся коагулопатии.

У пациенток основной группы послеродовый период протекал на фоне анемии I степени у 12 (40%) родильниц и II степени – у 18 (60%) соответственно. Было обнаружено достоверное снижение уровня гемоглобина в общем анализе крови, составляя в среднем –  $77,8 \pm 1,4$  г/л, по сравнению с контрольной группой ( $124,8 \pm 3,6$  г/л) ( $p < 0,05$ ).

При ультразвуковом исследовании в основной группе инволюция матки соответствовала суткам послеоперационного периода (табл. 1). Полость матки визуализировалась у всех родильниц как четкое контурированное шелевидное эконегативное образование, средние размеры которого составляли  $0,8 \pm 0,3$  см в основной группе и  $0,68 \pm 0,12$  см в контрольной на 7 сутки.

При проведении доплерометрического исследования в послеродовом периоде были выявлены следующие гемодинамические изменения, которые представлены в табл. 2. У 29 пациенток основной группы, у которых перевязка маточных сосудов на трех уровнях оказалась эффективна, на 3-е сутки послеоперационного периода отмечалось снижение пульсационного индекса и индекса резистентности. Как известно, после лигирования начинает функционировать система

анастомозов, позволяющая в достаточной мере осуществлять доставку крови к органам малого таза, и в частности, к матке [4].

Таблица 1. Динамика инволюции матки в послеродовом периоде по данным УЗИ

Сутки после родов	Биометрические показатели					
	Длина, см		Ширина, см		Передне-задний размер, см	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
3-е	15,12±0,12	14,23±0,14	12,99±0,14	13,01±0,19	8,2±0,12	7,99±0,21
5-е	13,98±0,14	13,69±0,18	11,87±0,56	11,66±0,42	7,89±0,23	7,53±0,13
7-е	12,91±0,16	12,74±0,18	10,54±0,36	10,85±0,23	7,56±0,14	7,22±0,06

При анализе доплерометрических характеристик нами было выявлено незначительное превышение значений индексов кровотока в левой маточной артерии по сравнению с показателями правой. Однако статистически значимых различий эти показатели не имели ( $p>0,05$ ). При оценке дальнейшей динамики показателей сосудистого сопротивления в маточных артериях отмечался рост значений RI и PI в маточных артериях к 7 сут., достигая значения в контрольной группе. Последнее свидетельствовало о постепенной реканализации сосудов матки после выполнения органосохраняющих операций при акушерских кровотечениях. А сравнительный анализ индексов маточного кровотока, полученных в нашем исследовании, показал, что показатели кровотока в маточных артериях основной группы не отличался от контрольной на 7 сут. Средний койко-день послеродового лечения составил 8,9±3,4 и 6,2±1,4 в основной и контрольной группах соответственно ( $p>0,05$ ).

Таблица 2. Допплерометрия маточного кровотока

Сутки после родов	Основные показатели кровотока					
	Индекс резистентности (IR)		Пульсационный индекс (PI)		Систола-диастолическое отношение (S/I)	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
3-е	0,55±0,12	0,72±0,30	0,89±0,36	1,34±0,22	2,36±0,86	2,54±0,32
5-е	0,62±0,18	0,74±0,23	0,92±0,28	1,36±0,12	2,38±0,66	2,56±0,46
7-е	0,78±0,14	0,80±0,26	1,08±0,16	1,38±0,32	2,42±0,42	2,62±0,78

По данным литературы, эффективность перевязки маточных сосудов составляет 83,7% [12], по нашим данным – 96%. Предложенная методика остановки кровотечения имеет ряд преимуществ, так как обеспечивает менее травматичное по сравнению с традиционной перевязкой прижатие (компрессию) сосудов матки, позволяет сохранить фертильности, не осложняет течение послеоперационного периода и требует меньше времени на ее выполнение. В случае применения вместо гистерэктомии перевязки сосудов оказалось возможным избежать повреждения мочевого пузыря, гематомы, послеоперационных спаек и опущения стенок влагалища. Вместе с тем, при выполнении перевязки внутренней подвздошной артерии возможны такие осложнения, как повреждение мочеточника, повреждение подвздошной вены, случайная ошибочная перевязка наружной подвздошной артерии, тогда как перевязка восходящей ветви маточной артерии технически более проста и крайне редко сопровождается подобными осложнениями [6].

## Выводы

1. При отсутствии эффекта от проводимых консервативных мероприятий при гипотоническом кровотечении во время кесарева сечения целесообразно выполнять перевязку маточных сосудов на трех уровнях, эффективность которой в нашем исследовании составила 96%.
2. По доплерометрии кровотока в маточных артериях основной группы восстанавливался постепенно к 7 суткам, когда показатели не отличались от контрольной группы.

## Литература

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е издание. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1080 с.
2. Баев О.Р., Давыдов А.И. Послеродовое кровотечение: акушерская тактика и интенсивная терапия // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т.10, №6. – С. 65-69.
3. Баев О.Р., Шмаков Р.Г., Кан Н.Е. и др. Послеродовое кровотечение Краткий протокол // Клинические протоколы / Под ред. В.Л. Тютюнник. – М., 2015. – С. 34-46.
4. Бреслав И.Ю. Перевязка внутренних подвздошных артерий в лечении массивных акушерских кровотечений: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 2009. – 25 с.
5. Иванян А.Н., Густоварова Т.А., Киракосян Л.С., Евсеева М.П., Киракосян А.Е. Способ лечения и профилактики акушерских кровотечений // Патент РФ на изобретение №2565841. Опубликовано 20.10.2015. Бюллетень №29.
6. Ковалева Ю.В. Клинико-экспериментальное обоснование предварительной перевязки восходящей ветви маточной артерии при выполнении органосохраняющих операций на матке: Дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 2006. – 152 с.
7. Красникова Н.А. Дифференциальный подход к методам хирургического лечения гипотонических кровотечений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 26 с.
8. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М., Баранов И.И., Кирбасова Н.П. Пути снижения материнской смертности, обусловленной акушерскими кровотечениями // Акушерство и гинекология. – 2001. – №1. – С. 3-4.
9. Медик В.А., Токмачёв М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии / Руководство в 2 т. – М.: Медицина, 2001. – Т.1. – 412 с.
10. Оленев А.С. Баллонная тампонада матки как метод лечения гипотонических акушерских кровотечений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 25 с.
11. Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Шмаков Р.Г. и др. Профилактика, лечение и алгоритм ведения при послеродовом кровотечении: клинические рекомендации / Под ред. В.Н. Серова. – М., 2013. – 20 с.
12. Doumouchtsis S.K., Papageorghiou A.T., Arulkumaran S. Systematic review of conservative management of postpartum hemorrhage: what to do when medical treatment fails // Obstetrics and Gynecology Survival. – 2007. – V.62, N7. – P. 540-547.
13. Foley M.R., Strong T.H. Jr., Garite T.J. Obstetrics Intensive Care Manual. Third Edition. – McGraw-Hill Professional, 2010. – 369 p.
14. Knight M. Peripartum hysterectomy in the UK: management and outcomes of the associated haemorrhage // British Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2007. – V.114, N11. – P. 1380-1387.
15. Weeks A. The prevention and treatment of postpartum haemorrhage: what do we know, and where do we go to next? // BJOG. – 2015. – V.122. – P. 202-212.

## Информация об авторах

*Евсеева Мария Петровна* – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: evseevamp@mail.ru

*Иванян Александр Николаевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ivanyan@bk.ru

*Густоварова Татьяна Алексеевна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tanya.prof@yandex.ru

*Киракосян Лариса Симоновна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kirakosyan.larisa@mail.ru

*Афонченкова Мария Анатольевна* – ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач УЗД отделения функциональной диагностики ОГБУЗ «КБ № 1» г. Смоленска. E-mail: mar-kerina04@yandex.ru

*Крюковский Сергей Борисович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: agpsf@smolgmu.ru

УДК 615.036

**ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С**© Лобанова О.Л.<sup>1</sup>, Рафальский В.В.<sup>2</sup>, Храмов М.М.<sup>2</sup><sup>1</sup>Медико-санитарная часть №67 ФСИН России, Россия, 214018, Смоленск, ул. Кирова, 43а<sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

**Резюме:** Целью исследования являлась оценка корреляции между отдельными полиморфизмами генов интерлейкинов и показателями эффективности и безопасности противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С.

В исследование включали пациентов, закончивших стандартную комбинированную терапию хронического гепатита С пегилированными интерферонами в сочетании с рибавирином. Доза пегилированного интерферона  $\alpha 2$  вставляла 1,5мкг/кг/нед, пегилированного интерферона  $\alpha 2a$  – 180 мкг/нед подкожно, доза рибавирина от 800 до 1600 мг в сутки перорально. Курс лечения составлял 48 нед. у пациентов с 1 генотипом и 24 нед. у пациентов с 2 и 3 генотипом. Генетические полиморфизмы определяли методом MALDITOF минисеквенирования.

Стойкий вирусологический ответ регистрировался достоверно реже при выявлении аллельного варианта T/T IL-28B rs12979860, а нейтропения возникала достоверно чаще в случае определения гомозиготных вариантов (T/T) гена rs12979860 IL-28B. Нейтропения достоверно реже выявлялась у пациентов гомозиготных (T/T) по аллелю IL-28B rs8099917 при 1 генотипе вируса гепатита С.

По итогам исследования высказано предположение, что генетические полиморфизмы интерлейкинов могут использоваться для прогнозирования исходов противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, интерлейкин-28В, интерлейкин-1, предикторы терапии, генетические полиморфизмы, нежелательные лекарственные реакции

**PHARMACOGENETIC APPROACH TO PREDICT EFFICACY AND SAFETY OF ANTIVIRAL THERAPY IN CHRONIC HEPATITIS C**Lobanova O.L.<sup>1</sup>, V.V. Rafalsky V.V.<sup>2</sup>, Hramcov M.M.<sup>2</sup><sup>1</sup>Medical and sanitary part № 67 of Federal Penitentiary Service of Russia, 214019, Smolensk, Kirov St., 43a<sup>2</sup>Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

**Summary:** The aim of the study was to assess correlation between individual gene polymorphism of interleukins and indicators of efficacy and safety of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C.

In the study were included patients treated with routine antiviral medicines used in chronic hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. The dose of pegylated interferon was  $\alpha 2v$  1.5 mkg/kg/week, Pegylated interferon  $\alpha 2A$  – 180 g/weeks, subcutaneously, ribavirin dose from 800 to 1600 mg per day orally. The course of treatment was 48 weeks in patients with genotype 1 and 24 weeks in patients with genotype 2 and 3. Genetic polymorphisms were determined by MALDITOF minisequencing.

SVR was significantly more frequent in identifying allelic variants of T/T IL-28B rs12979860, and neutropenia occurred significantly more frequently in the case of the definition of homozygous variants (T/T) gene rs12979860 IL-28B. Neutropenia was detected significantly less frequently in patients homozygous (T/T) for the allele IL-28B rs8099917 genotype 1 if the hepatitis C virus.

Genetic polymorphisms of interleukins can be used to predict the outcome of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C.

**Key words:** chronic hepatitis C, IL-28B, IL-1, predictors of therapy, genetic polymorphisms, adverse drug reactions

## Введение

Хронический гепатит С (ХГС) одна из самым распространенных инфекций, передаваемых парентеральным путем [1, 2, 11]. ХГС является одной из основных причин цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, независимым фактором снижающим продолжительность жизни на 22-23 года [2, 4]. В США и странах Европы ХГС является самой частой причиной развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [7].

В настоящее время разработаны различные схемы терапии ХГС, включающие ингибиторы вирусной протеазы (ИП) в комбинации с интерфероном или без его применения. Несмотря на наличие «безинтерфероновых» схем терапии ХГС, проведение комбинированной противовирусной терапии (КПВТ), включающей в себя назначение пегилированного интерферона (пег-ИФН) в комбинации с рибавирином ± ИП остается одним из вариантов современной терапии ХГС [2, 4, 11].

В последнее время большое внимание уделяется использованию фармакогенетического анализа для прогнозирования эффективности противовирусной терапии. Наибольшее распространение получил анализ однонуклеотидных замен (ОНЗ), или SNP (Single Nucleotide Polymorphism) – точечных замен одного нуклеотида на другой. В частности, установлено, что у носителей аллельного варианта rs12979860 C/C IL-28b в 2 раза увеличивается вероятность формирования стойкого вирусологического ответа на терапию пег-ИФН и рибавирином. Генотип C/C наиболее часто регистрировался у пациентов со спонтанным разрешением инфекции. Аллель G связан с низким уровнем ответа на КПВТ [4, 8].

Целью исследования являлась оценка корреляции между выявлением отдельных полиморфизмов генов IL-28B и IL1-31C/T и показателями эффективности и безопасности комбинированной противовирусной терапии у пациентов с ХГС.

## Методика

В исследование включали пациентов, с диагнозом ХГС, получивших КПВТ и подписавших форму информированного согласия. Проведенное исследование было одобрено этическим комитетом.

Пациенты получали КПВТ, включающую пегилированные интерфероны (Пегасис, Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., ПегИнtron, Шеринг-Плау) в сочетании с рибавирином (Ребетол, Шеринг-Плау, Рибавирин, Озон). Доза пег-ИФН $\alpha$ 2в составляла 1,5 мкг/кг/нед, доза пег-ИФН $\alpha$ 2а – 180 мкг/нед подкожно, доза рибавирина подбиралась в зависимости от массы тела и составляла от 800 до 1600 мг в сутки перорально. Полный курс лечения составлял 48 недель у пациентов с 1 генотипом и 24 нед. у пациентов с 2 и 3 генотипом вируса гепатита С. Стойкий вирусологический ответ (СВО) оценивали спустя 24 нед. после окончания КПВТ как неопределяемый уровень вирусной РНК в крови. Определение генетических полиморфизмов проводилось с использованием метода MALDI-TOF минисеквенирования.

Статистический анализ данных выполнен с помощью программы Microsoft Excel 2007. При представлении описательных данных использовали среднее арифметическое значения и стандартное отклонение. Частоты достижения ответа на лечение, развитие НЯ и других признаков в группах (частотный анализ) сравнивали с помощью критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера. Проводился корреляционный анализ с вычислением отношения шансов (OR) и доверительных интервалов. Для сравнения средних значений двух зависимых образцов применяли парный критерий Фишера и  $\chi^2$ -тест.

## Результаты исследования

В исследование было включено 105 больных с ХГС, получивших курс комбинированной противовирусной терапии. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 32,9±8,9 года. 73 пациента были мужчинами (69,5%) и 32 пациента – женщинами (30,5%). Среди мужчин 1 генотип вируса имели 47 человек (64,4%), не-1 генотип – 26 человек (35,6%), среди женщин у 22 (68,8%) определялся 1 генотип вируса, у 10 пациенток (31,2%) был выявлен не-1 генотип HCV. Из 105 включенных пациентов 84 пациента (80%) получали пег-ИФН $\alpha$ 2а в сочетании с рибавирином и 21 (20%) – пег-ИФН $\alpha$ 2в в сочетании с рибавирином. Из 105 включенных в исследование пациентов полный курс лечения был проведен у 101. У 4 человек лечение было прекращено досрочно в связи

с тем, что не был достигнут ранний вирусологический ответ (сохранение высокого уровня репликации HCV RNA на 12 нед. терапии).

Таблица. Клинико-лабораторные особенности пациентов, включенных в исследование

Параметр	Генотип HCV		
	1(%)	2, 3(%)	Любой (%)
Количество пациентов	69	36	105
Мужчины / женщины	47/26	22/10	73/32
Возраст	32,87±8,54	33,14±9,63	32,96±8,88
Масса тела	81,7±17,3	75,4±12,5	79,6±16,1
Давность болезни <5 лет	52 (62,7)	31 (37,3)	83 (100)
Давность болезни 5-10 лет	14 (87,5)	2 (12,5)	16 (100)
Давность болезни >5 лет	3 (50)	3 (50)	6 (100)
АЛТ ≤ ВГН	12 (63,2)	7 (36,8)	19 (100)
ВГН < АЛТ ≤ 3*ВГН	40 (71,4)	16 (28,6)	56 (100)
АЛТ > 3*ВГН	17 (56,7)	13 (43,3)	30 (100)
Фиброз F0-2	45 (78,9)	12 (21,1)	57 (100)
Фиброз F3-4	1 (50)	1 (50)	2 (100)
ИГАпо Knodell	6±3,2	6,7±3,7	6,2±3,3
Число пациентов, получавших КПВТ, использованием пегИФН $\alpha$ 2а	50 (59,5)	34 (40,5)	84 (100)
Число пациентов, получавших КПВТ, использованием пегИФН $\alpha$ 2в+риб,	19 (90,5)	2 (9,5)	21 (100)
РВО	65 (64,4)	36 (35,6)	101 (100)
СВО	51 (61,4)	32 (38,6)	83 (100)

Примечание: в скобках приведены относительные значения. ИГА – индекс гистологической активности, ВГН – верхняя граница нормы, РВО – ранний вирусологический ответ, СВО – стойкий вирусологический ответ

Выявлена достоверная взаимосвязь между развитием СВО и аллельным вариантом Т/Т гена IL-28B rs12979860 Т/С, более высокой частотой развития нейтропении и генотипом Т/Т гена IL-28B rs12979860 Т/С и более редким развитием нейтропении при 1 генотипе вируса гепатита С при аллельном варианте Т/Т IL-28B rs8099917. Максимальная длительность нейтропении имела место у пациентов, гомозиготных по аллелю С гена IL-1 -31. При данном полиморфизме нейтропения сохранялись более 48 нед. от начала терапии. У пациентов гомозиготных по аллелю G гена IL-28B rs8099917 нейтропения достоверно чаще возникала в первые 4 нед. терапии. Результаты проведенного анализа частот встречаемости полиморфизмов генов в исследуемых группах не выявили достоверных различий в формировании СВО у пациентов с различными генотипами IL-28B rs8099917 G/Т. Исследование роли вариантов единичных нуклеотидных полиморфизмов гена IL-1 -31 С/Т не выявило достоверных различий при формировании вирусологических ответов при ХГС и частоте развития нейтропении.

СВО регистрировался достоверно реже при генотипе IL-28B rs12979860 Т/Т (OR – 0,33, ДИ 0,11-0,98,  $p < 0,05$ ), чем при аллельных вариантах Т/С и С/С. У пациентов гомозиготных по аллелю С выявлена достоверно более высокая частота СВО (OR 10,97, ДИ 1.35-89.002,  $p < 0,05$ ) по сравнению с аллельными вариантами С/Т и Т/Т.

Установлено, что у пациентов с ХГС, получавших КПВТ гомозиготных по аллелю Т IL-28B rs12979860 достоверно чаще развивалась нейтропения (OR 4,89; ДИ 1,06-22,63;  $p < 0,05$ ), чем при вариантах С/С или С/Т. Также показано, что нейтропения при 1 генотипе вируса гепатита С достоверно реже регистрируется у пациентов гомозиготных по аллелю Т IL-28B rs8099917 (OR 0,21; ДИ 0,06-0,72;  $p < 0,05$ ).

Максимальная длительность нейтропении отмечалась у пациентов, гомозиготных по аллелю С гена IL-1-31. При данном полиморфизме нейтропения сохранялись более 48 нед. от начала терапии. У пациентов гомозиготных по аллелю G гена IL-28B rs8099917 нейтропения достоверно чаще возникала в первые 4 нед. терапии ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 8,16$ ;  $n = 2$ ).



## Обсуждение результатов исследования

Основная цель настоящего исследования заключалась в поиске потенциальных предикторов ответа на КПВТ. Предпосылкой послужили исследования демонстрирующие возможность прогнозирования исходов КПВТ у пациентов с ХГС путем выявления отдельных полиморфизмов гена IL-28B. Ранее было показано, что предсказательное значение данного полиморфизма выше, чем иных показателей успеха терапии – возраста, вирусной нагрузки, массы тела и др. [12]. В качестве возможных предикторов эффективности нами оценивались полиморфизмы генов IL-1 -31, IL-28B rs129860 и rs809917. Кроме того, был проведен анализ возможности прогнозирования развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

В нашем исследовании наибольшее количество пациентов ответивших на терапию имели генотип IL-28B rs12979860 C/C (87,1%) и C/T (80,4%). Достоверно реже СВО регистрировался при генотипе IL-28B T/T (61,1%,  $p < 0,05$ ). При 1 генотипе ХГС были получены схожие результаты: наиболее часто СВО регистрировался при аллельных вариантах C/C и C/T: 95,2% и 72,2% соответственно. У пациентов гомозиготных по аллелю T частота СВО составила 41,7% ( $p < 0,05$ ). Результаты проведенного анализа частот встречаемости генетических полиморфизмов не выявили достоверных различий в формировании СВО у пациентов с различными аллелями IL-28B rs809917 G/T. Аллельный вариант G/G был отмечен у малого количества пациентов ( $n=2$ ), в связи с чем не анализировался.

При анализе критериев безопасности установлено наиболее частое развитие нейтропении при генотипе IL-28B rs12979860 T/T (88,9%), при 1 генотипе вируса – 91,7% ( $p < 0,05$ ). Также наиболее часто при 1 генотипе вируса гепатита С нейтропения регистрировалась у пациентов гетерозиготных по аллелю T IL-28B rs809917 ( $p < 0,05$ ). При 1 генотипе вируса достоверно реже нейтропения отмечалась у пациентов – носителей генотипа T/T IL-28B rs809917 ( $p < 0,05$ ). У пациентов с генотипом IL-28B rs809917 G/G нейтропения достоверно чаще возникала в первые 4 нед. терапии ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2=8,16$ ;  $n=2$ ). В связи с малым количеством пациентов данный признак требует дальнейшего изучения.

По литературным данным, клинически значимыми являются полиморфизмы IL-28B rs12979860 с заменой цитозина на тимин (C→T) и IL-28B rs809917 с заменой тимина на гуанин (T→G) [4, 8, 13]. Среди больных с ХГС 1 генотипа европеоидной расы, пролеченных КПВТ и имеющих генотипы C/C, C/T и T/T, СВО достигается в 69, 33 и 27% соответственно [2]. У пациентов гомозиготных по аллелю T IL-28B rs809917 выше процент спонтанного разрешения инфекции вне зависимости от лечения [3]. Низкий уровень ответа на терапию отмечается у пациентов, имеющих в rs809917 аллель G [10, 13]. Таким образом, полученные нами на российской популяции пациентов с ХГС данные по частоте развития СВО после КПВТ при различных полиморфизмах IL-28B rs12979860 и IL-28B rs809917 совпадают с данными зарубежных исследований.

В отношении IL-1 наиболее хорошо изучены полиморфизмы в позициях -31, -511 и +3953. Нами был исследован полиморфизм IL-1 -31, в данной позиции тимин заменяется на цитозин (T→C). Гены, кодирующие семейство IL-1, расположены на длинном плече хромосомы 2 в области 2q14-2q21. IL-1 представлен двумя полипептидами – IL-1 $\beta$  и IL-1 $\alpha$  и их и их рецепторным антагонистом – IL-1Ra. Оба белка кодируются разными генами, но спектр биологической активности практически одинаков [5]. Полиморфизм промоторной области гена IL-1 -31 C/T ассоциирован с уровнем его экспрессии. При наличии аллеля T уровень экспрессии гена увеличивается в 2-4 раза [3, 10, 13]. Частота встречаемости аллельного варианта -511 C/T достоверно не отличается у больных вирусным гепатитом С европеоидного происхождения с различными результатами терапии [6]. Также не обнаружено взаимосвязи между распространенностью полиморфизма IL-1B -511 и +3954 и спонтанной элиминацией вирусного гепатита С в исследовании в Англии [9]. Проведенными исследованиями в Японии было установлено, что генотип -511 T/T гена IL-1B является фактором риска развития ГЦК [14]. В нашем исследовании наиболее часто регистрировался генотип C/T (в 50,5% случаев). Меньшее количество пациентов были гомозиготны по аллелю T (43,8%). Наиболее редким был генотип C/C ( $n=6$ ). Достоверных корреляций между формированием СВО при различных вариантах IL-1 -31 выявлено не было. У пациентов гомозиготных по аллелю C наиболее часто (в 33,3% случаев) по сравнению с другими генотипами IL-1 -31 (T/T–4,3%; C/T–3,8%) отмечалась продолжительность нейтропении более 49 недель. Однако, учитывая малое количество пациентов ( $n=2$ ), это утверждение требует уточнения на больших выборках. Выявлена достоверная корреляция между аллельным вариантом IL-1 -31 C/T и лейкопенией продолжительностью 13-24 нед. ( $p < 0,05$ ; OR – 2,83; ДИ 1,1-7,27)

## Выводы

В популяции российских пациентов подтверждены данные о наличии корреляции между выявлением отдельных генотипов IL-28B и эффективностью противовирусной терапии ХГС. В частности, при выявлении аллельного варианта T/T гена rs12979860 IL-28b, СВО регистрировался достоверно реже, чем при вариантах T/C и C/C.

Установлено, что при проведении КПВТ у пациентов с генетические полиморфизмы могут использоваться для прогнозирования НЛР. Показано, что нейтропения достоверно чаще развивалась в случае определения гомозиготных вариантов (T/T) гена rs12979860 IL-28B, чем в случае выявления аллелей C/C или C/T, напротив, нейтропения достоверно реже выявлялась у пациентов гомозиготных (T/T) по аллелю IL-28B rs8099917 при 1 генотипе вируса гепатита С.

## Литература

1. Амбалов Ю.М., Дубина Н.В., Донцов Д.В. и др. Роль комбинированной противовирусной терапии в патогенезе нарушений состояния сердечно-сосудистой системы у больных хроническим гепатитом С // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – №2. – С. 14-19.
2. Ивашкин В.Т., Юшук Н.Д., Маевская М.В. и др., Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – №2. – С. 41-70.
3. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Причины неэффективности антигеликобактерной терапии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т.23, №6. – С. 62-72.
4. Никитин И.Г., Байкова И.Е., Гогова Л.М. Боцепривир: новые возможности противовирусного лечения хронического гепатита С // Терапевтический архив. – 2013. – №3. – С. 76-84.
5. Симбирцев А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека // Иммунология. – 1998. – №3. – С. 9-17.
6. Abbas Z., Moatter T., Hussainy A. Effect of cytokine gene polymorphism on histological activity index, viral load and response to treatment in patients with chronic hepatitis C genotype 3. // World Journal of Gastroenterology. – 2005. – V.11, N42. – P. 6656-6661.
7. European Center for Disease and Control (ECDC). Available at: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/hepatitis\\_C/Pages/index.aspx/](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/hepatitis_C/Pages/index.aspx/) Accessed February 16, 2010.
8. Grebely J., Petoumenos K., Hellard M. et al. Potential role for interleukin-28B genotype in treatment decision-making in recent hepatitis C virus infection // Hepatology. – 2010. – V.52, N4. – P. 1216-1224.
9. Minton E.J., Smillie D., Smith P. Clearance of hepatitis C virus is not associated with single nucleotide polymorphisms in the IL-1, -6, or -10 genes // Human Immunology. – 2005. – V.66. – P. 127-132.
10. Rauch A., Kotalik Z., Descombes P. et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study // Gastroenterology. – 2010. – V.138, N4. – P. 1331-1345.
11. Rosen H.R. Chronic hepatitis C infection. Clinical practice // The New England Journal of Medicine. – 2011. – V.364. – P. 2429-2438.
12. Stattermayer A., Stauber R., Hofer H. et al. Влияние генотипа IL28B на ранний и устойчивый вирусологические ответы у ранее не леченных больных хроническим гепатитом С // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. – 2011. – Т.4, №3. – С. 139-147.
13. Suppiah V., Moldovan M., Ahlenstiel G. et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy // Nature genetics. – 2009. – V.41, N10. – P. 1100-1104.
14. Tanaka Y., Furuta T., Suzuki S., et al. Impact of interleukin-1 beta genetic polymorphisms on the development of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma in Japan // The Journal of Infectious Diseases. – 2003. – V.18711. – P. 1822-1825.

## Информация об авторах

*Лобанова Ольга Леонидовна* – врач-инфекционист филиала «Психиатрическая больница» федерального казенного учреждения здравоохранения Медико-санитарная часть №67 Федеральной службы исполнения наказаний России. E-mail: lobanova2006@mail.ru.

*Рафальский Владимир Витальевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий Научно-исследовательским центром Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионально образования ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: v.rafalskiy@mail.ru

*Храмцов Михаил Михайлович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионально образования ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: milaxram@yandex.ru.

УДК 616-002.5:614.1(470.332)

## ВЛИЯНИЕ ГЕОГРАФИЧЕСКОГО РАСПОЛОЖЕНИЯ РАЙОНОВ СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ НА ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

© Мякишева Т.В.<sup>1</sup>, Авдеева Т.Г.<sup>1</sup>, Винокуров А.И.<sup>2</sup>, Бекезин В.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>2</sup>Смоленский государственный институт искусств, Россия, 214020, Смоленск, ул. Румянцева, 8

*Резюме:* Целью работы явилось изучение динамики демографических показателей и социально обусловленных болезней в Смоленской области. Методика: изучение рождаемости, смертности, заболеваемости и распространенности туберкулеза и психических заболеваний проводилось с учетом географического расположения районов Смоленской области – выделены северная, южная, западная, восточная и центральная группы районов. В Смоленской области регистрируется повышение рождаемости, снижение смертности, однако сохраняется высокая естественная убыль населения и большой процент лиц старше трудоспособного возраста, отмечается снижение заболеваемости туберкулезом при нарастании психических заболеваний. Демографические и эпидемиологические показатели были достоверно лучше в восточных районах и достоверно хуже в западных районах области.

*Ключевые слова:* рождаемость, смертность, заболеваемость, социальные болезни

## INFLUENCE OF GEOGRAPHICAL LOCATION OF SMOLENSK REGION DISTRICTS ON DEMOGRAPHIC AND EPIDEMIOLOGICAL RATES

Myakisheva T.V.<sup>1</sup>, Avdeeva T.G.<sup>1</sup>, Vinokurov A.I.<sup>2</sup>, Bekezin V.V.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Smolensk State Institute of Arts, Russia, 214020, Rumyantsev St., 8

*Summary:* The study was aimed at comparative assessment of demographic rates and social diseases in the Smolensk region. Birth, mortality and morbidity rates as well as incidence of tuberculosis and psychiatric disorders were studied. The region was divided on Northern, Southern, Western, Central and Eastern geographic areas. Growth of birth rates and reduction of mortality cases were registered in the region. However, death rates prevail compared to birth rates and high percentage of elderly people is still identified. Decrease in TB-incidence was noted but increased rates of psychiatric disorders were seen in all studied areas. Health and demographic situations are significantly better in the Eastern geographic area and significantly worse in the Western, compared to Northern, Southern and Central geographic areas of the region.

*Key words:* birth rate, mortality, morbidity, social diseases

## Введение

Смоленская область одна из западных областей Российской Федерации, входящих в состав Центрального федерального округа. Дорожный фонд области имеет низкое качество и малую протяженность, за исключением Федеральной трассы М1 «Москва-Минск». Область административно-территориально поделена на 25 муниципальных районов и 2 городских округа. Согласно данным 2007 г. Смоленская область вышла из числа субъектов РФ с населением свыше 1 млн. человек, что связано с лидирующей ролью сокращения численности населения за счет естественной убыли. При этом ежегодный темп убыли населения в области составляет более 1,1%, что создает в последующем проблемы с трудовыми ресурсами [2]. Ещё в начале XX в. было показано, что уровень распространенности и смертности от туберкулеза и других социально ориентированных заболеваний выше у бедной части населения [6]. Высокие показатели смертности от туберкулеза были характерны для городской бедноты и неквалифицированных рабочих. Эти наблюдения получили подтверждение и развитие в более поздних исследованиях [7, 10, 12, 13]. При этом, более высокий уровень заболеваемости социально значимыми болезнями, в частности туберкулезом, бедных слоев населения наблюдается не только в развивающихся [15], но и в экономически развитых странах, таких как США [5, 8, 11], Швейцария [14], Англия [9] и др.

Целью работы явилось изучение динамики демографических показателей Смоленской области в целом и по районам в сопоставлении с социальными и трудовыми ресурсами в современных условиях, определяющих развитие социально обусловленных болезней.

## Методика

Исследования проведены с учетом географического расположения районов Смоленской области и их дорожного обеспечения. Географически область имеет границы на севере с Псковской и Тверской областями, на востоке – с Московской областью, на юге и юго-западе – с Брянской и Калужской областями и на западе – с Республикой Беларусь. В северную группу, граничащую с Тверской и Псковской областями, вошли Демидовский, Духовщинский, Холм-Жирковский, Новодугинский, Сычёвский и Велижский районы. Восточную группу, граничащую с Московской областью, составили Темкинский и Гагаринский районы, надо отметить, что последний расположен на трассе «Москва-Минск». Кроме того в данную группу мы отнесли районы, имеющие прямое сообщение с Москвой по Федеральной трассе: Сафоновский, Вяземский и Ярцевский. Южную группу составили районы: Рославльский, Ершичский, Угранский, Ельнинский и Тёмкинский, имеющие границы с Калужской и Брянской областями. В западную группу, граничащую с Белоруссией, были отнесены Руднянский, Краснинский, Монастырщинский, Хиславичский и Шумячский районы. Центральную группу сформировали районы: Смоленский, Кардымовский, Дорогобужский, Глинковский и Починковский.

Среди демографических показателей нами изучались рождаемость, смертность, естественный прирост населения. Одновременно анализировались эпидемиологические показатели социальных заболеваний на примере туберкулеза и психических заболеваний в районах области.

В работе использованы теоретический, сравнительный, статистический методы. Статистическую обработку проводили с использованием критерия Стьюдента и доверительных интервалов. Статистически значимыми различия признавались при вероятности  $>95\%$  ( $p < 0,05$ ).

## Результаты исследования и их обсуждение

Смоленская область с 1990 г. по настоящее время является депопуляционной областью, в которой показатель смертности превышает показатель рождаемости (рис. 1).

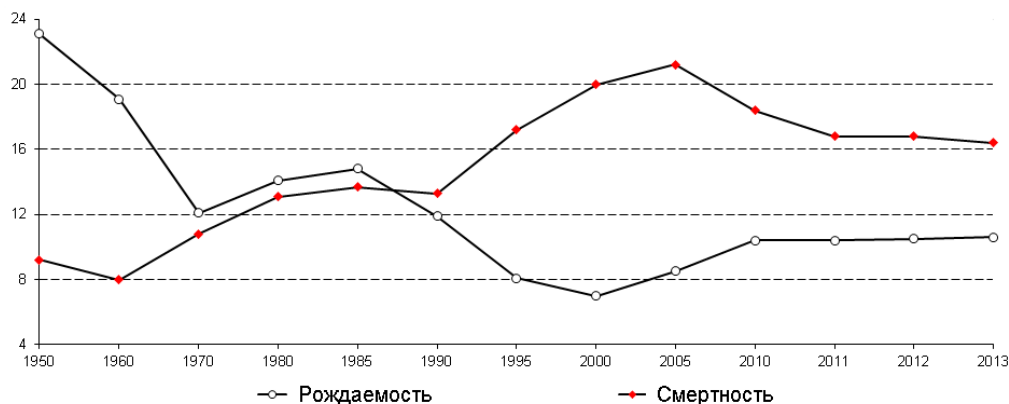


Рис 1. Общие коэффициенты рождаемости, смертности (на 1000 человек населения)

С 2011 г. имеется тенденция к графическому сближению данных показателей, как за счет снижения смертности, так и за счет увеличения рождаемости. В современных условиях необходимо изучение не только общих демографических процессов по области, но и в конкретных муниципальных образованиях с учетом их географической принадлежности и транспортного сообщения. В целом по Смоленской области с 2011 по 2013 гг. отмечается тенденция к увеличению абсолютного числа родившихся детей, несколько уменьшилось и абсолютное количество умерших [1]. В среднем по области за 2011-2013 гг. число родившихся на 1000 населения составило 10,5, по городу Смоленску – 10,8, по городу Десногорску – 11,1 человек. Средний показатель умерших на 1000 населения за данный период по области установлен на уровне 16,7, по городским округам – Смоленскому значительно ниже – 13,3, наименьший – по Десногорскому – 10,2.

Впервые нами была проведена оценка числа родившихся, умерших и естественного прироста на 1000 человек населения согласно выделенным географическим группам районов (табл. 1).

Наибольшее число родившихся на 1000 населения отмечено в среднем за 2011-2013 гг. среди районов центральной (10,6) и северной групп (10,6). Далее расположились районы восточной

группы (10,3), наименьшее количество родившихся установлено в западной (10,1) и южной (9,8) группах районов области.

Сравнение числа родившихся на 1000 населения в выделенных западной и центральной географических группах районов показало, что достоверно большее их число зарегистрировано в центральных районах ( $M_1=10,1\pm 0,3$ ;  $M_2=10,6\pm 0,2$ , ДИ1(9,1;11,1), ДИ2(10,1;11,1),  $p<0,05$ ). В тоже время зарегистрированное число родившихся на 1000 населения в центральных районах также больше, чем в северных ( $M_1=10,5\pm 0,3$ ;  $M_2=10,6\pm 0,2$ , ДИ1(9,6;11,5), ДИ2(10,1;11,1),  $p>0,05$ ), восточных ( $M_1=10,3\pm 0,2$ ;  $M_2=10,6\pm 0,2$ , ДИ1(9,6;10,9), ДИ2(10,1;11,1),  $p>0,05$ ) и, особенно, в южных районах ( $M_1=9,8\pm 0,3$ ;  $M_2=10,6\pm 0,2$ , ДИ1(9,0;10,6), ДИ2(10,1;11,1),  $p>0,05$ ), но различия недостоверны.

Таблица 1. Родившиеся, умершие и естественный прирост населения по муниципальным районам и городским округам Смоленской области (на 1000 человек населения)

	2011 г.			2012 г.			2013 г.		
	родившихся	умерших	естественный прирост	родившихся	умерших	естественный прирост	родившихся	умерших	естественный прирост
По области	10,4	16,8	-4,6	10,5	16,8	-6,3	10,6	4	-5,8
в том числе: городские округа									
Смоленский	10,6	13,3	-2,7	10,9	13,6	-2,7	11,0	13,1	-2,1
Десногорский	11,3	10,2	1,1	11,0	9,3	1,7	11,0	11,2	-0,2
муниципальные районы									
Велижский	11,0	21,2	-10,2	9,1	24,8	-15,7	11,8	19,1	-7,3
Вяземский	11,1	17,0	-5,9	10,9	16,7	-5,8	11,4	17,2	-5,8
Гагаринский	9,6	15,5	-5,9	10,3	16,1	-5,8	11,2	14,4	-3,2
Глинковский	11,2	25,6	-14,4	10,4	18,9	-8,5	12,6	20,4	-7,8
Демидовский	11,4	23,6	-12,2	12,7	25,1	-12,4	10,8	23,2	-12,4
Дорогобужский	10,7	17,3	-6,6	10,7	16,2	-5,5	10,3	16,5	-6,2
Духовщинский	9,8	19,9	-10,1	9,5	20,7	-11,2	10,1	20,3	-10,2
Ельнинский	9,1	19,2	-10,1	8,8	21,7	-12,9	10,7	19,3	-8,6
Ершичский	9,0	23,5	-14,5	10,1	24,8	-14,7	8,8	26,6	-17,8
Кардымовский	10,2	19,6	-9,4	10,0	18,4	-8,4	9,5	16,1	-6,6
Краснинский	10,4	21,1	-10,7	11,0	19,0	-8,0	12,3	20,4	-8,1
Монастырский	8,6	27,9	-19,3	10,5	24,4	-13,9	11,6	27,5	-15,9
Новодугинский	11,3	17,4	-6,1	9,2	20,2	-11,0	8,5	24,3	-15,8
Починковский	10,4	21,5	-11,1	11,0	21,3	-10,3	10,3	20,5	-10,2
Рославльский	10,7	17,6	-6,9	10,2	17,3	-7,1	10,4	17,3	-6,9
Руднянский	9,1	21,8	-12,7	8,4	20,6	-12,2	10,0	21,8	-11,8
Сафоновский	9,6	17,1	-7,5	9,6	18,0	-8,4	10,0	16,9	-6,9
Смоленский	10,7	18,4	-7,7	11,0	17,8	-6,8	10,3	16,4	-6,1
Сычевский	11,9	18,8	-6,9	12,2	18,2	-6,0	9,3	16,8	-7,5
Темкинский	7,7	22,2	-14,5	9,9	19,1	-9,2	10,5	21,3	-10,8
Угранский	10,7	24,4	-13,7	9,5	23,6	-14,1	10,6	26,4	15,8
Хиславичский	10,2	24,3	-14,1	11,9	21,1	-9,2	10,3	25,3	-15,0
Холм-Жирковский	11,0	22,5	-11,5	9,7	22,4	-12,7	10,8	20,5	-9,7
Шумячский	8,2	25,9	-17,7	9,6	23,6	-14,0	9,5	23,6	-14,1
Ярцевский	10,4	18,1	-7,7	10,0	18,3	-8,3	9,5	17,6	-8,1

В среднем за 2011-2013 гг. максимальное число умерших на 1000 населения зафиксировано в районах, граничащих с Белоруссией (23,2), затем расположились северные районы (21,1), далее южные (20,5), центральные (18,9) и минимальным этот показатель был в восточной группе районов – 16,9. Сравнение числа умерших на 1000 населения в выделенных географических группах районов показало, что достоверно наибольшее их число зарегистрировано в западных районах, чем в центральных ( $M_1=23,2\pm 0,7$ ;  $M_2=18,9\pm 0,7$ , ДИ1(20,9;25,5), ДИ2(16,9;20,9),  $p<0,005$ ). В северных ( $M_1=21,1\pm 0,6$ ;  $M_2=18,9\pm 0,7$ , ДИ1(19,2;22,9), ДИ2(16,9;20,9),  $p<0,05$ ) и южных районах ( $M_1=21,6\pm 0,9$ ;  $M_2=18,9\pm 0,7$ , ДИ1(18,9;24,3), ДИ2(16,9;20,9),  $p<0,05$ ) число умерших на 1000 населения также достоверно преобладало над центральными районами. Лишь в восточной группе

районов число умерших на 1000 населения было значимо меньше, чем в центральной группе ( $M1=16,9\pm0,3$ ;  $M2=18,9\pm0,7$ , ДИ1(15,9;17,8), ДИ2(16,9;20,9),  $p<0,005$ ).

Показатели естественного прироста населения в Смоленской области в 2011-2013 гг. зафиксированы со знаком минус, что соответствует естественной убыли населения, так как показатели смертности превышали показатели рождаемости. В среднем за 2011-2013 гг. показатель естественной убыли населения значимо был выше по области, чем в городе Смоленске ( $M1=-6,2\pm0,2$ ;  $M2=-2,5\pm0,2$ , ДИ1(-5,5;-6,8), ДИ2(-1,8;-3,2),  $p<0,001$ ). В целом по области в указанный период отмечена положительная динамика естественного прироста, что особенно показательно при расчете на 1000 человек населения. Оценивая состояние данных показателей по выделенным нами группам установлено, что в среднем за 2011-2013гг наибольшая естественная убыль на 1000 населения имела в западной группе районов ( $M1=-13,1\pm0,9$ ;  $M2=-8,4\pm0,6$ , ДИ1(-10,6;-15,7), ДИ2(-6,5;-10,2),  $p<0,001$ ), затем в южной группе ( $M1=-11,8\pm1,0$ ;  $M2=-8,4\pm0,6$ , ДИ1(-8,7;-14,9), ДИ2(-6,5;-10,2),  $p<0,005$ ) и в северной группе ( $M1=-10,5\pm0,7$ ;  $M2=-8,4\pm0,6$ , ДИ1(-8,4;-12,6), ДИ2(-6,5;-10,2),  $p<0,05$ ), а в восточной группе районов установлена достоверно наименьшая естественная убыль населения ( $M1=-6,6\pm0,5$ ;  $M2=-8,4\pm0,6$ , ДИ1(-5,2;-7,9), ДИ2(-6,5;-10,2),  $p<0,05$ ). Данное состояние связано с лучшим обеспечением рабочими местами и более развитой дорожной сетью в центральных и восточных районах.

В нашей работе, при установленных депопуляционных особенностях региона, было изучено трудоспособное население с учетом гендерного признака в целом по области, а в последующем в выделенных группах районов. В Смоленской области трудоспособное население составляет 59,1%, лица старше трудоспособного возраста преобладают над категорией моложе трудоспособного возраста и составляют 26,3% и 14,6% соответственно. Средний возраст по области  $41,4\pm0,6$  года, у мужчин –  $38,1\pm0,7$ , а у женщин  $44,1\pm0,5$  года. При этом число умерших на 1000 было значительно выше среди мужчин, чем среди женщин (рис. 2).



Рис. 2. Умершие на 1000 человек населения соответствующего пола в Смоленской области

Максимальный уровень зарегистрирован среди мужчин села в 2005 г. – 34,0, минимальный – среди горожан в 2013 г. – 16,2, а среди женщин максимальное число умерших зафиксировано на селе в 2005 г. – 25,9, минимальное – в городе в 2011 г. – 13,4 на 1000. В тоже время отмечено увеличение числа умерших женщин среди городского населения в 2012-2013 гг. до 13,8 по сравнению с 2011 г. Установлено, что данный показатель значительно выше среди сельского населения, чем городского. Однако как среди мужчин, так и среди женщин в динамике он имеет тенденцию к снижению.

Нами было оценено число умерших по области в трудоспособном возрасте. Установлено, что число умерших выше среди сельского населения, как у мужчин, так и у женщин (рис. 3). С 2010 г. наметилась четкая тенденция снижения данного показателя среди лиц обоего пола, как среди жителей города, так и среди сельчан. Так в 2013 г. число умерших в трудоспособном возрасте мужчин села (12,3) оказалось ниже показателя 1990 г. (12,6). Однако среди горожан, а также среди женщин городского и сельского населения данный показатель уровня 1990 г. еще не достиг.

Среди выделенных нами групп районов Смоленской области в среднем наиболее высокий процент трудоспособного населения зарегистрирован в восточной группе – 58,4%. При этом население старше трудоспособного возраста составило 26,3%. В центральных районах доля трудоспособных достигла 57,7%, а старше трудоспособного возраста – 27,7%. В южной группе эти показатели составили 56,9 и 28,9% соответственно, а в северной группе – 56,4 и 23,6%. Самое неблагоприятное распределение населения по возрасту имеют районы, граничащие с Белоруссией,

где наименьший процент трудоспособного населения – 54,1% и наиболее высока доля людей старше трудоспособного возраста – 32,3%, что достоверно отличается от имеющихся показателей по области ( $p < 0,05$ ).

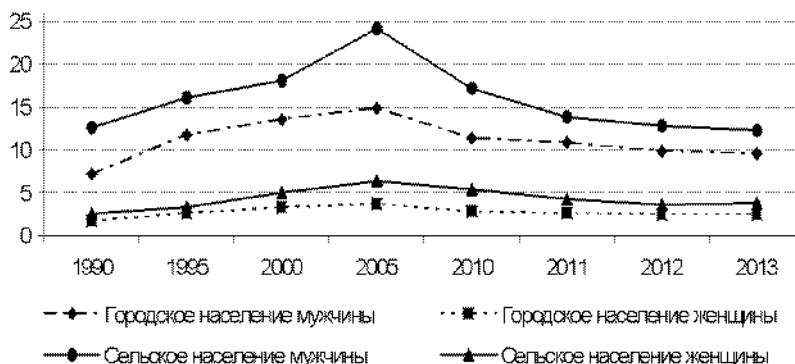


Рис. 3. Умершие в Смоленской области в трудоспособном возрасте (на 1000 человек соответствующего пола и возраста)

В ходе анализа учитывалось распределение численности населения по основным возрастным группам в районах и городских округах Смоленской области. Доля работоспособного населения по области составила 59,1%, в городских округах она была достоверно выше: в Смоленске – 62,1% (критерий Стьюдента  $t=30,6$ ,  $p < 0,001$ ), в Десногорске – 60,7% (критерий Стьюдента  $t=5,5$ ,  $p < 0,001$ ).

Анализ географических групп районов Смоленской области, представленных в работе показал, что самая высокая доля работоспособного населения регистрируется в восточной группе – 58,4% и центральной – 57,7%, причем в восточной группе она достоверно выше (критерий Стьюдента  $t=4,1$ ,  $p < 0,001$ ). Далее следуют южная (56,9%) (критерий Стьюдента  $t=3,9$ ,  $p < 0,001$ ) и северная (56,4%) (критерий Стьюдента  $t=5,6$ ,  $p < 0,001$ ) группы. Наименьший процент работоспособного населения зафиксирован в западной группе районов – 54,1% (критерий Стьюдента  $t=14,9$ ,  $p < 0,001$ ).

Кроме того, процент населения старше работоспособного возраста по области составил 26,3%, в городе Смоленске – 24,2%. Среди выделенных групп районов наименьшим данный показатель был в северной (23,6%) и восточной (26,3%) группах. Незначительно он превышал областной уровень в центральной (27,7%) и южной (28,9%) группах, и максимальный процент лиц старше трудоспособного возраста установлен в районах, граничащих с Белоруссией (32,3%). Заболеваемость активным туберкулезом на 100 000 человек населения по муниципальным районам и городским округам Смоленской области отражает табл. 2.

В целом по области заболеваемость туберкулезом снизилась на 45% с 96 на 100 000 населения в 2008 г. до 53,1 в 2014 г. такая же тенденция отмечена в городских округах: в Смоленске – заболеваемость снизилась на 11,7%, в Десногорске – на 18,7%. приведенные показатели отражают положительную динамику эпидемиологической ситуации в целом по области. в тоже время нами было проведено сравнение показателя заболеваемости туберкулезом в выделенных географических группах районов. установлена хорошая достоверность различий при сравнении западной и центральной групп районов ( $p < 0,05$ ): заболеваемость туберкулезом в районах, граничащих с Белоруссией значительно выше, чем в центральных ( $M1=94,7 \pm 5,3$ ;  $M2=83,5 \pm 5,9$ ; ДИ1 (78,8;110,7) ДИ2 (65,8;101,1). хотя показатели заболеваемости туберкулезом в северных районах были несколько выше ( $M1=88,6 \pm 5,9$ ;  $M2=83,5 \pm 5,9$ ; ДИ1(70,8;106,4), ДИ2 (65,8;101,1),  $p > 0,05$ ), а в южных районах несколько ниже ( $M1=75,5 \pm 4,1$ ;  $M2=83,5 \pm 5,9$ ; ДИ1(63,2;87,8), ДИ2 (65,8;101,1),  $p > 0,05$ ), достоверных различий с центральными районами не установлено. в тоже время, наименьшие цифры заболеваемости зарегистрированы в восточных районах ( $M1=65,1 \pm 3,0$ ;  $M2=83,5 \pm 5,9$ ; ДИ1(55,9;74,2), ДИ2(65,8;101,1), что имело высокую достоверность различий с центральными районами ( $p < 0,005$ ).

Таблица 2. Заболеваемость активным туберкулезом на 100 000 человек населения по муниципальным районам и городским округам смоленской области

Годы	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
По области	96,5	92,6	86,9	82,4	74,8	60,1	53,1
в том числе: городские округа							
Смоленский	50,3	48,5	54,8	51,2	48,7	45,3	44,4
Десногорский	38,5	32,6	67,2	33,9	41,0	44,6	31,3
муниципальные районы							
Велижский	78,5	71,7	113,7	66,5	68,3	60,7	52,5
Вяземский	58,4	62,0	55,8	57,5	70,6	51,9	29,5
Гагаринский	67,7	69,9	57,1	55,8	46,2	63,6	49,6
Глинковский	135,3	19,8	80,5	124,0	148,6	64,5	0
Демидовский	161,1	140,3	77,8	65,7	120,7	115,1	71,2
Дорогобужский	76,0	50,4	119,9	90,4	49,4	67,5	39,8
Духовщинский	98,8	94,3	167,4	55,0	94,0	76,1	90,2
Ельнинский	64,7	98,4	66,6	47,3	69,0	56,0	57,0
Ершичский	79,3	162,3	126,4	85,6	72,9	88,7	30,3
Кардымовский	66,7	84,0	75,7	92,1	90,8	106,8	121,4
Краснинский	168,3	141,4	69,3	78,3	79,5	80,2	64,7
Монастырщинский	61,1	62,7	92,1	66,7	79,4	60,6	94,3
Новодугинский	55,5	131,3	47,6	87,2	69,3	60,2	41,1
Починковский	162,2	107,1	109,0	68,6	72,7	63,2	66,7
Рославльский	62,7	88,1	94,3	92,4	76,0	79,7	79,5
Руднянский	84,7	105,4	78,9	84,1	77,4	65,7	83,2
Сафоновский	103,4	80,3	64,8	50,9	56,5	61,9	47,3
Смоленский	110,1	106,3	102,3	75,8	65,5	47,8	61,3
Сычевский	75,1	126,9	147,6	121,8	29,2	66,3	86,5
Тёмкинский	77,6	124,5	78,6	63,8	16,2	16,3	49,4
Угранский	73,1	64,2	78,0	102,5	81,5	58,8	72,6
Хиславичский	120,0	166,1	65,8	191,3	92,5	96,1	93,7
Холм-Жирковский	98,2	108,9	64,9	47,6	58,6	207,5	50,6
Шумячский	86,3	142,3	74,3	95,4	116,8	127,4	69,8
Ярцевский	77,7	82,3	76,8	113,3	79,5	70,8	60,6

В работе Н. D'Arcy (1932) было показано, что чем менее экономически развита страна, тем более выражены различия по показателю, характеризующему пораженность туберкулезом, между богатыми и бедными группами населения. Данные о высоком риске инфицирования МБТ у жителей городов с низким социально-экономическим статусом, плохими условиями проживания приведены также в работах Davidow A и соавторов (2003), Emmanuelli X. и Grosset J. (2003), Farmer P. (1996).

Учитывая, что психические заболевания населения отражают состояние социально-экономической формации общества, нами была проанализирована численность больных с психическими расстройствами, состоящих на учете в лечебно-профилактических учреждениях, в расчете на 100 000 населения (табл. 3). В Смоленской области отмечено увеличение численности больных с психическими расстройствами с 1995 г. до 2012г на 13,9%. В тоже время в самом городе Смоленске регистрируется снижение численности таких больных на 27% с 3160 на 100 000 в 1995 г. до 2434 на 100 000 в 2012 г.

Также была проанализирована численность больных с психическими расстройствами по выделенным географическим группам районов. Так в западной группе районов численности таких больных была выше, чем в центральных, но достоверных различий не установлено ( $M_1=4460,6\pm 172,4$ ;  $M_2=4109,7\pm 312,9$ , ДИ1(3943,4;4017,8), ДИ2(3171,1;5048,3),  $p>0,05$ ) Численность пациентов с психическими расстройствами в северной группе районов была несколько выше ( $M_1=4419,1\pm 219,7$ ;  $M_2=4109,7\pm 312,9$ , ДИ1(3759,9;5078,3), ДИ2(3171,1;5048,3),  $p>0,05$ ), а в южных районах несколько ниже, чем в центральных ( $M_1=3958,6\pm 277,1$ ;  $M_2=4109,7\pm 312,9$ , ДИ1(3127,1;4790,1), ДИ2(3171,1; 5048,3),  $p>0,05$ ), но в обоих случаях разница была недостоверной.

Достоверно самая низкая численность больных с психическими расстройствами на 100 000 населения установлена в районах, имеющих географические границы и прямую транспортную



связь с Московской областью ( $M_1=3518,6\pm 212,8$ ;  $M_2=4109,7\pm 312,9$ , ДИ1(2880,3;4156,9), ДИ2(3171,1;5048,3),  $p<0,05$ ). При сравнении данных показателей западной группы районов и восточной установлена высокая достоверность различий ( $M_1=3518,6\pm 212,8$ ;  $M_2=4460,6\pm 172,4$ , ДИ1(2880,3;4156,9), ДИ2(3943,4;4977,8),  $p<0,005$ ).

Установленные различия отражают наибольшую стабильность и удовлетворенность населения социально-экономическими условиями жизни на востоке Смоленской области.

Таблица 3. Численность больных с психическими расстройствами, состоящих на учете в лечебно-профилактических учреждениях, на 100 000 человек населения по муниципальным районам и городским округам Смоленской области.

Годы	1995	2005	2008	2009	2010	2011	2012
По области	2724	3275	3302	3225	3189	3141	3104
в том числе: городские округа							
Смоленский	3160	2754	2658	2640	2520	2474	2434
муниципальные районы							
Велижский	1912	5502	5668	5309	5139	4938	4795
Вяземский	2057	2857	3309	2603	2563	2341	2185
Гагаринский	2603	3760	3795	3861	3850	3903	3968
Глинковский	7214	7850	8479	7717	6114	5971	4903
Демидовский	3284	3667	3701	4006	4214	4485	4581
Дорогобужский	2521	4297	4828	4840	5023	4918	5034
Духовщинский	2213	3442	4043	4013	4000	4027	3958
Ельнинский	2162	2358	2637	2682	2777	2821	2932
Ершичский	2907	4903	5624	5669	5812	5738	5751
Кардымовский	2891	4087	4477	4432	4380	4399	4330
Краснинский	3021	3710	3897	3902	4100	4214	4361
Монастырщинский	3299	4262	4323	4089	4183	4150	4325
Новодугинский	2008	2987	3441	3492	3617	3588	3701
Починковский	2094	3867	3784	3510	3507	3588	3284
Рославльский	3461	2989	2427	2465	2410	2454	2449
Руднянский	4174	4546	4039	3876	3640	3727	3797
Сафоновский	2397	3119	3195	3179	3160	3133	3086
Смоленский	1771	2188	1544	1564	1646	1434	1353
Сычевский	3191	3874	3477	3490	4241	4294	4296
Тёмкинский	2104	4753	5150	5151	5102	5063	4917
Угранский	2909	4796	5048	5112	4761	5048	5210
Хиславичский	2496	4738	5634	5811	6146	6453	6666
Холм-Жирковский	2583	6319	7507	7591	7842	7889	7679
Шумячский	2678	4428	5017	5248	5599	5715	5858
Ярцевский	2141	4771	5251	5186	5448	5329	5472

Среднегодовая численность занятых в экономике в 2012-2014 гг. не превышает 490 тыс. человек. Имеется большая прослойка безработных (28,1 тыс. чел. в 2013 г.), среднедушевые денежные расходы населения в месяц фактически совпадают со среднедушевыми доходами, зарегистрирована низкая среднемесячная заработная плата (20447 руб. в 2013 г.) и средний размер назначенных пенсий (9469,7 руб. в 2013 г.). В Смоленской области фактически не увеличивается продукция сельского хозяйства и инвестиции в основной капитал. Расходы бюджета области превышают доходы, имеет место дефицит бюджета, растет численность населения с денежными доходами ниже величины прожиточного минимума (147,2 тыс. чел. в 2013 г.), что не может не сказаться на состоянии здоровья населения, в том числе на развитии социально-обусловленных болезней [4].

## Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования, впервые в Смоленской области установлены определенные закономерности динамического изменения демографических показателей в целом

по области, а также с учетом выделенных нами географических групп районов. В области регистрируется повышение рождаемости, снижение смертности, однако, несмотря на положительные тенденции, сохраняется высокая естественная убыль населения и большой процент лиц старше трудоспособного возраста. В целом по области отмечается снижение заболеваемости туберкулезом при нарастании психических заболеваний.

В географических группах районов установлено:

- восточные районы, имеющие границу или прямое транспортное сообщение с Московской областью, и более благоприятную экономическую ситуацию, характеризуются достоверно более высокой рождаемостью, меньшим числом умерших, наименьшей естественной убылью, самой высокой долей работоспособного населения, более благополучной ситуацией по заболеваемости туберкулезом и численностью больных с психическими расстройствами;

- менее экономически благополучные районы, граничащие с республикой Беларусь, имеют самую низкую рождаемость и достоверно большее число умерших, самые высокие показатели естественной убыли населения, наименьший процент работоспособного населения и самую высокую долю населения старше работоспособного возраста. Несомненно, эти факторы оказали влияние на формирование неблагоприятной ситуации в данной группе районов по психическим расстройствам и достоверно более высокой заболеваемости туберкулезом;

- среди центральной, северной и южной групп районов наибольшая рождаемость зарегистрирована в центральных районах, наибольшая смертность и естественная убыль населения – в южных районах, доля трудоспособного населения значимо не различалась. По заболеваемости туберкулезом в этих районах не установлено достоверных различий, но максимальные показатели распространенности психических заболеваний отмечены в центральных районах.

## Литература

1. Демография Смоленской области. Статистический сборник РОССТАТ территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Смоленской области. – Смоленск, 2014. – 435 с.
2. Земля Смоленская и ее население. – Смоленск: Изд-во «Смоленская городская типография», 2013. – 152 с.
3. Сельцовский П.П., Литвинов В.И. Социальные аспекты эпидемиологической ситуации по туберкулезу. – М.: МНПЦБТ, 2004. – 224 с.
4. Смоленская область 2012-2014 гг. Статистический сборник Федеральной службы государственной статистики. – Смоленск, 2015. – 69 с.
5. Cooper R. Health and social status of blacks in the United States // *Annals Epidemiology*. – 1993. – V.3. – P. 137-144.
6. D'Arcy H. The value of tuberculin tests in man, with special reference to the intracutaneous test // *Medical Research Council Special Series*. – 1932. – V.164, N5. – P. 132.
7. Davidow A., Mangura B., Napolitano E., Reichman L. Rethinking the socioeconomics and geography of tuberculosis among foreign born residents of New Jersey, 1994-1999 // *American Journal of Public Health*. – 2003. – V.93. – P. 1007-1012.
8. Davies P. The effects of poverty and ageing on the increase in tuberculosis // *Archives for Chest Disease*. – 1999. – V.54, N2. – P.168-171.
9. Elender F., Bentham G., Langford I. Tuberculosis mortality in England and Wales during 1982-1992: its association with poverty, ethnicity and AIDS // *American Journal of Public Health*. – 1997. – V.87, N11. – P.1808-1815.
10. Emmanuelli X., Grosset J. Tuberculosis and poverty // *Revue des Maladies Respiratoires*. – 2003. – V.20. – P.169-171.
11. Farmer P. Social scientists and the new tuberculosis // *Public Health Report*. – 1996. – V.111, N6. – P.521-526.
12. Kermode M., Crofts N., Speed B. et al. Tuberculosis infection and homelessness in Melbourne, Australia 1995-1996 // *International Journal Tuberculosis and Lung Disease*. – 1999. – V.3, N10. – P.901-907.
13. Krieger N., Waterman P., Chen J. et al. Monitoring socioeconomic inequalities in sexually transmitted infections, tuberculosis, and violence: geocoding and choice of area based socioeconomic measures the public health disparities geocoding project (US) // *Public Health Report*. – 2003. – V.118. – P. 240-260.
14. Shang H. Tuberculosis inder Schweiz. Schweiz Rundsch // *Medical Praxis*. – 1995. – V.84, N4. – P. 1114-1117.
15. Tupasi T., Radhakrishna S., Quelapio M. et al. Tuberculosis in the urban poor settlements in the Philippines // *International Journal Tuberculosis and Lung Disease*. – 2000. – V.4, N1. – P. 4-11.

**Информация об авторах**

*Мякишева Татьяна Владимировна* – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: phtisiatr67@yandex.ru

*Авдеева Татьяна Григорьевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: polikped@smolgmu.ru

*Винокуров Александр Иванович* – кандидат психологических наук, доцент, проректор по научной работе ОГБОУ ВО «Смоленский государственный институт искусств». E-mail: sgii@admin.smolensk.ru

*Бекезин Владимир Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: detbol@smolgmu.ru

## ОБЗОРЫ

УДК 616-003.93-611.748.54

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ АХИЛЛОВА СУХОЖИЛИЯ ПОСЛЕ ЕГО РАЗРЫВА**

© **Иванов А.В.<sup>1</sup>, Козлов Д.В.<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>БУ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы» МЗ СР ЧР, Россия, 428018, Чебоксары, Московский пр-т, 9

<sup>2</sup>ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», Россия, 214018, Смоленск, пр-т Гагарина, 27

<sup>3</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

*Резюме:* Обзор литературных источников, посвященный механизмам репаративной регенерации ахиллова сухожилия после его разрыва. Специфика анатомо-гистологических его особенностей, способствует как травме, так и репарации сухожилия. Так, наиболее частой причиной разрыва данного сухожилия в средней его трети, является зона наименьшего кровоснабжения. Обсуждаются другие этиологические факторы и механизмы травмы сухожилия. При множестве научных работ, посвященных репаративной регенерации, отсутствует единое мнение о тактике лечения разрывов сухожилия и его восстановления. Представлены результаты изучения стадий заживления сухожилий и методов оптимизации репаративных процессов. Обсуждаются вопросы регуляции фибропластической фазы с помощью активного управления ангиогенеза. Показана зависимость фибриллогенеза фазы ремоделирования от коллагена VI типа. Отмеченные проблемы определяют ее актуальность и объясняют интерес к данной теме специалистов различного профиля.

*Ключевые слова:* разрыв ахиллова сухожилия, репаративная регенерация сухожилий, стадии регенерации сухожилий

**CURRENT VIEWS ON MECHANISMS OF REPARATIVE REGENERATION IN RUPTURED ACHILLES TENDONS**

Ivanov A.V.<sup>1</sup>, Kozlov D.V.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>The Republican autopsy Bureau, Russia, 428018, Cheboksary, Moscow Av., 9

<sup>2</sup>Smolensk Regional Institute of pathology, Russia, 214018, Smolensk, Gagarin Av., 27

<sup>3</sup>Smolensk State Medical University, Russia, Krupskaya St., 28

*Summary:* Review on reparative regeneration of ruptured Achilles tendons is presented in the study. Specific anatomical and histological structure of Achilles tendon contributes to both injury and repairative management of the tendon. The most common cause of rupture in the middle of its one third is the area of the disorder of blood supply to the tendon. Some other etiological factors and mechanisms of injury of the Achilles tendon are discussed in the paper. There are many scientific publications on reparative regeneration there is no unified approach to the treatment in tendon ruptures, as well as on the mechanisms of its regeneration. The review includes information on stages of healing, as well as methods to optimize reparative processes. Opportunities to regulation of tendon healing with active management of angiogenesis are also discussed. There is certain evidence that the fibrillogenesis which is more active in the remodeling phase depends on the type VI collagen. All these points confirm significance the problem and clear up an interest of scientists to its solution.

*Key words:* Achilles tendon rupture, reparative regeneration of tendons, the stage of regeneration of tendons

**Введение**

Один из самых частых видов травмы ахиллова сухожилия (АС) – это его разрыв. Имеются различные теории причин, лежащих в основе данного вида повреждений. Считается, что наиболее часто разрыв возникает в средней его трети, а именно в зоне наименьшего кровоснабжения сухожилия. Оптимизация репаративных процессов поврежденной сухожильной ткани остается

актуальной и при наличии множества научных публикаций, посвященных репаративной регенерации, отсутствует единое мнение о тактике лечения свежих классических разрывов АС, а также о механизмах восстановления сухожилий. В литературе значительное внимание уделяется способности АС к совершенному восстановлению, т.е. процессу регенерации с полным восстановлением функциональной и анатомической целостности сухожилия. В научных публикациях подчеркивается, что органотипическое восстановление опорных органов наступает только при обеспечении определенных условий, одним из которых является обездвиженность «концов» поврежденного органа, достигаемый путем жесткой оперативной фиксации сухожилия на весь период его восстановления. Вопросы тактики лечения повреждения АС обсуждаются особенно активно среди специалистов. Используются и предлагаются различные методики оперативных вмешательств, методы сшивания разорванного АС. Исследователями разрабатываются классификации стадий и фаз репаративной регенерации сухожилия и ее теоретические основы. Показана роль цитокинов, фактора некроза опухоли, эпидермального, тромбоцитарного, фибробластического факторов роста, а также умеренных концентраций биологически активных веществ, ионов водорода, полиаминов, антикейлонов и др. Обсуждаются вопросы регуляции условий фибропластической фазы с помощью активного управления ангиогенеза. Имеются данные о том, что фибриллогенез, активно идущий в фазу ремоделирования, зависит от коллагена VI типа. Все отмеченные аспекты проблемы определяют ее актуальность и объясняют интерес к данной теме специалистов различного профиля.

#### **Анатомо-гистологическая характеристика ахиллова сухожилия**

АС является крупнейшим сухожильным комплексом человека. Анатомически оно представляет собой слияние апоневрозов камбаловидной и икроножной мышц в проксимальной зоне и жесткой фиксационной вставки на задней поверхности бугра пяточной кости в дистальной зоне сухожилия. Дистальный отдел АС имеет название энтезис [21]. Светомикроскопически данная структура представлена двукомпонентным комплексом. Клеточный компонент состоит из юных форм фибробластов и зрелых форм – теноцитов. Незрелые формы фибробластов синтезируют коллаген и отвечают за реорганизацию экстрацеллюлярного матрикса (цитоскелет сухожилия) [23]. Основой АС является коллаген I типа. Его процентное соотношение достигает 90% сухого остатка. Коллаген I типа формирует иерархическую структуру коллагеновых фибрилл, связанных между собой молекулами протеогликанов, с образованием сухожильных волокон и сухожильных пучков [4, 21].

Межфибрилярное пространство также богато гликозаминогликанами и водой. Особенностью коллагеновых фибрилл у сухожилий является продольная направленность компактно расположенных двух групп фибрилл с большим и малым сечением. Это может служить критерием идентификации органотипического заживления сухожилия [9]. Сухожильные волокна вместе с клеточным компонентом окружены рыхлой соединительнотканной прослойкой – эндотеноном, в составе которого идут кровеносные сосуды и нервные волокна. Сухожильные волокна имеют прерывистый ход в сухожильном комплексе. В свою очередь весь комплекс АС покрыт соединительнотканной оболочкой – эпитеноном. За передачу механической работы от одного волокна к другому отвечает матрикс сухожилия. Матрикс сухожилия в основном состоит из коллагена VI типа. Сухожильные волокна в составе сухожильного комплекса идут волнообразно и расположены в виде спирали [21].

Кровоснабжение АС имеет зональный характер. Кровоснабжение мышечно-сухожильной зоны осуществляется за счет терминальных сегментов внутримышечных сосудов, входящих в эндотенон. Латеральная сторона АС кровоснабжается из сегментов малоберцовой артерии в составе эпитенона. Медиальная зона питается за счет сегментов задней большеберцовой артерии, также расположенных в эпитеноне. Зона энтезиса сосудов не имеет [25]. Особую роль в развитии острой травмы по типу разрыва сухожилия отводят особенностям кровоснабжения АС. 75-80% первичных острых разрывов сухожильного волокна встречались в зоне наименьшего кровоснабжения сухожилий, что соответствует средней трети сухожильного комплекса, где реперфузия осуществляется только за счет сосудов ведущих от эпитенона [29]. При этом пролиферацию сосудов микроциркуляторного русла в толще ахиллова сухожилия рассматривают авторы как проявление тендопатии [24].

Иннервация сухожилия остается открытым дискуссионным вопросом. Известно, что сухожилие опутано целой сетью нервных волокон, которые располагаются в эпитеноне и эндотеноне, конечные нервные терминалы которых представлены тельцами Фатера-Пачини (ускорение и замедление импульса движения) и тельцами Руффини (датчики давления и растяжения), ноцицептерами (болевыми рецепторами), Сухожильный орган Гольджи, расположенный в проксимальной зоне сухожильного комплекса и выполняющий роль рецептора натяжения [18].

В современной литературе мало внимания уделяется гистоархитектонике фиброзно-хрящевого энтезиса АС. Первым отечественным автором, который описал строение энтезиса является Б.А. Долго-Сабуров. Известно, что в энтезисе выделяют четыре области: Первая область представляет собой плотно упакованную грубоволокнистую соединительную ткань. Сухожильные волокна этой области плавно прорастают в область неминерализованного фиброзного хряща и частично теряются в области кальцифицированного хряща, который четко отграничен от области неминерализованного хряща. Часть сухожильных волокон пенетрируют костную ткань кортикальной пластинки, сливаясь с костными трабекулами. Энтезис в основном выполняет амортизационную функцию АС [17].

### **Повреждения ахиллова сухожилия**

Разрыв средней трети сухожильного комплекса является одним из самых частых видов травмы АС. Согласно рабочей классификации разрывов, опубликованной Середой А.П. в 2014 г. по сроку прошедшему после разрыва, травмы следует подразделять на острые (до 72 ч.), подострые (от 72 ч. до 4 нед.), хронические (более 4 нед.). В зависимости от локализации выделяют отрыв с костным блоком, отрыв в месте прикрепления к пяточной кости, дистальный разрыв (менее 2 см от энтезиса), классический разрыв (отступив 2-6 см от энтезиса), разрыв апоневроза. Классический разрыв сухожилия составляет 88,7% всех травм АС [4]. Этиология разрыва многофакторная и неоднозначна. Существуют несколько теорий развития разрыва АС, согласно которым предрасполагающие факторы по отдельности или в некоторых сочетаниях приводят к развитию травмы. Однако, механизм разрыва АС при всех вариантах травмы, а также не зависимо от места локализации разрыва происходит одинаково: сокращенная трехглавая мышца голени в ответ на внезапное удлинение реагирует рефлекторным максимальным эксцентрическим сокращением, усилие которого достаточно для разрыва сухожилия [8]. В рамках дегенеративной теории развития травмы особенно выделяют тендопатии, тендиниты и синдром Хаглунда – экзостоз на задней части пяточной кости в сочетании с импичмент-тенопатией сухожилия [13]. Суть дегенеративной теории заключается в изменении прочности коллагена сухожильного волокна. Подтверждение данной теории отражены в работах Н.С. Пономаренко и И.А. Куклина, опубликованных в 2013 г. [11,12]. В основу механической теории легли микротравмы АС. Согласно гипотермической теории, при повышении температурного режима сухожильного комплекса снижается прочность сухожильного волокна в связи с повышением количества эластического компонента. Оптимальный температурный обмен поддерживается только в участках достаточного кровоснабжения. В свою очередь, к разрывам будут наиболее предрасположены плохо кровоснабжаемые участки. Генетическая теория рассматривает генетические факторы развития разрыва АС.

### **Оптимизация репаративных процессов поврежденных сухожилий**

Вопрос оптимизации репаративных процессов поврежденной сухожильной ткани до настоящего времени не теряет своей актуальности. Несмотря на множество научных публикаций, посвященной тематике репаративной регенерации, отсутствует единое мнение о тактике лечения свежих классических разрывов сухожилий, а также о механизмах восстановления сухожилий [7].

В 40-60-е годы XX в. представления о репаративной регенерации тканей опорно-двигательной системы основывались на том, что репарация сухожилий идет путем «органонетипического (несовершенное) восстановления» с образованием рубцовой («сухожилиеподобной» ткани). Это было связано с тем, что зачастую не достигались трудновыполнимые условия органотипического заживления [9].

В последнее время в литературе значительное внимание уделяется способности сухожилия к «органотипическому (совершенному) восстановлению», т.е. процессу регенерации с полным восстановлением функциональной и анатомической целостности сухожилия. В многочисленных научных публикациях подчеркивается, что органотипическое восстановление опорных органов наступает только при обеспечении трех основных условий. К первому условию необходимо относить обездвиженность «концов» поврежденного органа. Это достигается жесткой оперативной фиксацией сухожилия. Вторым условием органотипического заживления является максимальная сохранность оставшихся травмированных тканей при осуществлении фиксации. Последнее и немало важное условие репаративной регенерации – это обеспечение функции поврежденного органа на весь период сращения [10].

### **Стадии репаративной регенерации сухожилий**

Имеется классификация стадий и фаз репаративной регенерации сухожилий в зависимости от процессов, идущих в очаге репарации [28]. Автором выделено две стадии органотипического

заживления сухожилия: стадия репарации, которая включает в себя 3 фазы – альтеративно-воспалительную, экссудативного воспаления и фибропластическую; а также стадия ремоделирования. В альтеративно-воспалительную фазу, которая начинается сразу после альтерации и имеющую продолжительность не более одних суток выявляют в основном дегенеративные и некротические изменения. Следует отметить, что в ряде исследований имеются указания на дегенеративные изменения в сухожильном комплексе до момента травмы [27]. В зависимости от вида механического воздействия [3], а также индивидуальных анатомо-физиологических особенностей самого сухожилия альтеративно-воспалительная фаза может удлиниться пропорционально площади повреждения. Последующая тактика лечения повреждения АС будет напрямую зависеть не только от вида травмы, но и от указанных выше особенностей альтеративно-воспалительной фазы [13].

Нейрональная регуляция гомеостаза АС является важным фактором репаративной регенерации сухожилия. Уровень сенсорных нервных волокон эндотенена в альтеративно-воспалительную стадию резко уменьшается и не приходит к первоначальному уровню даже к началу стадии ремоделирования. Однако пролиферация нервных окончаний в сухожильном комплексе идет за счет врастания нервных волокон эпитеина в толщу сухожильного волокна [16]. Отдельным аспектом изучения являются методы сшивания разорванного сухожилия. По мнению авторов, основанном на сравнительном анализе объективных и субъективных результатов сшивания сухожилий «с точки зрения полициклической стабильности, а также прочности на разрыв, риска расположения в зоне дегенеративных изменений сухожилия и экстенсивности с точки зрения прочности шва сухожильной ткани» [5], оптимальным швом, при травме без изменения длины сухожилия является сухожильный шов «krackow» с тремя ярусами петель, наложенный двумя нитями.

Значительный интерес представляют исследования по применению различных методов тендопластики. Так, обосновано использование в качестве аутотрансплантата пластического материала на основе ксеноперикарда с целью замещения имеющихся дефектов сухожильного волокна [14]. При этом показано, что начало фазы экссудативного воспаления ознаменуется запуском воспаления в очаге повреждения, в котором принимают участие эндогенные факторы, стимулирующие репаративную регенерацию сухожильной ткани в эту фазу. К ним относятся цитокины, фактор некроза опухоли, эпидермальный, тромбоцитарный, фибробластический факторы роста, а также умеренные концентрации биологически активных веществ, ионов водорода, полиамины, антикейлоны и др. [22]. Указывается на роль макрофагов в процессе репаративной регенерации как регулятора миграции из костного мозга стволовых клеток в очаг повреждения [6].

В ряде работ имеется упоминание о процессах регуляции активности эндогенных факторов заживления. Так, например, показана роль опосредованного влияния низкомолекулярного гепарина, который с одной стороны тормозит процесс формирования коллагеновых волокон, с другой стороны активирует пролиферацию фибробластов [20]. В фазу экссудативного воспаления (2-4 сут.) на фоне изменений характерных для первой фазы репарации начинают преобладать экссудативные явления, в виде появления клеточного инфильтрата, с наличием в очаге единичных разнонаправленных коллагеновых фибрилл. Наряду с этим наблюдается образование кровяного сгустка в очаге повреждения.

Срок начала фибропластической фазы репаративной стадии до сих пор остается дискуссионным и не разрешенным моментом в заживлении сухожилия. В основном это связано с многообразием клеточных элементов соединительной ткани, их функциональными различиями на разных стадиях дифференцировки, сложными взаимосвязями в процессах регуляции целенаправленного формирования органотипического волокна. В фибропластическую фазу репаративной стадии заживления сухожилия (5-28 сут.), наряду с появлением большого количества незрелых фибробластов и их постепенной трансформации в зрелые формы, выявляется интенсивный рост сосудов микроциркуляторного русла, начало процесса «упорядочивания» коллагеновых волокон в очаге репарации и снижение выраженности экссудативной реакции.

Регуляции условий фибропластической фазы с помощью активного управления ангиогенеза посвящено небольшое количество научных работ. Доказано, что адекватное кровообращение в зоне репаративной регенерации является одним из факторов, приводящих к органотипичному восстановлению сухожилия [9]. Так, например, отмечена особая роль пероцитов в регуляции развития и роста новообразованных сосудов микроциркуляторного русла регенерирующей соединительной ткани [1]. В ряде публикаций указывается на целесообразность применения аллогенного мембранного трансплантата для окутывания области реконструктивной или восстановительной операции [15]. По мнению автора, применение этой методики ведет к оптимизации заживления сухожилия за счет активной стимуляции ангиогенеза во время

фибропластической стадии репаративной регенерации. Долгое время считалось, что заживление заканчивается процессом созревания соединительной ткани, однако в современных работах авторы указывают на наличие фазы ремоделирования, т.е. фазы анатомо-функционального восстановления сухожилия на органном уровне. В эту фазу, как правило, к 30 сут. после повреждения, начинается активный процесс «упорядочивания» коллагеновых волокон и заканчивается процесс формирования внеклеточного матрикса АС [3]. Активно идущий в фазу ремоделирования фибрилlogenез, зависит от уровня коллагена VI типа. Так, недостаточное образование коллагена VI типа приводит к развитию аномальных фибрилл с меньшим диаметром сечения, и как следствие, к увеличению количества сухожильных волокон. Это ведет за собой потерю жесткости с увеличением эластичности сухожильного комплекса, т.е. к риску развития растяжения АС [22].

Стоит отметить, что патогенез разрыва сухожилия не зависит от диаметра образованных в процессе репарации коллагеновых фибрилл [26]. Однако количественная и качественная характеристика коллагена является важным показателем органотипического заживления сухожильного комплекса [19]. Разработка реабилитационных мер и практик для оптимизации стадии ремоделирования сухожилия является важным условием для органотипического заживления сухожилия [2]. Считается, что процесс органотипического заживления заканчивается в среднем к 112 суткам. Гистологически значимыми принято считать следующие зоны регенерирующего АС: без клеточная зона, проксимальная и дистальная зона сухожильного волокна, а также зона перитенума. В зоне перитенума чаще наблюдали процесс апоптоза клеток окружающей клетчатки. В проксимальной и дистальной зонах АС отмечали особенности васкуляризации, а в бесклеточной зоне контролировали процесс разрушения цитоскелета сухожилия [30].

## Заключение

Таким образом, понимание сущности механизмов репаративной регенерации поврежденных сухожилий позволяет выявить структурно-функциональную детализацию каждой стадии этого процесса. Определенное значение в раскрытии механизмов репаративной регенерации поврежденных сухожилий имеет исследование, задачей которого является изучение различных уровней организации патоморфологического субстрата, включая клеточный, тканевой и организменный.

## Литература

1. Банин В.В. Роль перицитов в механизме новообразования сосудов регенерирующей соединительной ткани // Морфология. – 2004. – №1. – С. 45-50.
2. Гершбург М.И., Попов С.Н., Ахмида А.М. Физическая реабилитация после оперативного лечения разрыва ахиллова сухожилия у спортсменов // Лечебная физкультура и спортивная медицина. – 2012. – №7. – С. 28-34.
3. Горбач Е.Н., Матвеева Е.Л., Романенко С.А. и др. Состояние внеклеточного матрикса кожи экспериментальных животных при удлинении голени по Илизарову // Гений ортопедии. – 2011. – №3. – С. 137-141.
4. Грицюк А.А., Серeda А.П. Ахиллово сухожилие. – Москва: РАЕН, 2010. – 314 с.
5. Ефименко Н.А., Грицюк А.А., Серeda А.П. Диагностика разрывов сухожилия // Клиническая медицина. – 2011. – №3. – С. 64.
6. Казакова И.А. Механизмы влияния макрофагов на репаративную регенерацию: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Екатеринбург, 2014. – 24 с.
7. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Уразильдеев Р.З. и др. Лечение повреждений ахиллова сухожилия: историческая справка // Гений ортопедии. – 2011. – №4. – С. 132-137.
8. Ким Ю.Д. Наш взгляд на причины и механизм подкожного разрыва ахиллова сухожилия. // Аспирантский вестник Поволжья. – 2011. – №5. – С. 133-137.
9. Лаврищева Г.И., Оноприенко Г.А. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей. – М.: Медицина, 1996. – 208 с.
10. Лаврищева Г.И., Михайлова Л.Н., Черкес-Заде Д.И., Оноприенко Г.А. Об оптимальных условиях репаративной регенерации опорных органов // Гений ортопедии. – 2002. – №1. – С. 121-126.
11. Пономаренко Н.С., Куклин И.А., Тишков Н.В. и др. Первичная пластика ахиллова сухожилия сухожилием подошвенной мышцы с целью профилактики повторных разрывов (экспериментальное исследование) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – Т.89, №1. – С. 115-120.



12. Пономаренко Н.С., Куклин И.А., Тишков Н.В. и др. Первичная пластика ахиллова сухожилия сухожилием подошвенной мышцы (клинический случай) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – Т.89, №.1. – С. 74-79.
13. Середа А.П., Кавалерский Г.М. Синдром Хаглунда: историческая справка и систематический обзор // Травматология и ортопедия России. – 2014. – №1. – С. 71.
14. Сивоконь С.В., Митрошин А.Н., Кислов А.И. и др. Исследование биоинтеграции ксеноперикарда при пластике дефектов сухожильно-связочных структур // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. – Т.15, №3. – С. 35-43.
15. Щербаков Д.А. Анатомическое обоснование миотендопластики с использованием соединительнотканых аллотрансплантатов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2012. – 22 с.
16. Ackermann P.W. Neuronal regulation of tendon homeostasis // International Journal of Experimental Pathology. – 2013. – V.94, N4. – P. 271-286.
17. Benjamin M., Toumi H., Ralphs J.R. et al. Where tendons and ligaments meet bone: attachment sites ('entheses') in relation to exercise and/or mechanical load // Journal of Anatomy. – 2006. – V.208, N4. – P. 471-490.
18. Bjur, D., Alfredson, H., Forsgren, S. The innervation pattern of the human Achilles tendon. Studies on the normal and tendinosis tendon using markers for general, sensory and sympathetic innervations // Cell and Tissue Research. – 2004. – P. 201-206.
19. Couppé C., Hansen P., Kongsgaard M. et al. Lower strength of the human posterior patellar tendon seems unrelated to mature collagen cross-linking and fibril morphology // Journal of Applied Physiology. – 2010. – V.108, N1. – P. 47-52.
20. Esen E., Cila E., Ozoğul C. et al. The effect of low-molecular-weight heparin on rat tendon healing // Acta orthopaedica et traumatologica turcica. – 2009. – V.43, N1. – P. 54-61.
21. Freedman B.R., Gordon J.A., Soslowsky L.J. The Achilles tendon: fundamental properties and mechanisms governing healing // Muscles, ligaments and tendons journal. – 2014. – V.4, N2. – P. 245.
22. Izu Y., Ansoorge H.L., Zhang G. et al. Dysfunctional tendon collagen fibrillogenesis in collagen VI null mice // Matrix biology. – 2011. – V.30, N1. – P. 53-61.
23. Kannus P. Structure of the tendon connective tissue. // Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports. – 2000. – V.10, N6. – P. 312-320.
24. Knobloch K. The role of tendon microcirculation in Achilles and patellar tendinopathy // Journal of Orthopaedic Surgery Research. – 2008. – V.3, N1. – P. 1-13.
25. Lui P.P.Y., Peng Z., Chan K.M., Qin L. Biology and augmentation of tendon-bone insertion repair // Journal Orthopaedic Surgery Research – 2010. – V.5, N1. – P. 1-14.
26. Magnusson SP, Qvortrup K, Larsen J.O. et al. Collagen fibril size and crimp morphology in ruptured and intact Achilles tendons // Matrix biology. – 2002. – V.21, N4. – P. 369-377.
27. Paavola, M., Kannus, P., Järvinen, T.A. et al. Achilles tendinopathy // The Journal of Bone & Joint Surgery. – 2002. – V. 84, N11. – P. 2062-2076.
28. Strickland J.W. Development of Flexor Tendon Surgery: Twenty-Five Years of Progress // Journal Hand Surgery – 2000. – V.25, N2. – P. 214-235.
29. Zantop T., Tillmann B., Petersen W. Quantitative assessment of blood vessels of the human Achilles tendon: an immunohistochemical cadaver study // Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. – 2003. – V.123, N9. – P. 501-504.
30. Wong J.K.F., Alyouha, S., Kadler, K.E. et al. The cell biology of suturing tendons // Matrix Biology. – 2010. – V.29, N6. – P. 525-536.

### **Информация об авторах**

*Иванов Антон Викторович* – врач-патологоанатом межрайонного патологоанатомического отделения Республиканского бюро судебно-медицинской экспертизы, Чебоксары. E-mail: dr.still-virtue@yandex.ru

*Козлов Дмитрий Васильевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением клинической патологии №2 ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», профессор кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kvd.47@mail.ru

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ****ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ***УДК 616-035.1***ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОДДЕРЖКИ ЛИЦ, СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ****© Крикова А.В., Леонова К.Д., Алимова И.Л., Рафальский В.В.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

*Резюме:* Целью работы явилось изучение правового регулирования государственной помощи лицам, страдающим сахарным диабетом I и II типа. Был проведен контент-анализ нормативно-правовой документации, регламентирующей поддержку лиц, страдающих сахарным диабетом. На сегодняшний день в Российской Федерации проводится активная социальная политика, направленная на раннюю диагностику сахарного диабета, предотвращение развития его осложнений и улучшение качества жизни пациентов, которая основана на комплексе мер социально-экономического, правового и медико-организационного характера. Создана и совершенствуется законодательная и нормативная правовая база, включающая ряд Федеральных законов, постановлений Правительства РФ, приказов министерств и ведомств. Данные факты определили СД в качестве первых приоритетов национальных систем здравоохранения всех стран мира, в том числе и Российской Федерации.

*Ключевые слова:* социально значимые заболевания, сахарный диабет, государственный контроль

**LEGAL REGULATION OF GOVERNMENTAL SUPPORT OF DIABETIC PATIENTS****Krikova A.V., Leonova K.D., Alimova I.L., Rafalsky V.V.***Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

*Summary:* The aim of the study was to estimate legal regulation of the governmental support of patients with diabetes mellitus type I and type II. Russian Government provides the active social policy in early diagnosis, prevention of complications and improvement in patients with diabetes mellitus type I and type II. This policy includes a complex of social, economic, legal and medico-organizational approaches. For this reasons a complex of Federal laws, resolutions of the Government of the Russian Federation, orders of the ministries and its departments was created. These facts have identified diabetes as the first priorities of national health systems of all countries of the world, including the Russian Federation.

*Key words:* socially significant diseases, diabetes mellitus, government support

**Введение**

Известно, что сахарный диабет (СД) это тяжелое эндокринное заболевание, сопряженное с ранней инвалидизацией и смертностью. Различают два основных типа диабета, связанных в зависимости от типа либо с абсолютной инсулиновой недостаточностью либо с инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью. Относительно высокая стоимость препаратов, в том числе инсулина, а также необходимость пожизненной терапии, обуславливает значительные затраты системы здравоохранения на ведение таких пациентов. Актуальность анализа обеспечения пациентов с СД лекарственными препаратами и медицинскими изделиями также обусловлена тяжелым и неконтролируемым течением заболевания в условиях недостаточной терапии, приводящим к тяжелым кетоацидозам и смерти. Особая актуальность связана, в том числе и с тем, что диагноз СД в настоящее время все чаще регистрируется у детей и подростков.

Неутешителен и тот факт, что численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2014 г. достигла более 380 млн. человек. В Российской Федерации (РФ), как и во всех странах мира, отмечаются высокие темпы роста заболеваемости СД [3].

Данные факты определили СД в качестве первых приоритетов национальных систем здравоохранения всех стран мира. Кроме того, столь стремительный рост заболеваемости СД послужил причиной принятия Резолюции ООН 61/225 от 20 декабря 2006 г. «О Сахарном диабете», в рамках которой государства разрабатывают национальные стратегии профилактики и лечения диабета, совершенствуют государственный контроль соблюдения стратегий.

Целью работы явилось изучение правового регулирования государственной помощи лицам, страдающим сахарным диабетом.

### **Методика**

В ходе исследования был проведен качественно-количественный анализ содержания документов, регламентирующих поддержку лиц, страдающих сахарным диабетом, при помощи стандартной методики исследования в области общественных наук – контент-анализа.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

В РФ социальная защита больных СД находится под особым контролем государства, что связано с высокой социально-экономической значимостью заболевания. Отметим, что в РФ СД наряду со злокачественными новообразованиями, психическим расстройствами, гепатитами В и С и другими заболеваниями входит в перечень социально значимых заболеваний [2].

Конституция РФ является основой формирования государственной политики, в том числе и в области диабетологической помощи населению РФ. В соответствии с 41-й статьей Конституции закреплено право гражданина на охрану здоровья и медицинскую помощь. В соответствии с Конституцией приняты «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан в Российской Федерации», которые устанавливают правовые организационные и экономические принципы в области охраны здоровья граждан.

Особая государственная поддержка в РФ оказывается такой категории граждан, как инвалиды. Согласно постановлению Правительства РФ от 20 февраля 2006 г. №95 «О порядке и условиях признания лица инвалидом» по решению медико-социальной экспертизы больной СД может быть признан инвалидом. Данный нормативный акт устанавливает условия признания лица инвалидом, порядок проведения медико-социальной экспертизы и порядок переосвидетельствования инвалида. Федеральный закон от 24 ноября 1995 г. №181 «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» определяет государственную политику в области социальной защиты инвалидов, т.е. обеспечение инвалидам равных с другими гражданами возможностей в реализации гражданских, экономических, политических и других прав и свобод. В РФ большинство детей и подростков, страдающих СД, являются детьми-инвалидами. В соответствии с главой 2 Федерального закона от 17 июля 1999 г. №178 «О государственной социальной помощи» дети-инвалиды имеют право на получение государственной социальной помощи в виде социальных пособий, социальных доплат к пенсии, субсидий, жизненно необходимых товаров, набора социальных услуг. Социальные услуги включают: обеспечение лекарственными препаратами и медицинскими изделиями по рецептам, предоставление путевки на санаторно-курортное лечение, бесплатный проезд на пригородном железнодорожном транспорте.

Инструментом, позволяющим обеспечить пациентов доступной, качественной и безопасной медицинской помощью, в том числе фармакотерапией, является стандартизация медицинской помощи населению [4]. Организация оказания медицинской помощи детям и подросткам, больным СД, регламентируется приказом Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. №908н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Детская эндокринология»». Взрослому населению организацию оказания медицинской помощи регламентирует приказ Минздрава РФ от 12 ноября 2012 г. №899н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «Эндокринология»». Кроме того, существуют стандарты медицинской помощи при инсулинзависимом и при инсулиннезависимом СД, в которых подробно раскрывается перечень медицинских услуг и назначение препаратов.

В целях повышения эффективности мероприятий по развитию диабетологической помощи населению в РФ разработаны положения о школе обучения больных СД, о территориальных диабетологических центрах и о кабинете диабетической стопы.

В связи с неуклонным ростом числа пациентов с СД актуальным в настоящее время является изучение эпидемиологической ситуации по заболеванию не только в масштабах страны, но и каждого отдельного региона. С целью совершенствования системы мониторинга эпидемиологической обстановки по СД, контроля лечения, оценки его эффективности, учреждения здравоохранения ведут государственный регистр сахарного диабета (ГРСД).

В современном понимании ГРСД – это автоматизированная информационно-аналитическая система мониторинга эпидемиологической ситуации в стране в отношении распространенности

СД и его осложнений, состояния здоровья больных, качества лечебно-профилактической помощи, прогнозирования медицинских, социальных и экономических аспектов диабета. ГРСД представляет собой сеть региональных центров субъектов Федерации, работающих по единой программе, которые создают базы персональных данных и ежегодно представляют их в Федеральный центр ГРСД (ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗРФ), где их анализируют в стандартной форме. В свою очередь Федеральный центр ГРСД готовит совокупный анализ всех эпидемиологических показателей по СД для передачи отчета в Министерство здравоохранения РФ [3]. Работа ГРСД регламентируется приказами и письмами Министерства здравоохранения РФ [5, 6, 7, 8].

На сегодняшний день лекарственное обеспечение определенных групп населения, предусмотренных в соответствии с законодательством России и субъектов РФ, является одной из основных задач государственной политики в области здравоохранения. Наиболее важным аспектом фармацевтической помощи является льготное обеспечение лекарственными средствами. В 1994 г. Правительством РФ было утверждено постановление от 30 июля 1994 г. №890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшения обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами». В соответствии с которым, отдельным группам населения и лицам с определенными заболеваниями лекарственные средства по рецептам врача должны отпускаться бесплатно или на льготных условиях с 50% скидкой. В соответствии с данным документом больные СД входят в категорию граждан, имеющих право на бесплатное получение лекарств, кроме того, в Федеральном законе «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» подчеркнута необходимость осуществления мер социальной поддержки при оказании медико-социальной помощи и лекарственного обеспечения граждан, страдающих социально значимыми заболеваниями. Назначение и выписывание льготных лекарственных средств осуществляется медицинскими работниками в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. №1175 «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты. Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».

Необходимо отметить, что финансирование бесплатного и льготного отпуска лекарственных средств осуществляется за счет не только федерального бюджета, но и бюджетов субъектов РФ и средств фондов обязательного медицинского страхования всех уровней.

Для обеспечения большей доступности лекарственного обеспечения препараты для лечения СД, как упоминалось выше, входят в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП, далее – Перечень). По состоянию на 2015 г. Перечень включает следующие препараты для лечения СД: инсулины и их аналоги – 11 международных непатентованных наименований и гипогликемические препараты, кроме инсулинов – 8 международных непатентованных названий. Данный Перечень необходим как механизм государственного регулирования цен на лекарственные средства с целью повышения доступности лекарственных препаратов для населения и медицинских организаций, в частности, оказывающих медицинскую помощь больным СД [1]. Порядок ценообразования на данный Перечень регламентирован и установлены: правила государственной регистрации предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в Перечень ЖНВЛП; правила ведения государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в Перечень ЖНВЛП; правила установления предельных размеров оптовых и предельных размеров розничных надбавок к фактическим отпускным ценам производителей на лекарственные препараты, включенные в Перечень ЖНВЛП.

Данные по зарегистрированным ценам на ЖНВЛП вносятся в Государственный реестр цен на лекарственные средства, относящиеся к данному перечню. Предельные размеры оптовых и предельные размеры розничных надбавок к фактическим отпускным ценам производителей устанавливают органы исполнительной власти субъектов РФ в соответствии с методикой, утверждаемой Федеральной службой по тарифам. В Смоленской области действует постановление Администрации Смоленской области от 22 декабря 2010 г. №809 «Об установлении предельных размеров оптовых и предельных размеров розничных надбавок к фактическим отпускным ценам производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП», в соответствии с которым предельные размеры оптовых надбавок для цены до 50 руб. – 16%, от 50 руб. до 500 руб. – 14%, свыше 500 руб. – 12%.

Кроме лекарственных препаратов распоряжением Правительства РФ от 29 декабря 2014 г. №2762-р утвержден перечень медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а так же перечень медицинских изделий, отпускаемых по

рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг. Перечень изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов, отпускаемых по рецептам врача, утвержден приказом Минздрава №1 от 9 января 2007 г. Данные документы дают право на получение следующих медицинских изделий: помпа амбулаторная инсулиновая инфузионная со встроенным глюкометром, игла-скарификатор автоматическая, система мониторинга глюкозы в крови для домашнего использования, автоинъектор инсулина стандартный, со сменным картриджем, тест-полоски для определения содержания глюкозы в крови, шприц-ручка, иглы инсулиновые.

Таким образом, порядок оказания медицинской, фармацевтической и социальной помощи больным СД определяется законодательством РФ в виде Федеральных законов, постановлений и распоряжений Правительства (табл. 1) и законов Министерства здравоохранения (табл. 2).

Таблица 1. Перечень нормативно-правовых актов, регламентирующих порядок диабетологических мероприятий в РФ (Федеральные законы и постановления Правительства РФ)

Тип	Номер, дата утверждения	Наименование нормативно-правового акта
Федеральный закон	№181-ФЗ, 24 ноября 1995 г.	О социальной защите инвалидов в Российской Федерации
Федеральный закон	№323-ФЗ, 21 ноября 2011 г.	Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации
Федеральный закон	№178-ФЗ, 17 июля 1999 г.	О государственной социальной помощи
Федеральный закон	№44-ФЗ, 5 апреля 2013 г.	О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд
Постановление Правительства РФ	№715, 1 декабря 2004 г.	Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих
Постановление правительства РФ	№95, 20 февраля 2006 г.	О порядке и условиях признания лица инвалидом
Постановление Правительства РФ	№890, 30 июля 1994 г. (с изм. и доп.)	О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшения обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами
Постановление Правительства РФ	№865, 29 октября 2010г.	О государственном регулировании цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов
Распоряжение правительства РФ	№2782-р, 30 декабря 2014 г.	Об установлении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2015 г.
Распоряжение правительства РФ	№2762-р, 29 декабря 2014 г.	Об утверждении перечня медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи

На основании вышеперечисленных документов каждый субъект, в том числе Смоленская область, разрабатывает региональные нормативные акты (табл. 3).

## Заключение

Таким образом, в Российской Федерации нормативно-правовое регулирование государственной поддержки лиц, страдающих сахарным диабетом соответствует мировой стратегии и основывается на ряде принципов: на признании поддержки пациентов с сахарным диабетом важным направлением государственной политики; на государственном снабжении граждан и учреждений здравоохранения лекарственными средствами, медицинскими изделиями, высокотехнологичной медицинской помощью и оказание им социальной помощи в виде набора социальных услуг; на регулировании ценообразования на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные

препараты; на разработке государственной системы мониторинга; на совершенствовании нормативно-правовой базы в отношении социально значимых заболеваний.

Таблица 2. Перечень нормативно-правовых актов, регламентирующих порядок диабетологических мероприятий в РФ (Приказы Министерства здравоохранения РФ)

Тип	Номер, дата утверждения	Наименование нормативно-правового акта
Приказ Министерства здравоохранения	№1175, 20 декабря 2012 г.	Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения
Приказ Министерства здравоохранения	№267, 16 июля 2001 г.	О развитии диабетологической помощи населению Российской Федерации
Приказ Министерства здравоохранения	№930н, 29 декабря 2014 г.	Об утверждении Порядка организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи с применением специализированной информационной системы
Приказ Министерства здравоохранения	№707, 9 сентября 2014 г.	Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при инсулинзависимом сахарном диабете
Приказ Министерства здравоохранения	№1552н, 24 декабря 2012 г.	Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инсулинзависимом сахарном диабете
Приказ Министерства здравоохранения	№1, 9 января 2007 г.	Об утверждении Перечня изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов, отпускаемых по рецептам врача
Приказ Министерства здравоохранения	№785н, 15 июня 2013 г.	О порядке отпуска лекарственных средств

Таблица 3. Перечень нормативно-правовых актов, регламентирующих порядок диабетологических мероприятий в Смоленской области

Тип	Номер, дата утверждения	Наименование нормативно-правового акта
Областной закон	№114-з, 28 декабря 2004 г.	О здравоохранении в Смоленской области
Постановление Администрации Смоленской области	№809, 22 декабря 2010 г.	Об установлении предельных размеров оптовых и предельных размеров розничных надбавок к фактическим отпускным ценам производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП
Постановление Администрации Смоленской области	№952, 30 декабря 2014 г.	Об утверждении территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 г. и на плановый период 2016 и 2017 гг.

## Литература

1. Нор Т.Ю. Роль перечней лекарственных средств в системе лекарственного обеспечения населения Российской Федерации // Лекарственное обеспечение в России. – 2011. – №1. – С. 14-18.
2. Об организации работы по формированию Перечня лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи. Приказ Министерства здравоохранения и соц. развития РФ №93 от 15 февраля 2006 г.

3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Проблемы эндокринологии.– 2015. – №1, вып. 2. – С.105.
4. Тарычев В.В. Легитимность стандартов оказания скорой медицинской помощи// Медицинское право. – 2014. – №1. – С. 49-50.
5. О мерах по реализации Федеральной целевой программы «Сахарный диабет». Приказ Министерства здравоохранения РФ №404 от 10 декабря 1996 г.
6. О мероприятиях по созданию региональных центров государственного регистра больных сахарным диабетом. Приказ Министерства здравоохранения РФ №405 от 15 ноября 2001 г.
7. О совершенствовании работы государственного регистра больных сахарным диабетом. Письмо Министерства здравоохранения РФ №2510/5020-02-32 от 20 мая 2002 г.
8. О совершенствовании работы по созданию региональной сети государственный регистр. Приказ Министерства здравоохранения РФ №193 от 31 мая 2000 г.

### **Информация об авторах**

*Крикова Анна Вячеславовна* – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой управления и экономики фармации ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anna.krikova@mail.ru

*Леонова Ксения Дмитриевна* – преподаватель кафедры управления и экономики фармации ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Ks.leonova.90.@mail.ru

*Алимова Ирина Леонидовна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Ks.leonova.90.@mail.ru

*Рафальский Владимир Витальевич* – доктор медицинских наук, профессор кафедры управления и экономики фармации ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: v.rafal'skiy@mail.ru

## ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.353-002.4

#### **СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КОММЕРЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ МЁДА И НАТИВНОГО МЁДА В ОТНОШЕНИИ ШТАММОВ С ЭКСТРЕМАЛЬНЫМИ ФЕНОТИПАМИ УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ**

© Привольнев В.В., Плешков В.Г., Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В.

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

*Резюме:* В клинической практике ряда стран широко используются местные препараты на основе мёда для лечения хирургических инфекций. В условиях растущей антибиотикорезистентности поиск новых антибактериальных средств является актуальной задачей. С целью сравнения антимикробной активности зарубежных местных препаратов для лечения ран и раневой инфекции на основе мёда и отечественного нативного мёда проведено исследование *in vitro*. В публикации представлены результаты данного исследования с детализацией фенотипов резистентности возбудителей из коллекции 92 актуальных мультирезистентных штаммов полученных от пациентов с хирургическими инфекциями из 40 регионов России. Продемонстрировано преимущество нативного мёда из г. Смоленска над образцами из Великобритании и Новой Зеландии, и получены данные о его высокой активности по отношению к экстремально резистентным штаммам. Мёд из Смоленска может быть использован для создания новых высокоактивных местных антимикробных препаратов.

*Ключевые слова:* мёд, мультирезистентность, полирезистентные штаммы, хирургическая инфекция

#### **COMPARATIVE STUDY OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF COMMERCIAL PREPARATIONS OF HONEY AND NATIVE HONEY AGAINST STRAINS WITH EXTREME PHENOTYPES ANTIMICROBIAL RESISTANCE**

Privolnev V.V., Pleshkov V.G., Eidestein M.V., Sukhorukova M.V.

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

*Summary:* There are many local ointments and gels on the basis of local honey (manuka) for the treatment of surgical infections in the clinical practice of western countries a number. In the conditions of increasing antibiotic resistance we urgently need new antibacterial drugs especially to cure local surgical infections. The aim of the investigation was to compare the antimicrobial activity of foreign topical preparations for the treatment of wounds and wound infections based on honey and honey domestic native studied *in vitro*. The publication presents the results of this study with details of phenotypes of resistant pathogens from the collection of 92 strains obtained from patients with surgical infections from 40 regions of Russia. It demonstrates the benefits of native honey from Smolensk on samples from the UK and New Zealand, and obtained data on its high activity in relation to the extremely resistant strains. Smolensk honey can be used to create new high-level local antimicrobial agents.

*Key words:* honey, multiresistance, multiresistant strains, surgical infection

### **Введение**

В последнее десятилетие возрос интерес к применению мёда и препаратов на его основе для лечения различных инфекций. Ряд исследований подтверждает не только положительное действие мёда на раневой процесс, подавление инфекции, но и то, что действие мёда не зависит от типа раны и наличия устойчивости у возбудителя инфекции к антимикробным препаратам [2].

Антимикробная активность мёда длительное время объяснялось сочетанием таких свойств как  $pH < 4$ , высокая осмолярность, наличие перекиси водорода и метилглиоксаля. При этом большее внимание получил мёд из Австралии и Новой Зеландии manuka в отношении которого проведено множество клинических и экспериментальных работ [3]. Последний всплеск интереса к мёду связан с его мощным антибактериальным действием в отношении полирезистентной патогенной флоры. В частности, подавления роста MRSA, VSE, VRE выделенных из ран пациентов. Эти данные уже привели к разработке и внедрению медицинских продуктов на основе мёда: гелей,



мазей, повязок для ран. Часть из них содержат 100% мёд, другие сочетание мёда и альгинатов. Изучение и применение нативного мёда и его препаратов в лечении инфицированных ран подробно изложено в нашей предыдущей публикации [1].

Однако, как стало очевидно относительно недавно антимикробная активность мёда в наибольшей степени обусловлена антимикробными пептидами. Так, значительно продвинулись в изучении апидацина, который выделяет медоносная пчела. Модифицированный апидацин ранее уже показал эффективность *in vitro* против *K. pneumonia* и *P. aeruginosa* [4, 5].

Нам не удалось обнаружить в литературе современных данных об антибактериальной активности нативного российского мёда по отношению к актуальным полирезистентным штаммам, также как и работ сравнивающих антибактериальную активность готовых местных антибактериальных препаратов мёда и нативного мёда.

Целью исследования явился сравнительный анализ антибактериальной активности препаратов мёда и нативного мёда в отношении штаммов с экстремальными фенотипами устойчивости к антимикробным препаратам (АМП).

## Методика

В исследования были использованы 6 различных образцов мёда (табл. 1).

Таблица 1. Образцы меда, использованные в исследовании

№ образца	Продукт	Источник
1	Мед натуральный	Демидовский район Смоленской области
2	Manuka	New Zeland Honey (Новая Зеландия)
3	Activon Tube	Medical Grade Manuka Honey (Великобритания)
4	Мед натуральный	Ростов-на-Дону
5	Мед натуральный	Гагаринский район Смоленской области
6	Мед натуральный	Монастырщинский район Смоленской области

Образцы 1, 5 и 6 являлись образцами мёда лета 2014 г. из различных районов Смоленской области удалённых друг от друга на расстоянии от 130 км до 300 км. Образец 2 производства Новой Зеландии из мёда манука и образец 3 производства Великобритании из мёда манука Новой Зеландии были приобретены в аптеке г. Лондон за £70. На момент исследования у препаратов не истёк срок годности и оба они рекомендованы в ряде стран Европы, а также в Австралии и Новой Зеландии как препараты для местного лечения различных видов ран и раневой инфекции. Образец 4 – мёд из г. Ростов-на-Дону. На момент исследования мёду образцов 1, 5 и 6 было не менее 5 мес.

Для исследования выбраны изоляты бактерий с известным профилем чувствительности к АМП и установленными генетическими детерминантами устойчивости для экстремально резистентных изолятов (табл. 2, 3).

Таблица 2. Характеристика исследуемых изолятов бактерий с известным профилем чувствительности к антимикробным препаратам

Вид микроорганизма	n	Чувствительные к карбапенемам	Нечувствительные к карбапенемам, не продуцирующие карбапенемазы	Нечувствительные к карбапенемам, продуцирующие карбапенемазы
<i>Acinetobacte baumannii</i>	22	2	-	20
<i>Enterobacter cloaceae</i>	2	-	2	-
<i>Escherichia coli</i>	4	1	2	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	3	-	10
<i>Serratia marcescens</i>	3	-	1	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24	5	1	18
<i>Staphylococcus aureus</i> – MRSA	18	0	нп*	нп*
<i>Staphylococcus aureus</i> – MSSA	5	5	нп*	нп*

Примечание: \*нп – не применимо

Таблица 3. Список тестируемых изолятов бактерий с известным профилем чувствительности к антимикробным препаратам

Вид	Основной механизм устойчивости	Число штаммов
<i>P. aeruginosa</i>	VIM-2 <sup>1</sup>	13
<i>P. aeruginosa</i>	Carb-S <sup>2</sup>	5
<i>P. aeruginosa</i>	Carb-R, CP-neg <sup>3</sup>	3
<i>P. aeruginosa</i>	GES-5 <sup>4</sup>	1
<i>P. aeruginosa</i>	IMP-1 <sup>5</sup>	1
<i>A. baumannii</i>	OXA-40-like <sup>6</sup>	10
<i>A. baumannii</i>	OXA-23-like <sup>7</sup>	3
<i>A. baumannii</i>	OXA-58-like <sup>8</sup>	7
<i>A. baumannii</i>	Carb-S	1
<i>K. oxytoca</i>	Carb-S	1
<i>E. coli</i>	Carb-S	1
<i>K. pneumoniae</i>	Carb-S	3
<i>K. pneumoniae</i>	OXA-48-like <sup>9</sup>	7
<i>E. cloacae</i>	Carb-R, CP-neg	2
<i>E. coli</i>	Carb-R, CP-neg	1
<i>S. marcescens</i>	Carb-R, CP-neg	1
<i>E. coli</i>	Carb-R, CP-neg	1
<i>E. coli</i>	OXA-48-like	1
<i>S. marcescens</i>	OXA-48-like	2
<i>K. pneumoniae</i>	NDM-1 <sup>10</sup>	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	MRSA <sup>11</sup>	18
<i>Staphylococcus aureus</i>	MSSA <sup>12</sup>	5

Примечание:

<sup>1</sup> карбапенемаза группы VIM-2 (метало-β-лактамаза)<sup>2</sup> Carb-S – изолят, чувствительный к карбапенемам<sup>3</sup> Carb-R, CP-neg – изолят, нечувствительный к карбапенемам не продуцирующий карбапенемазы<sup>4</sup> GES-5 – карбапенемаза GES-5<sup>5</sup> IMP-1 – карбапенемаза группы IMP-1 (метало-β-лактамаза)<sup>6</sup> OXA-40-like – карбапенемаза группы OXA-40<sup>7</sup> OXA-23-like – карбапенемаза группы OXA-23<sup>8</sup> OXA-58-like – карбапенемаза группы OXA-58<sup>9</sup> OXA-48-like – карбапенемаза группы OXA-48<sup>10</sup> NDM-1 – карбапенемаза группы NDM-1 (метало-β-лактамаза)<sup>11</sup> MRSA – метициллинорезистентный *S. aureus*<sup>12</sup> MSSA – метициллиночувствительный *S. aureus*

Определение чувствительности проводилось методом разведений в бульоне с определением минимальных подавляющих концентраций (МПК) мёда в отношении исследуемых микроорганизмов. Процедура определения чувствительности проводилась по протоколу. По протоколу исследования требовалось: приготовить раствор мёда с концентрацией 30% (масса/объем) в бульоне Мюллера-Хинтон (МХБ), для этого к навеске мёда постепенно добавлять необходимое количество МХБ (меньше, чем конечный требуемый объем), тщательно перемешивая до полного растворения. Полученный раствор мёда перенести в мерный цилиндр достаточного объема. Довести объем раствора до требуемого конечного объема. Полученный раствор стерилизовать фильтрованием через мембранный фильтр 0,22 микрона. Из полученного раствора мёда (с концентрацией 30%) приготовить ряд последовательных разведений в МХБ (табл. 4). Приготовленные растворы мёда внести в лунки микротитровальных 96-луночных планшетов; объем раствора в каждой лунке – 100 мкл. Суспензии каждого исследуемого изолята в стерильном 0,85% растворе хлорида натрия плотностью 0,5 по Мак Фарланду внести в планшеты при помощи автоматического многоточечного инокулятора Mast UriDot (Великобритания). Планшеты инкубировать в условиях обычной атмосферы при 35°C в течении 18-24 ч. Для контроля качества определения чувствительности параллельно с тестируемыми штаммами определяли МПК в отношении международных контрольных штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Минимальная концентрация, при которой не было выявлено признаков роста микроорганизма, расценивалась как МПК мёда в отношении данного изолята. МПК мёда выражена в процентах, так как препарат, сам являясь раствором, разводили начиная от 30% и ниже.

## Результаты исследования и их обсуждение

Все образцы мёда продемонстрировали антибактериальные свойства. Начальный 30% раствор оказался эффективным антибактериальным средством в отношении всех изолятов всех образцов за исключением *Enterobacteriaceae* для образца 4 (мёд из Ростова-на-Дону). Коммерческие препараты, содержащие мёд из Новой Зеландии (манука) продемонстрировали сходные между собой параметры. Мёд из Смоленской области также показал близкие результаты при сравнении 3 образцов. Отличные и худшие результаты в исследовании были получены для препарата 4. Это может быть связано с особенностями местности, где был собран мёд или с нарушениями производства, хранения и транспортировки мёда из Ростова-на-Дону, о чём исследователям достоверно неизвестно. Мы также не можем исключить, что данный образец мог оказаться более старым, чем образцы из Смоленска. Результаты исследования представлены в табл. 4.

Таблица 4. Активность мёда из разных источников в отношении исследуемых штаммов

Образец	Микроорганизм	n	Значение МПК для исследуемых штаммов, %						
			3,75%	5%	7,5%	10%	15%	20%	30%
Мёд из Демидовского района Смоленской области	<i>P. aeruginosa</i>	24	-	-	58,3	41,7	-	-	-
	<i>A. baumannii</i>	22	-	22,7	77,3	-	-	-	-
	<i>Enterobacteriaceae</i>	23	-	-	30,4	69,6	-	-	-
	MRSA	18	94,4	5,6	-	-	-	-	-
	MSSA	5	80	20	-	-	-	-	-
Мёд из препарата «Manuka» (New Zeland)	<i>P. aeruginosa</i>	24	-	-	-	-	100	-	-
	<i>A. baumannii</i>	22	-	-	18,2	81,8	-	-	-
	<i>Enterobacteriaceae</i>	23	-	-	17,4	43,5	26,1	13	-
	MRSA	18	-	100	-	-	-	-	-
	MSSA	5	-	80	20	-	-	-	-
Мёд из препарата «Activon Tube» (Medical Grade Manuka Honey)	<i>P. aeruginosa</i>	24	-	-	-	-	-	100	-
	<i>A. baumannii</i>	22	-	-	-	-	100	-	-
	<i>Enterobacteriaceae</i>	23	-	-	-	-	17,4	39,1	43,5
	MRSA	18	-	5,6	-	88,9	5,6	-	-
	MSSA	5	-	-	-	80	20	-	-
Мёд из Ростова-на-Дону	<i>P. aeruginosa</i>	24	-	-	-	-	29,2	70,8	-
	<i>A. baumannii</i>	22	-	-	-	-	4,6	90,9	4,6
	<i>Enterobacteriaceae</i>	23	-	-	-	-	-	-	100
	MRSA	18	-	-	11,1	5,6	83,3	-	-
	MSSA	5	-	-	-	-	100	-	-
Мёд из Гагаринского района Смоленской области	<i>P. aeruginosa</i>	24	-	-	16,7	79,2	4,2	-	-
	<i>A. baumannii</i>	22	-	-	72,7	27,3	-	-	-
	<i>Enterobacteriaceae</i>	23	-	-	-	43,5	56,5	-	-
	MRSA	18	5,6	-	-	72,2	22,2	-	-
	MSSA	5	-	-	-	60	40	-	-
Мёд из Монастырщинского района Смоленской области	<i>P. aeruginosa</i>	24	-	-	-	100	-	-	-
	<i>A. baumannii</i>	22	-	-	-	81,8	18,2	-	-
	<i>Enterobacteriaceae</i>	23	-	-	-	-	91,3	8,7	-
	MRSA	18	27,8	5,6	-	-	-	-	-
	MSSA	5	20	80	-	-	-	-	-

Зарубежные и отечественные образцы показали лучшую активность в отношении грамположительной флоры, чем против грамотрицательной. Это косвенно подтверждает, что основу антибактериального действия мёда составляют антимикробные пептиды (апидацин), механизм действия которых подразумевает большую активность против грамположительной флоры. Некоторые штаммы MRSA и MSSA погибли уже при 1,88% МПК, большинство при 3,75% и 7,5% для образцов 1, 5, 6 и при 5%-7,5% МПК для образцов 2 и 3. В отношении грамотрицательной флоры образцы манука были эффективны при МПК от 7,5% до 30%, преимущественно в диапазоне 10-20%. Образцы мёда из Смоленской области подавляли рост грамотрицательной флоры при МПК от 5% до 30%, большинство штаммов при 10%. В предыдущих зарубежных исследованиях манука показал МПК по отношению к MRSA 2-8% [6], VRE 5-20% [7], *Pseudomonas* 5,5-9% [6, 7]. Таким образом, не смотря на меньшую активность для

грамотрицательной флоры, наши результаты оказались сопоставимы или лучше, чем было продемонстрировано ранее.

Все образцы показали эффективность *in vitro* для экстремально резистентной коллекции штаммов собранной со всей России от пациентов с госпитальными инфекциями. Концентрации для подавления грамположительной флоры требовались в 2-4 раза ниже, чем для грамотрицательной. При этом антибактериальные свойства мёда не зависели от механизма резистентности, а зависели от препарата мёда. Это очень важное положение и выгодно отличает возможные будущие антимикробные препараты на основе мёда от антибиотиков, для которых механизм резистентности определяет нишу для клинического применения. Препарат 4 (Ростов-на-Дону) вероятно не был удачным выбором, так как исследователи не могли достоверно отследить сбор и путь препарата в Смоленск. Препараты 2 и 3 (Новая Зеландия) показали худшие характеристики, чем мёд из Смоленска. Вероятно, это связано с тем, что коммерческий препарат кроме фильтрации прошёл стерилизацию гамма-облучением. Образцы из Смоленска прошли стерилизацию только с помощью нанофильтров. Гамма-лучи могли разрушить часть молекул антимикробных пептидов и тем самым уменьшить антибактериальные свойства препаратов. Однако, коммерческие препараты, прошедшие клинические исследования и получившие рекомендации всё же оказались достаточно эффективными и могут рассматриваться как средства борьбы с госпитальной раневой инфекцией при местном применении.

## Заключение

Таким образом, необходимость оптимизировать, а, на деле, сократить и ограничить курсы системной антибиотикотерапии, заставляет искать новые возможности для лечения целого ряда хирургических инфекций. Местные антибактериальные средства имеют несравнимо меньшую доказательную базу и не такие конкретные рекомендации по клиническому применению, как антибиотики для системного применения. Токсичность ряда антисептиков, сложность фармакокинетики и многокомпонентность современных мазей для лечения хирургических инфекций не позволяет рекомендовать большинство из них для рутинного применения. Кроме того, местные инфекции в хирургических стационарах также чаще всего обусловлены полирезистентной флорой в отношении которой большая часть существующих местных препаратов не эффективна.

Антибактериальные свойства мёда известны, но не продемонстрированы с позиций доказательной медицины. Коммерческие зарубежные препараты на основе мёда не представлены в России. Данных об их активности по сравнению с российским мёдом до сих пор не было. Перед созданием какого-либо нового местного антибактериального средства на его основе необходимы исследования *in vitro*. Настоящая работа показала, что отечественный мёд содержит ряд факторов позволяющих считать его потенциально подходящим для создания местного антимикробного агента.

Препараты мёда из Смоленской области продемонстрировали лучшие результаты по отношению ко всем штаммам из уникальной коллекции НИИ антимикробной химиотерапии. Данный мёд может быть рассмотрен как ресурс для создания новых эффективных местных препаратов для лечения раневой инфекции вызванной полирезистентной флорой. Для лучшего понимания механизмов антибактериального действия мёда необходимо продолжить работу в направлении выделения из него антимикробных пептидов с возможным созданием нового класса антибактериальных препаратов. Следующим шагом в работе может быть выделение пептидов, их биосинтез и исследование активности этого компонента *in vitro*.

## Литература

1. Привольнев В.В., Даниленков Н.В. Мёд в лечении инфицированных ран // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – №3. – С. 219-228.
2. Blair S.E. The unusual antibacterial activity of medical-grade *Leptospermum* honey: antibacterial spectrum, resistance and transcriptome analysis // European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – 2009. – N28. – P. 199-208.
3. Molan P.C. The evidence and the rationale for the use of honey as a wound dressing // Wound Practice and Research. – 2011. – N19. – P. 204-220.
4. Berthold N., Hoffmann R. Cellular uptake of apidaecin 1b and related analogs in Gram-negative bacteria reveals novel antibacterial mechanism for proline-rich antimicrobial peptides // Protein and Peptide Letters. - 2014. – N21. – P. 391-398.

5. Czihal P., Knappe D., Fritsche S. et al. Api88 is a novel antibacterial designer peptide to treat systemic infections with multidrug-resistant Gram-negative pathogens // American Chemical Society Chemical Biology. – 2012. – N20. – P. 1281-1291.
6. Cooper R.A., Molan P.C., Harding K.G. Antibacterial activity of honey against strains of Staphylococcus aureus from infected wounds // Journal of the Royal Society of Medicine. – 1999. – N6. – P. 283-285.
7. Cooper R.A., Molan P.C. The use of honey as an antiseptic in managing Pseudomonas infection // Journal of Wound Care – 1999. – N8. – P. 161-164.

### **Информация об авторах**

*Привольнев Владислав Владимирович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии с курсом хирургии ФДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vladislav.privolnev@gmail.com

*Плешков Владимир Григорьевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом хирургии ФДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: maral77@mail.ru

*Эйдельштейн Михаил Владимирович* – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной биологии НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: eidelelstein@antibiotic.ru

*Сухорукова Марина Витальевна* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: marina.sukhorukova@antibiotic.ru

СОДЕРЖАНИЕ ЖУРНАЛА  
«ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ»  
ЗА 2015 год (том 14)

№1

Кисилёва А.Н., Лопашин П.М., Нивеницын Э.Л. Обоснование структуры системы управления качеством образования в Смоленской государственной медицинской академии. – №1. – С. 87-92.

Козырева В.К., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С., Тапальский Д.В., Азизов И.С. Независимое приобретение резистентности к хинолонам у клонально-родственных нозокомиальных штаммов *Salmonella Typhimurium* вследствие гипермутабельности. – №1. – С. 72-79.

Остапенко В.М., Нагорная С.В. Славные страницы истории: к юбилею Смоленской государственной медицинской академии. – №1. – С. 14-18.

Отвагин И.В., Бекезин В.В., Петров В.С. Итоги научно-исследовательской и инновационной деятельности в Смоленской государственной медицинской академии за 2010-2014 годы. – №1. – С. 23-26.

Отвагин И.В., Бекезин В.В., Петров В.С. Смоленская государственная медицинская академия в реализации научных платформ медицинской науки на современном этапе развития. – №1. – С. 19-22.

Отвагин И.В., Козырев О.А. Смоленская государственная медицинская академия – прошлое и настоящее. – №1. – С. 7-13.

Пашко А.Ю., Бартош А.Н., Бушма М.И. Структурно-метаболические и функциональные нарушения в печени крыс с тетрахлорметановым гепатозогепатитом и их коррекция «Тауцин». – №1. – С. 27-32.

Сосин Д.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсеева О.А. Фармакологическая коррекция острой экзогенной гипоксии антигипоксантами. – №1. – С. 46-72.

Тарасенко Л.А., Шиманец С.В., Дударев В.С., Зеленкевич А.С., Переверзев В.А. Хронический *Helicobacter Pylori* ассоциированный гастрит и его роль в развитии рака желудка. – №1. – С. 80-86.

Фролова А.В., Сенькович С.А., Плотников Ф.В. Новые антимикробные агенты, способные разрушать матрикс биопленок. – №1. – С. 41-45.

Фролова А.В., Смыслов Г.И., Морыганов А.П., Дубина И.Н. Биологическая активность инновационных перевязочных средств на основе короткого льняного волокна. – №1. – С. 33-40.

№2

Борсуков А.В., Бекезин В.В., Козлова Е.Ю. Стандартизация качественной оценки доплерографии почек у детей с ожирением и метаболическим синдромом. – №1. – С. 43-37.

Вавиленкова Ю.А., Мезенцева М.В., Мешкова Р.Я. Дефицит  $\alpha$ -интерферона у больных поллинозом. – №1. – С. 30-33.

Исаенко Е.Ю., Бабич Е.М., Елисеева И.В., Ждамарова Л.А., Белозерский В.И., Колпак С.А. Вакцины нового поколения. – №1. – С. 50-57.

Козлов С.Н. Жизнь во имя жизни других (памяти Леонида Соломоновича Страчунского. – №1. – С. 79-63.

Коньшко Н.А., Матусков М.А. Концепция проектирования практической подготовки специалистов с высшим медицинским образованием. – №1. – С. 66-68.

Крикова А.В., Крюкова Н.О., Максименкова К.И. Возможность применения результатов социально-психологических исследований в менеджменте фармацевтических организаций. – №1. – С. 38-42.

Лелевич В.В., Виницкая А.Г., Лелевич С.В., Тищенко Е.М., Коноразов И.И. Гендерные и возрастные аспекты распространенности наркоманий в Республике Беларусь. – №1. – С. 23-29.

Плешков В.Г., Привольнев В.В., Голуб А.В. Лечение хронических ран. – №1. – С. 58-67.

Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки. – №1. – С. 13-22.

Пунин А.А., Молотков А.О., Короткова Е.А., Гусева И.И., Гуляева С.А., Хоруженко О.М., Пикалова О.С., Андреева О.В. Клинический случай: пациентка с недифференцированным заболеванием соединительной ткани. – №1. – С. 43-49.

Сатурская А.С. Влияние раннего применения триметазида на изменение концентрации фактора некроза опухолей-альфа в сыворотке крови у крыс с разной устойчивостью к гипоксии при моделировании диффузного кардиосклероза. – №1. – С. 5-12.

### №3

Авчинников А.В., Егоричева С.Д., Родюкова О.А., Пунина М.А. Состояние питьевого водоснабжения населения Смоленской области. – №3. – С. 5-8.

Авчинников А.В., Егоричева С.Д. Гигиенические аспекты профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в акушерских стационарах. – №3. – С. 92-96.

Агафонов А.Н. Этимология и семантика некоторых медицинских терминов. – №3. – С. 97-102.

Касаминская Е.С., Маслова Н.Н., Пугач Л.И. Особенности внимания и памяти у детей с эпилепсией. – №3. – С.

Косенкова Т.В., Щелкова О.Ю., Фёдорова Е.А., Гомбалева М.С., Овчинников Б.В. Особенности поведенческой регуляции у юношей, перенёвших перинатальное гипоксическое поражение ЦНС. – №3. – С. 67-73.

Литвинова И.А., Куриленко Т.С., Литвинов А.В. К вопросу о дифференциальной диагностике плеврального выпота у больного ИБС и ишемической нефропатией (клиническое наблюдение). – №3. – С. 42-46.

Новиков В.Е., Левченкова О.С. Перспективы применения ингибиторов фактора адаптации к гипоксии в онкологии. – №3. – С. 21-27.

Переверзев В.А., Вэлком М.О., Масторакис Н., Переверзева Е.В. Нормогликемия натошак (в покое и при функциональной активности): классификация, показатели. – №3. – С. 74-84.

Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Роль фактора адаптации к гипоксии в развитии опухолей. – №3. – С. 16-20.

Привольнев В.В., Забросаев В.С., Даниленков Н.В. Препараты серебра в местном лечении инфицированных ран. – №3. – С. 85-91.

Романов К.Ю., Трофименко А.М., Переверзев В.А. Уровень физического здоровья студентов Белорусского государственного медицинского университета. – №3. – С. 9-15.

Северова Е.А., Охупкин А.С., Фёдорова Е.А. Роль механизмов психологической защиты и отдельных компонентов структуры личности в клинических проявлениях расстройств личности и поведения у юношей призывного возраста. – №3. – С. 62-66.

Слабкая Е.В., Сазоненкова Л.В., Андреевкова Ю.С., Мешкова Р.Я. Клинические особенности селективной недостаточности IgA у детей младшего возраста. – №3. – С. 27-32.

Филиппова Ю.М., Никитин Г.А., Якунин К.А. Влияние психологических тренировок на комплаентность больных артериальной гипертензией на терапевтическом участке. – №3. – С. 57-61.

Филиппова Ю.М., Никитин Г.А., Якунин К.А. Пути повышения комплаентности, качества жизни и психологического статуса больных артериальной гипертензией на терапевтическом участке. – №3. – С. 53-56.

Черношвец Е.Н., Кисилёва А.Н., Гуло С.Л., Семкина Е.Н., Соловьев В.И., Лопашин П.М. Заболеваемость и смертность населения от злокачественных новообразований в Смоленской области. – №3. – С. 33-37.

Черношвец Е.Н., Кисилёва А.Н., Гуло С.Л., Семкина Е.Н., Соловьев В.И., Лопашин П.М. Рак молочной железы в Смоленской области. – №3. – С. 38-41.

#### №4

Шабанов П.Д., Мокренко Е.В. Противовоспалительные и иммунокорректирующие свойства трекрезана при разных способах введения в модели воспалительно-дегенеративных поражений мягких тканей пародонта. – №4. – С. 5-11.

Евсеев А.В., Сосин Д.В., Шалаева О.Е., Евсеева М.А., Морозова Г.А., Правдивцев В.А., Шабанов П.Д. Состояние кардио-респираторной системы крыс в условиях острой гипоксии и защиты организма новым металлокомплексным антигипоксантом. – №4. – С. 12-21.

Копьёва В.М. Возрастные изменения кровеносных сосудов бедренно-полового нерва поясничного сплетения человека. – №4. – С. 22-27.

Платонов И.А., Бекезин В.В. Анализ научно-публикационной деятельности Смоленского государственного медицинского университета в период 2014-2015 учебного года. – №4. – С. 28-34.

Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки. – №4. – С. 35-41.

Гараютина О.И., Отвагин И.В., Рафальский В.В. Продукция цитокинов у пациентов с хроническим риносинуситом при терапии 14- и 16-членными макролидами. – №4. – С. 42-48.

Щербакова О.Н., Караваев Н.С., Пыко А.А., Соломатина Д.Ю. Коморбидная кардиальная патология у сотрудников органов внутренних дел: особенности сосудистых поражений и нарушений углеводного обмена. – №4. – С. 49-54.

Евсеева М.П., Иванян А.Н., Густоварова Т.А., Киракосян Л.С., Афонченкова М.А., Крюковский С.Б. Гипотоническое кровотечение во время кесарева сечения. Эффективность и безопасность консервативной терапии. – №4. – С. 55-59.

Лобанова О.Л., Рафальский В.В., Храмцов М.М. Фармакогенетическое прогнозирование эффективности и безопасности противовирусной терапии хронического гепатита С. – №4. – С. 60-64.

Мякишева Т.В., Авдеева Т.Г., Винокуров А.И., Бекезин В.В. Влияние географического расположения районов Смоленской области на демографические и эпидемиологические показатели. – №4. – С. 65-73.

Иванов А.В., Козлов Д.В. Современные представления о механизмах репаративной регенерации ахиллова сухожилия после его разрыва. – №4. – С. 74-79.

Крикова А.В., Леонова К.Д., Алимова И.Л., Рафальский В.В. Правовое регулирование государственной поддержки лиц, страдающих сахарным диабетом. – №4. – С. 80-85.



Привольнев В.В., Плешков В.Г., Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В. Сравнительное исследование антибактериальной активности коммерческих препаратов мёда и нативного мёда в отношении штаммов с экстремальными фенотипами устойчивости к антимикробным препаратам. – №4. – С. 86-91.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» принимаются материалы по медико-биологическим наукам, по фармацевтическим наукам, по клинической медицине, по профилактической медицине. Формы публикаций – оригинальные статьи и обзоры. По согласованию с редколлекцией возможно размещение исторических и юбилейных материалов.

### Объем рукописей

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

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

### Структура рукописей

- УДК

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

- Фамилии и инициалы авторов.

- Сведения об учреждении, в котором была выполнена работа, почтовый адрес учреждения.

- Резюме (500-1000 знаков), включающее краткое описание цели, методики, результатов, выводов. Ключевые слова – от 5 до 10. В резюме и ключевых словах сокращения не допускаются.

- Перевод на английский язык названия статьи, фамилии, инициалов автора (авторов), почтового адреса учреждения, резюме, ключевых слов.

- Текст публикации включает разделы: введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы или заключение. Во *введении* должны отражаться актуальность проблемы и цель исследования. *Методика* должна подробно информировать о содержании технологических приемов, формате статистической обработки. При описании экспериментальных и клинических процедур необходимо подтвердить их соответствие российским или международным этическим нормам проведения научных исследований. При описании *результатов* не допускается дублирование данных в тексте, рисунках и таблицах. В *обсуждении* рекомендуется сделать акцент на сопоставление полученных результатов с результатами других авторов, проводивших исследования по близкой тематике. В *выводах* не допускается простое повторение данных, изложенных в результатах исследования.

- Список литературы должен включать только те источники, которые упоминаются в тексте и имеют непосредственное отношение к содержанию статьи или обзора. Название источников следует давать без сокращений. Фамилии авторов приводятся в порядке русского, затем латинского алфавитов. Сокращения в русском варианте: для обозначения тома – Т., номера издания – №, страниц – С. В англоязычном варианте: Том – V., номер – N, страницы – P. Электронные источники указываются в конце списка. Не рекомендуется включать в список неопубликованные работы, учебники, учебные пособия, справочники, диссертации, авторефераты диссертаций.

- Внутренняя структура научных обзоров, юбилейных, исторических материалов – на усмотрение авторов.

### Требования к графическому оформлению рукописей

Размер страницы – А 4, шрифт – TimesNewRoman (MicrosoftOfficeWord 2003, 2007, 2010), №11 (для таблиц – от №9-10) через 1,5 интервала *без переносов*, стиль Word – обычный, поля – 2 см со всех сторон, *абзац устанавливается системно*. Черно-белые осциллограммы, графики, фотоснимки (файлы в формате \*.bmp, \*.jpeg, \*.jpg, \*.tiff) – могут быть введены в электронный текст статьи. Цветные иллюстрации принимаются по согласованию с редакцией. В подписях к осциллограммам, графикам, фотоснимкам следует расшифровать значения всех букв, цифр и прочих условных обозначений. Математические формулы – вставляются в текст «рисунками». Таблицы создаются средствами редактора Word. Все табличные графы должны иметь заголовки. Минимальная величина табличного шрифта – №9. *Сокращения слов в таблицах не допускается*. Размер таблицы – не более 1 страницы. Толщина сетки (линий) таблицы – 0,25. Единицы измерения даются в системе СИ.

При компьютерном наборе текста следует адекватно расставлять тире «-» и дефис «-». Аббревиатуры в тексте, не включенные в реестр ГОСТ 7.12-93, 7.11-78, допускаются в количестве не более 3-х. Ссылки на литературные источники даются в прямых скобках. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

### Пример оформления

УДК 616.127-005.0-08

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 ч. ...

*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

Выводы (заключение)

Литература

## **Оформление списка литературы научной статьи, обзора**

Название литературных источников приводится без сокращений.

*Пример для статьи в журнале:*

Яснецов В.В. Влияние фракций тимозина на развитие токсического отека-набухания головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 1994. – Т.28, №3. – С. 290-291.

Ikemoto S. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory // Neuroscience Biobehavioral Review. – 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: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Тула, 2000. – С.87-89.

*Пример для патента:*

Брук Т.М., Гелетин П.Н., Евсеев А.В., Шашмурина В.Р., Правдивцев В.А. Способ регистрации моторной работы жевательной мускулатуры у человека // Патент РФ на изобретение № 2561332. Опубликовано 27.08.2015. Бюллетень №24.

*Пример для интернет-публикации:*

Сидоров П.И. Особенности обучения детей в младших классах средней школы // Образование: Международный научный интернет-журнал. 21.03.11. URL:<http://www.oim.ru/reader.aspxnomer>

Представленная в редакцию рукопись на последней странице должна содержать сведения об авторах: фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание, должность по месту работы, e-mail.

Рукопись *подписывается* всеми авторами. Подписи означают согласие на публикацию по правилам журнала, а также гарантию оригинальности рукописи.

Каждая статья подвергается рецензированию. По результатам рецензирования принимается решение о целесообразности опубликования статьи. Отклоненные и оформленные не по правилам статьи не возвращаются. Редакция оставляет за собой право сокращать текст статьи, изменять размер рисунков и таблиц.

Пакет документов, направляемых в редакцию, включает текст статьи в 2-х экземплярах, электронную копию, разрешение на публикацию. В случае направления статьи по *электронной почте* в раздел «Информация об авторах» сканированные подписи инсталлируются в режиме «вставить рисунок». Разрешение на публикацию представляется в цветном PDF формате.

Адрес редакции:

Россия, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28, СГМУ, кафедра нормальной физиологии, к. 327.

Контактные телефоны:

(4812) 55-47-22 – редакция журнала «Вестник СГМА»,

(4812) 55-31-96 – научная часть СГМУ.

Электронные адреса редакции:

huroxia@yandex.ru,

normaSGMA@yandex.ru