

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 19, №2*

2020





**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ  
2020, Т.19, №2**

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

**Учредитель**

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

**Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи,  
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)**

Регистрационное свидетельство ПИ № ФС77-67864 от 06 декабря 2016 г.

ISSN 2225-6016

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

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

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

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

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

**Адрес редакции и издателя**

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

Подписано в печать 17.06.2020 г.  
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»  
Тираж 900 экз.

**Отпечатано:**  
в ООО «СГТ»

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

## Главный редактор

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

## Административная группа:

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

## Редакционная коллегия:

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

## Редакторы

М.А. Евсеева, В.Г. Иванова

## Отв. за on-line версию

И.М. Лединников

## СОДЕРЖАНИЕ

### МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю., Дорошенко Е.М. 5  
Свободные аминокислоты плазмы крови крыс после однократного введения субтоксической дозы цинка диаспартата
- Новгородская Я.И., Дорошенко Е.М., Курбат М.Н. 11  
Эффекты гипергомоцистеинемии на показатели пула низкомолекулярных серосодержащих соединений в печени крыс
- Разводовский Ю.Е., Смирнов В.Ю., Дорошенко Е.М., 17  
Короткевич Т.В., Переверзев В.А., Максимович Н.Е., Семененя И.Н. Влияние L-наме на фонд аминокислот и биогенных аминов гиппокампа крыс при субтотальной ишемии головного мозга
- Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М. 23  
Гистологические изменения нейронов теменной коры головного мозга крыс с субтотальной и тотальной ишемией
- Максимович Н.Е., Бонь Е.И., Троян Э.И. Влияние L- 28  
наме на изменения показателей окислительного стресса и морфофункциональные нарушения головного мозга у крыс с субтотальной церебральной ишемией

#### ОБЗОРЫ

- Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. 35  
Фармакологическое preconditioning: возможности и перспективы
- Лямец Л.Л., Евсеев А.В., Данилов А.И. Способ 50  
принятия статистических решений о состояниях, вызванных фармакологическим воздействием, на основе критерия минимального среднего риска

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Фейсханова Л.И., Ибрагимова Л.Г., Тютюгина Ю.В. 61  
Особенности кардиальной патологии у пациентов со вторичным остеоартрозом на фоне ревматоидного артрита
- Иванишкина Е.В., Крикова А.В., Диденко В.Н., Волк 67  
С.В., Нанкевич И.Н., Евсеев А.В., Матюхина О.А., Ковалева А.С., Новикова М.Е. Оценка риска метаболического синдрома у обучающихся смоленского государственного медицинского университета
- Иванишкина Е.В., Диденко В.Н., Крикова А.В., Евсеев 75  
А.В., Дмитриева Е.В., Зайцева В.М., Волк С.В., Нанкевич И.Н. Результаты анкетирования больных с патологией гепатобилиарной системы на фоне зависимости от алкоголя
- Подковина М.И., Костючкова Е.С., Баженова Д.С., 83  
Голованова Е.Д. Гериатрические синдромы – распространенность, диагностика, профилактика
- Иванов Д.О., Деревцов В.В. Оценка перспектив 88  
реабилитационных мероприятий у младенцев, рожденных с замедлением внутриутробного роста
- Синюкова Т.А., Коваленко Л.В., Каспарова А.Э., 97  
Мордовина И.И. Микробиологические и морфологические параллели при восходящем инфицировании последа
- Чайковская И.В., Забродняя В.К. Изучение 106  
гуморальной защиты при генерализованном пародонтите у инсулинзависимых пациентов
- Кушнарев В.А., Смирнова В.О., Чирский В.С., 113  
Тимофеев И.В., Артемьева А.С., Кудайбергенова А.Г.,

## CONTENTS

### MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

#### ORIGINAL ARTICLES

- Sheybak V.M., Pauliukavets A.Yu., Doroshenko E.M. Free 5  
amino acids of rat blood plasma after single administration sub toxic dose of zinc aspartate
- Novogrodskaya Ya.I., Doroshenko Ye.M., Kurbat M.N. 11  
Effects of hyperhomocysteinemia on the pool of low-molecular weight sulfur-containing compounds in rat liver
- Razvodovsky Y.E., Smirnov V.Y., Doroshenko E.M., 17  
Korotkevich T.V., Pereverzev V.A., Maksimovich N.Ye., Semeneya I.N. The effect of l-name on the spectrum of free amino acids and biogen amines in hippocampus of rats undergoing subtotal cerebral ischemia
- Bon L.I., Maksimovich N.E., Zimatkin S.M. 23  
Histological changes in the neurons of the parietal brain cortex of rats with subtotal and total ischemia
- Maksimovich N.Ye., Bon E.I., Troyan E.I. Influence of l- 28  
name on changes in oxidative stress indicators and morphofunctional brain disorders in rats with subtotal cerebral ischemia

#### REVIEWS

- Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. 35  
Pharmacological preconditioning: opportunities and prospects
- Lyamets L.L., Evseev A.V., Danilov A.I. Method for 50  
making statistical decisions about conditions caused by pharmacological exposure based on the minimum average risk criterion

### CLINICAL MEDICINE

#### ORIGINAL ARTICLES

- Feiskhanova L.I., Ibragimova L.G., Tyutyugina Yu.V. 61  
Features of cardiac pathology in patients with secondary osteoarthritis on the background of rheumatoid arthritis
- Ivanishkina E.V., Krikova A.V., Didenko V.N., Volk S.V., 67  
Nankevich I.N., Evseev A.V., Matyuhina O.A., Kovaleva A.S., Novikova M.E. Assessment of the risk of metabolic syndrome in students of the smolensk state medical university
- Ivanichkina E.V., Didenko V.N., Krikova A.V., Evseev 75  
A.V., Zaitseva V.M., Dmitrieva E.V., Volk S.V., Nankevich I.N. Results of questionnaires of patients with hepatobiliary system pathology against the background of alcohol dependence
- Podkovina M.I., Kostyuchkova E.S., Bazhenova D.S., 83  
Golovanova E.D. Geriatric syndromes – prevalence, diagnosis, prevention
- Ivanov D.O., Derevtsov V.V. Assessment of prospects of 88  
rehabilitation actions in babies born with delay of prenatal growth
- Sinjukova T.A., Kovalenko L.V., Kasparova A.Je., 97  
Mordovina I.I. Microbiological and morphological parallels in ascending infection of the afterbirth
- Chaykovskaya I.V., Zabrodnyaya V.K. Study of humoral 106  
protection in generalized parodontitis in insulin-dependent patients
- Kushnarev V.A., Smirnova V.O., Chirsky V.S., Timofeev 113  
I.V., Artemyeva A.S., Kudaibergenova A.G., Krivorotko

Криворотко П.В., Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.Ф. Цифровой и количественный анализ экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона (er, pr) в инвазивных карциномах молочной железы на целых срезах

Мельникова А.Б., Покусаева В.Н., Гуркина О.В., Кретова М.В., Мариновичева Е.И. Клиническое наблюдение врожденного листериоза с благоприятным исходом

Копьёв М.В., Чайковский Ю.Я. Мукоцеле червеобразного отростка как редкая интраоперационная находка. собственное клиническое наблюдение

Павлова М.В., Зубков С.К., Базина И.Б., Мамаева В.А., Никольский А.В. Тактика ведения больного с разрывом ушка правого предсердия в сочетании с политравмой (клинический случай)

Доронин Н.Г., Хорошков С.Н., Ярыгин Н.В., Ванин А.А., Боравков Р.И. Отличительные особенности результатов оперативного лечения внутрисуставных и внесуставных переломов у вич-инфицированных пациентов

Дмитриев И.В. Жировая эмболия, как один из возможных факторов тромбоза сосудов в лёгких

#### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

##### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Молохова Е.И., Тарасевич В.Н. Экспериментальное обоснование состава основы мазей репаративного действия

Замараева А.И., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Количественный анализ и стабильность новой лекарственной формы «метронидазол»

Полупанова Ю.В., Качкин К.В. Фармакогностический анализ створок разных сортов фасоли обыкновенной (*Phaseolus vulgaris* L.)

Позднякова Т.А., Бубенчиков Р.А. Разработка числовых показателей качества для стандартизации травы астрагала шерстистоцветкового (*Astragalus dasyanthus* L.)

Мирович В.М., Посохина А.А., Петухова С.А., Цыренжапов А.В. К разработке компонентного состава растительной композиции ангиопротекторного действия

Компанцева Е.В., Луценко Д.Н., Кодониди И.П., Червонная Н.М. Изучение возможности идентификации нового биологически активного вещества кардиопротекторного действия

Рябинина Е.И., Никитина Т.Н., Зотова Е.Е., Пономарева Н.И., Терских А.П. Энтеросорбент двойного назначения на основе яблочных выжимок

##### ОБЗОРЫ

Боков Д.О., Красикова М.К. Цикламен коский (*Cyclamen coum* mill.): ботанико-фармакогностическая характеристика и перспективы применения в медицине

#### ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Муслимова Н.Н., Грибова Я.В., Гарифуллина Г.Х. Анализ эффективности профессиональной подготовки провизоров-организаторов в последипломном образовании

Шестакова Т.В., Кирщина И.А. Фармацевтическая грамотность пожилых граждан: сравнительная оценка городского и сельского населения

Конопляник О.В., Гусакова Н.В., Гомоляко А.В., Кульчик Э.О., Мартымянова Л.А. Анализ заболеваемости и выживаемости при первичном раке печени в гомельской области

P.V., Semiglazova T.Yu., Semiglazov V.F. Digital and quantitative analysis of the expression of estrogen and progesterone receptors (er, pr) for invasive breast carcinomas in whole sections

119 Melnikova A.B., Pokusaeva V.N., Gurkina O.V., Kretova M.V., Marinovicheva E.I. A case report with a congenital listeriosis with good clinical outcome

124 Kopyov M.V., Tchaikovskiy Y.Y. Mucocele of the appendix as a rare intraoperative finding. case report

129 Pavlova M.V., Zubkov S.K., Bazina I.B., Mamaeva V.A., Nikolskiy A.V. Tactics for patient management with rupture of the ear of the right atrium in combination with polytrauma (clinical case)

134 Doronin N.G., Khoroshkov S.N., Yarigin N.V., Vanin A.A., Boravkov R.I. Features of intraarticular and extraarticular fractures tactics of treatment of in hiv-infected patients

143 Dmitriev I.V. Fat embolism as one of the possible factors of vascular thrombosis in the lungs

#### PHARMACEUTICAL SCIENCE

##### ORIGINAL ARTICLES

149 Molokhova E.I., Tarasevich V.N. Experimental confirmation of composition of reparative ointments base

155 Zamaraeva A.I., Bessonova N.S., Kobleva T.A., Sichko A.I. Quantitative analysis and stability of the new dosage form "metronidazole"

163 Polupanova Yu.V., Kachkin K.V. Pharmacognostic analysis of leaflets of different common bean sorts (*Phaseolus vulgaris* L.)

171 Pozdnyakova T.A., Bubenchikov R.A. Development of numerical quality indicators for the standardization of the herb *Astragalus dasyanthus* L.

179 Mirovich V.M., Posokhina A.A., Petukhova S.A., Tsyrenzhapov A.V. To the development of the component constitution of the plant composition of angioprotective action

185 Kompantseva E.V., Lutsenko D.N., Kodonidi I.P., Chervonnaya N.M. Study of the possibility of identification of a new biologically active substance of cardioprotective action

191 Ryabinina E.I., Nikitina T.N., Zotova E.E., Ponomareva N.I., Terskih A.P. Dual-purpose enterosorbent made on the basis of the pressed apple skins

##### REVIEWS

197 Bokov D.O., Krasikova M.K. *Cyclamen coum* mill.: botanical, pharmacognostic characteristics and perspective use in medicine

#### HEALTH ORGANIZATION

208 Muslimova N.N., Gribova Y.V., Garifullina G.H. Analysis of effectiveness of professional training of pharmacists-organizers in postgraduate education

217 Shestakova T.V., Kirshchina I.A. Pharmaceutical literacy of older citizens: a comparative assessment of urban and rural populations

224 Konoplianiuk O.V., Gusakova N.V., Gomoliako A.V., Kulchik E.O., Martemyanova L.A. Incidence and survival analysis of liver cancer in the gomel region

#### ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Котикова А.В., Нагорная С.В., Теремов Д.Д. Известное имя забытого ученого: профессор В.А. Тихомиров  
Черёмушникова И.К., Чернышева И.В. Новации в медицинской практике XIX века: увлечение модой или поиск научных оснований?

#### ЮБИЛЕИ

Торшина И.Е. История, настоящее и будущее кафедры дерматовенерологии, косметологии и ДПО (к 100-летию СГМУ)

#### HYSTORY OF MEDICINE

Kotikova A.V., Nagornaya S.V., Teremov D.D. Famous name of a forgotten scientist: professor V.A. Tikhomirov  
Cheremushnikova I.K., Chernysheva I.V. Innovations in the medical practice of the XIX century: enthusiasm for fashion or the search for scientific substantiations?

#### ANNIVERSARIES

Torshina I.E. History, present and future of the department of dermatovenereology, cosmetology and continuing professional education (on the 100th SSMU anniversary)

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 546.47.004.14:615.2

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.1

**СВОБОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ КРЫС ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ СУБТОКСИЧЕСКОЙ ДОЗЫ ЦИНКА ДИАСПАРТАТА**

© Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю., Дорошенко Е.М.

*Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80**Резюме*

**Цель.** Анализ изменения аминокислотного спектра плазмы крови крыс после однократного введения субтоксической дозы цинка диаспартата.

**Методика.** Эксперимент проводили на 29 крысах-самках массой 120-140 г. Животные были разделены на 2 группы: 1-й контрольной группе (n=8) – внутрижелудочно вводили физраствор (0,9% раствор натрия хлорида), 2-й группе животных (n=21) аналогичным образом вводили цинка диаспартат в дозе 500 мг/кг массы. Декапитацию животных осуществляли через 15, 30 и 90 мин. после введения цинка диаспартата. Для анализа использовали плазму крови, определение свободных аминокислот производили методом обращеннофазной ВЭЖХ.

**Результаты.** Однократное введение цинка диаспартата через 30 мин. снижало суммарное содержания свободных аминокислот и их азотсодержащих метаболитов, протеиногенных заменимых и незаменимых аминокислот. Через 90 мин после однократного введения цинка диаспартата, следует отметить, снижение концентраций глюконогенных аминокислот (аспартат, серин, глицин, валин), что, вероятно, обусловлено опосредованными эффектами катионов цинка на энергетический обмен. Введение цинка диаспартата уменьшает содержание аминокислот с разветвленной углеродной цепью, что может указывать на анаболические эффекты цинка.

**Заключение.** Однократное внутрижелудочное введение цинка диаспартата в дозе 500 мг/кг быстро приводит к уменьшению общего количества свободных аминокислот и их азотсодержащих метаболитов в плазме крови крыс. Наиболее выраженные колебания концентраций свободных аминокислот наблюдаются через 30 мин. после введения цинка диаспартата. Снижение концентраций аминокислот и азотсодержащих метаболитов в плазме крови, вероятно, может указывать на их повышенный транспорт в ткани, либо свидетельствовать об их ретенции в клетках.

*Ключевые слова:* аминокислоты, цинка диаспартат, плазма крови

**FREE AMINO ACIDS OF RAT BLOOD PLASMA AFTER SINGLE ADMINISTRATION SUB TOXIC DOSE OF ZINC ASPARTATE**

Sheybak V.M., Pauliukavets A.Yu., Doroshenko E.M.

*Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230009, Grodno, Republic Belarus**Abstract*

**Objective.** To analyze the change in the spectrum of amino acid in blood plasma of rats after single administration sub toxic dose of zinc diaspartae.

**Methods.** The experiment was carried out on 29 female rats weighing 120-140 g. The animals were divided into 2 groups: 1st control group (n=8) – saline solution was administered intragastrically (0.9% sodium chloride solution), 2nd group of animals (n=21) zinc diaspartate was administered in a similar manner at a dose of 500 mg/kg of mass. The animals were decapitated 15, 30, and 90 minutes after the administration of the zinc diaspartate. Plasma was used for the analysis; the determination of free amino acids was carried out by the reverse phase HPLC method.



**Results.** A single administration of zinc diaspertate reduced the total content of free amino acids and their nitrogen-containing metabolites, proteinogenic, essential and non-essential amino acids after 30 minutes., it should be noted that the concentrations of glucogenic amino acids (aspartate, serine, glycine, and valine) decreased 90 minutes following a single injection of zinc diaspertate, which is probably due to the indirect effects of zinc cations on energy metabolism. The introduction of zinc diaspertate reduces the content of amino acids with a branched carbon chain, which may indicate anabolic effects of zinc.

**Conclusions.** A single intragastric administration of zinc diaspertate at a dose of 500 mg/kg quickly leads to a decrease in the total amount of free amino acids and their nitrogen-containing metabolites in rat blood plasma. The most pronounced fluctuations in the concentration of free amino acids are observed 30 minutes following the administration of zinc diaspertate. Reduced concentrations of amino acids and nitrogen-containing metabolites in the blood plasma may probably indicate their increased transport in the tissue or their retention in cells.

*Keywords:* amino acids, zinc diaspertate, blood plasma

## Введение

Эффекты катионов цинка (биохимические и токсические) являются следствием биохимических превращений активных цинксодержащих соединений и результатом их участия в физиологических процессах [4]. Основное количество цинка в клетках находится в связанной с белками форме, которые выполняют различные функции, и только небольшая часть цинка находится в виде катиона  $Zn^{2+}$  [14]. Доказано, что даже при широком количественном диапазоне колебаний его поступления с пищей, общее содержание цинка в организме длительное время сохраняется стабильным. Абсорбция и эндогенная экскреция являются основными способами регуляции гомеостаза цинка. Тем не менее, компартиментализация этого микроэлемента нарушается при некоторых заболеваниях или физиологических дисфункциях. Динамический баланс между связанной и свободной ( $Zn^{2+}$ ) формами цинка может быть нарушен в результате системного перераспределения и накопления его в определенных тканях [1].

В организме человека содержится примерно 2-3 г цинка: почти 90% в мышцах и костях, остальное количество распределяется между другими органами (простата, печень, желудочно-кишечный тракт, почки, кожа, легкие, мозг, сердце и поджелудочная железа) [7, 15]. На клеточном уровне 30-40% цинка локализуется в ядре, 50% – в цитозоле и оставшаяся часть связана с мембранами [9]. Клеточный гомеостаз цинка опосредуется семейства мибелков-транспортеров цинка (Zip, Zrt-, Irt-подобные белки, ZnT) [8].

При сканировании генома человека в отношении количества цинксодержащих структур, было выявлено, что по меньшей мере 3% генов кодируют цинксодержащие белки [9]. Общее число цинксодержащих протеинов более 3000. В настоящее время среди них идентифицировано 397 гидролаз; 302 лигаз; 167 трансфераз; 43 оксидоредуктаз; 24 лиаз/изомераз; 957 транскрипционных факторов; 221 сигнальных белка; 141 транспортер/запасающий белок; 53 протеина с металл-содержащими сайтами; 19 цинк-протеинов участвуют в репарации ДНК, репликации и трансляции; а также 883 цинксодержащих белка с неизвестными функциями [5]. Приблизительно в 70% цинксодержащих ферментов с катионом связана каталитическая функция. В других структурах цинк входит в состав белковых молекул, действует как субстрат или как регулятор ферментативной активности. Такое большое число цинк-зависимых ферментов объясняет незаменимость цинка для организма [12].

Цинк участвует в метаболизме аммиака – недостаточность этого микроэлемента снижает активность орнитинкарбамоилтрансферазы, а добавки цинка, напротив, восстанавливают функционирование цикла мочевины. Одновременно дефицит цинка снижает активность глутаминсинтетазы скелетных мышц, что способствует развитию гипераммониемии [2]. Очевидно, что недостаточная обеспеченность цинком существенно влияет на метаболизм аминокислот в организме, нарушая процессы межорганного транспорта аминокислот и иницируя гипераммониемию.

Вместе с тем, при однократном приеме чрезмерных количеств цинка наблюдаются токсические реакции [3], однако, не ясно насколько они обусловлены изменениями метаболизма свободных аминокислот и какова выраженность аминокислотного баланса в тканях при введении субтоксических количеств соединений цинка в организм.

Целью исследования явился анализ изменения аминокислотного спектра плазмы крови крыс после однократного введения субтоксической дозы цинка диаспартата.

## Методика

Эксперимент проводили на 29 крысах-самках массой 120-140 г, при свободном доступе животных к пище и воде. Животные были разделены на 2 группы: 1-й контрольной группе (n=8) – внутрижелудочно вводили физраствор (0,9% раствор натрия хлорида), 2-й группе животных (n=21) аналогичным образом вводили цинка диаспартат в дозе 500 мг/кг массы (что в перерасчете на крысу в среднем в 3,5 раза превышает среднюю терапевтическую дозу для человека). Декапитацию животных осуществляли через 15, 30 и 90 мин. после введения цинка диаспартата. Для анализа использовали плазму крови. Определение свободных аминокислот производили методом обращеннофазной ВЭЖХ с о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой с изократическим элюированием и детектированием по флуоресценции (231/445 нм). Определение ароматических аминокислот (тирозина и триптофана) проводили методом ион-парной ВЭЖХ с детектированием по природной флуоресценции (280/320 нм для тирозина и 280/340 нм – для триптофана). Все определения осуществляли с помощью хроматографической системы Agilent 1100, прием и обработка данных – с помощью программы AgilentChemStation A10.01. Математическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica 6.0.

## Результаты исследования и их обсуждение

Болюсное однократное внутрижелудочное введение цинка диаспартата через 15 мин. не изменяло общее содержание свободных аминокислот и суммарное количество их азотсодержащих производных. Однако, на этом фоне в плазме крови крыс уменьшалось общее количество аминокислот с разветвленной углеродной цепью (аминокислоты с разветвленной углеродной цепью (АРУЦ), валин, лейцин, изолейцин) с  $307 \pm 21$  мкмоль/л до  $227 \pm 18$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Одновременно отмечено достоверное уменьшение концентраций отдельных незаменимых аминокислот: тирозина (на 26,5%), валина (на 28,5%), фенилаланина (на 22,7%) и лейцина (на 34,6%), а также азотсодержащих метаболитов аминокислот:  $\alpha$ -аминомасляной кислоты (на 56,3%),  $\beta$ -аминомасляной кислоты (на 60%) и орнитина (на 24,9%) (табл. 1).

Таблица 1. Структура пула свободных аминокислот в плазме крови после введения цинка диаспартата в дозе 500 мг/кг (в динамике), нмоль/мл,  $M \pm m$

Изучаемый показатель	Контроль	Цинка диаспартат 15 мин.	Цинка диаспартат 30 мин.	Цинка диаспартат 90 мин.
Общее количество свободных аминокислот и их азотсодержащих производных	3043±220	2771±215	2109±103*	2399±75*
Общее количество протеиногенных аминокислот	2722±194	2466±197	1840±88*	2130±70*
Общее количество заменимых аминокислот	1687±125	1635±108	1274±55*	1362±25*
Общее количество незаменимых аминокислот	1035±90	831±94	565±37*	769±51*
Общее количество аминокислот с разветвленной углеродной цепью (АРУЦ)	307±21	227±18*	173±13*	226±7*
Общее количество ароматических аминокислот	170±13	143±9	125±9*	146±10
АРУЦ/ароматические аминокислоты	1,8±0,08	1,6±0,1	1,4±0,09*	1,6±0,12

Через 30 мин. после внутрижелудочного введения цинка диаспартата регистрировали снижение суммарного содержания свободных аминокислот и их азотсодержащих метаболитов, протеиногенных заменимых и незаменимых аминокислот. На этом сроке эксперимента отмечено дальнейшее падение количества АРУЦ в плазме крови. Достоверно уменьшалось и суммарное содержание в плазме ароматических аминокислот (табл. 1). Вышеуказанные изменения были вызваны снижением концентраций заменимых аминокислот: аспарагина (на 41,1%), серина (на 36,8%), глутамина (на 26,5%), гистидина (на 40,2%), глицина (на 32%), аргинина (на 24,2%); незаменимых аминокислот: треонина (на 42,5%), тирозина (на 32,9%), валина (на 42,6%), метионина (на 28,4%), фенилаланина (на 37,5%), изолейцина (на 36,4%), лейцина (на 49,9%), а также лизина (на 59,0%); азотсодержащих метаболитов аминокислот:  $\alpha$ -аминомасляной кислоты (на 58,3%), фосфоэтанолamina (на 66,7%), 1-метилгистидина (на 35,7%),  $\alpha$ -аминомасляной кислоты (на 72%),  $\beta$ -аминомасляной кислоты (на 50%), орнитина (на 28%) (табл. 2).

Снижение концентрации орнитина через 15 и 30 мин. после введения цинка диаспартата, могло быть обусловлено влиянием катионов цинка на активность орнитинкарбамоилтрансферазы, фермента цикла мочевины, который катализирует перенос карбамоильной группы с

карбамоилфосфата на орнитин с образованием цитруллина [6]. Однако, введение цинка диаспартата не вызывало изменения концентрации цитруллина в плазме крови животных на данном сроке эксперимента.

Через 90 мин. после введения цинка диаспартата в плазме крови сохраняется уменьшение общего содержания аминокислот и их азотсодержащих производных (с  $3043 \pm 220$  мкмоль/л до  $2399 \pm 75$  мкмоль/л), протеиногенных аминокислот (обусловленное снижением суммарного количества как заменимых, так и незаменимых аминокислот), а также АРУЦ (табл. 1). Отдельно следует отметить снижение в плазме крови уровней аспартата (на 59%), серина (на 31,1%), гистидина (42,5%), глицина (25,4%), валина (на 28,3%), изолейцина (на 23%) и лейцина (на 26,4%), а также  $\alpha$ -аминомасляной кислоты (на 66,7%) (табл. 2).

Таблица 2. Свободные аминокислоты в плазме крови после введения цинка диаспартата в дозе 500 мг/кг (в динамике), нмоль/мл,  $M \pm m$

Аминокислота	Контроль	Цинка диаспартат 15 мин.	Цинка диаспартат 30 мин.	Цинка диаспартат 90 мин.
Аспартат	25,1 $\pm$ 2,54	29,8 $\pm$ 2,34	30,9 $\pm$ 1,93	39,9 $\pm$ 3,70*
Аспарагин	57,3 $\pm$ 5,59	45,8 $\pm$ 4,12	33,7 $\pm$ 2,21*	45,7 $\pm$ 1,81
Серин	179,2 $\pm$ 14,55	155,6 $\pm$ 13,28	113,2 $\pm$ 7,49*	123,5 $\pm$ 8,66*
Глутамин	508,4 $\pm$ 44,00	472,0 $\pm$ 47,97	373,6 $\pm$ 16,08*	393,7 $\pm$ 20,08
Гистидин	49,2 $\pm$ 5,13	36,4 $\pm$ 6,93	29,4 $\pm$ 2,66*	28,3 $\pm$ 1,72*
Глицин	175,0 $\pm$ 13,20	183,7 $\pm$ 10,86	119,0 $\pm$ 13,25*	130,5 $\pm$ 12,32*
Треонин	166,3 $\pm$ 21,23	139,9 $\pm$ 8,63	95,6 $\pm$ 5,43*	123,0 $\pm$ 11,69
Аргинин	106,2 $\pm$ 9,72	102,5 $\pm$ 5,64	80,5 $\pm$ 2,37*	92,2 $\pm$ 5,53
Тирозин	62,0 $\pm$ 4,91	45,6 $\pm$ 3,90*	41,6 $\pm$ 3,0*	48,5 $\pm$ 4,12
Валин	132,3 $\pm$ 8,89	94,6 $\pm$ 6,23*	76,0 $\pm$ 5,40*	94,9 $\pm$ 3,66*
Метионин	34,5 $\pm$ 3,68	32,9 $\pm$ 2,30	24,7 $\pm$ 1,19*	32,7 $\pm$ 1,63
Фенилаланин	47,2 $\pm$ 4,07	35,6 $\pm$ 2,62*	29,5 $\pm$ 2,34*	37,4 $\pm$ 2,61
Изолейцин	71,4 $\pm$ 3,53	64,6 $\pm$ 5,82	45,4 $\pm$ 2,53*	55,0 $\pm$ 1,05*
Лейцин	103,8 $\pm$ 9,38	67,5 $\pm$ 7,36*	52,0 $\pm$ 5,43*	76,4 $\pm$ 2,60*
Лизин	357,6 $\pm$ 51,10	288,6 $\pm$ 65,06	146,6 $\pm$ 16,03*	240,7 $\pm$ 40,17
$\alpha$ -Аминоадипиновая кислота	0,48 $\pm$ 0,06	0,21 $\pm$ 0,04*	0,2 $\pm$ 0,05*	0,4 $\pm$ 0,05
Фосфоэтаноламин	2,1 $\pm$ 0,45	1,4 $\pm$ 0,53	0,7 $\pm$ 0,11*	1,2 $\pm$ 0,21
1-Метилгистидин	2,8 $\pm$ 0,33	2,6 $\pm$ 0,27	1,8 $\pm$ 0,15*	2,1 $\pm$ 0,13
$\beta$ -Аминомасляная кислота	1,0 $\pm$ 0,16	0,4 $\pm$ 0,07*	0,5 $\pm$ 0,05*	0,7 $\pm$ 0,09
$\alpha$ -Аминомасляная кислота	18,3 $\pm$ 3,43	10,1 $\pm$ 2,62	5,0 $\pm$ 0,81*	6,1 $\pm$ 0,61*
Орнитин	47,8 $\pm$ 3,91	35,9 $\pm$ 2,69*	34,4 $\pm$ 1,81*	40,0 $\pm$ 1,94

Формирование пула свободных аминокислот и их азотсодержащих производных плазмы крови крыс после однократного внутрижелудочного введения цинка диаспартата было проанализировано с использованием линейного дискриминантного анализа, позволяющего перейти к рассмотрению малого набора переменных (корней дискриминантных функций). Значение критерия Лямбда Уилкса и соответствующего ему критерия Фишера (0,0018650 и 4,785696 соответственно) доказывают высокую степень дискриминации групп. Наибольший вклад в дискриминацию функций (т.е. имеющие наибольшую вариабельность) вносят аспарагин ( $F=8,908400$ ),  $\beta$ -аминомасляная кислота ( $F=7,843785$ ) и глутамин ( $F=5,802676$ ) (рис.). Анализируя значения квадратов расстояний Махаланобиса между центроидами групп и диаграмму рассеяния (см. рис.), можно заключить, что центростид группы «Цинк аспартат 90 мин» наиболее удален в пространстве дискриминантных функций от таковой контрольной группы (квадрат расстояния Махаланобиса = 91,5), квадраты расстояний Махаланобиса для групп «Цинк аспартат 15 мин.» и «Цинк аспартат 30 мин.» от контроля составляют 64,9 и 63,9 соответственно (рис.).

Следует отметить, снижение концентраций глюконогенных аминокислот (аспартат, серин, глицин, валин), что, вероятно, обусловлено опосредованными эффектами катионов цинка на энергетический обмен. Показано, что введение соединений цинка оказывает влияние на уровень глюкозы в крови [10]. Введение цинка диаспартата уменьшает содержание аминокислот с

разветвленной углеродной цепью валин, изолейцин, лейцин в плазме крови, что может указывать на анаболические эффекты цинка [11]. Острый эффект цинка диаспартата на уровень гистидина предшественника гистамина, что может иметь отношение к известному механизму противовоспалительного действия катионов цинка [13].

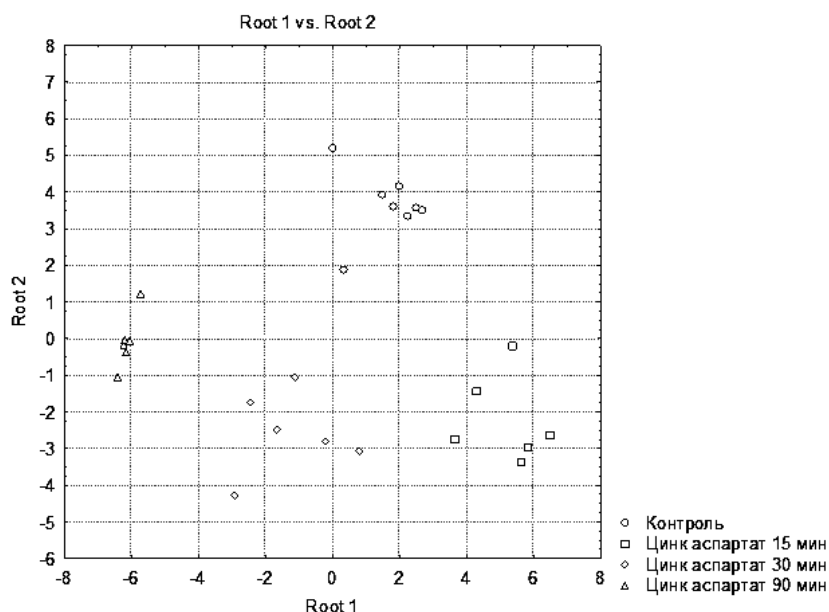


Рис. График проекции распределения фонда свободных аминокислот и их азотсодержащих производных плазмы крыс, получавших цинк аспартат (500 мг/кг внутрижелудочно)

## Выводы

1. Однократное внутрижелудочное введение цинка диаспартата в дозе 500 мг/кг быстро приводит к уменьшению общего количества свободных аминокислот и их азотсодержащих метаболитов в плазме крови крыс, которое сохранялось и через 90 мин.
2. Наиболее выраженные колебания концентраций свободных аминокислот наблюдаются через 30 мин. после введения цинка диаспартата.
3. Снижение концентраций аминокислот и азотсодержащих метаболитов в плазме крови, вероятно, может указывать на их повышенный транспорт в ткани, либо свидетельствовать об их ретенции в клетках.

## Литература (references)

1. Шейбак В.М., Шейбак Л.Н. Биологическая роль цинка и перспективы медицинского применения цинк-содержащих препаратов. – Гродно, 2003. – 82 с. [Shejbak V.M., Shejbak L.N. *Biologicheskaja rol' cinka i perspektivy medicinskogo primenenija cink-soderzhashhih preparatov*. Biological role of zinc and prospects of medical application of zinc-containing preparations. – Grodno, 2003. – 82 p. (in Russian)]
2. Шейбак В.М., Горецкая М.В., Павлюковец А.Ю. Биологическая роль цинка при алкогольном и вирусном поражении печени (обзор литературы) // Проблемы здоровья и экологии. – 2013. – №2. – С. 14-20. [Shejbak V.M., Goreckaja M.V., Pavljukovec A.Ju. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. Problems of health and ecology. – 2013. – N2. – P. 14-20. (in Russian)]
3. Шейбак В. М. Биологическое значение и регуляция гомеостаза цинка у млекопитающих // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – №4. – С.11-16. [Shejbak, V. M. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. Problems of health and ecology. – 2016. – N4. – P. 11-16. (in Russian)]
4. Aimo L., Cherr G. N., Oteiza P. I. Low extracellular zinc increases neuronal oxidant production through nadph oxidase and nitric oxide synthase activation // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2010. – V.48. – P. 1577-1587.
5. Andreini C., Banci L., Bertini I. et al. Zinc through the three domains of life // *Journal of Proteome Research*. – 2006. – V.5. – P.3173-3178.

6. Aquilio E., Spagnoli R., Riggio D. et al. Effects of zinc on hepatic ornithine transcarbamylase (OTC) activity // Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Disease: Analytical Methods, Metabolism. – 1993. – V.7. – P. 240-241.
7. Bentley P.J. Grubb B.R. Experimental dietary hyperzincemia tissue disposition of excess zinc in rabbits // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. – 1991. – V.8. – P. 202-207
8. Lichten L.A., Cousins, R.J. Mammalian zinc transporters: nutritional and physiologic regulation // Annual Review of Nutrition. – 2009. – V.29. – P. 153-176.
9. Maret W. Exploring the zinc proteome. // Journal of Analytical Atomic Spectrometry. – 2004. – V.19. – P. 15-19.
10. Miao X., Sun W., Fu Y. et al. Zinc homeostasis in the metabolic syndrome and diabetes // Frontiers of Medicine. – 2013. – V.7. – P. 31-52.
11. Ovesen J., Møller-Madsen B., Thomsen J.S. et al. The positive effects of zinc on skeletal strength in growing rats // Bone. – 2001. – V.29. – 565-570.
12. Sharif R., Thomas P., Zalewski P. et al. The role of zinc in genomic stability // Mutation Research. – 2012. – V.733. – P. 111–121.
13. Trethewie E.R. Inhibition of Histamine Response by Zinc // Pharmacology. – 1968. – V.1. – P. 195-198
14. Vallee, B.L. Falchuk K.H. The biochemical basis of zinc physiology // Physiological reviews. – 1993. – V.73. – P. 79-118.
15. Wastney M.E., Aamodt R.L., Rumble W.F. et al. Kinetic analysis of zinc metabolism and its regulation in normal humans // American Journal of Physiology. – 1986. – V.251. – P. 398-408.

### **Информация об авторах**

*Шейбак Владимир Михайлович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры биологической химии Гродненского государственного медицинского университета. E-mail: vsheibak@gmail.com

*Павлюковец Анастасия Юрьевна* – кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С.И. Гельберга Гродненского государственного медицинского университета. E-mail: anastasiayk@mail.ru

*Дорошенко Евгений Михайлович* – кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории Гродненского государственного медицинского университета. E-mail: dgi03@mail.ru

УДК 577.112.386.5:[612.359]-092.9

14.03.03 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.2

**ЭФФЕКТЫ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ПУЛА НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ В ПЕЧЕНИ КРЫС**

© Новгородская Я.И., Дорошенко Е.М., Курбат М.Н.

*Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230009, ул. Гродно, Горького, 80**Резюме*

**Цель.** Выявление эффектов гипергомоцистеинемии у крыс, вызванной принудительным введением метионина, на компоненты пула низкомолекулярных серосодержащих соединений и метаболически связанных с ними свободных аминокислот в печени.

**Методика.** Цистеиновую и цистеинсульфиновую кислоты, серин, глицин, гипотаурин, таурин, метионин, цистатионин, гомоцистеиновую кислоту в плазме крови и печени крыс определяли методом обращенно-фазной ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией *o*-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой и детектированием по флуоресценции. Определение гомоцистеина, цистеина, цистеинилглицина,  $\gamma$ -глутамилцистеина и глутатиона в плазме крови и печени крыс проводили методом обращенно-фазной ВЭЖХ после предколоночной дериватизации с аммоний-7-фторбензол-2-оксо-1,3-диазола-4-сульфонатом с детектированием по флуоресценции. Количественное определение уровня Mat1a (S-аденозилметионин синтазы) в плазме крови проводили иммуноферментным анализом.

**Результаты.** Длительная метиониновая нагрузка вызывает гипергомоцистеинемию, а также повышение уровней гипотаурина и таурина в плазме крови крыс. Одновременно снижаются уровни серина и глицина как в плазме крови, так и в печени крыс. На фоне гипергомоцистеинемии в печени крыс выявлено повышение уровней гомоцистеиновой и цистеинсульфиновой кислот, гомоцистеина, цистатионина, гипотаурина и глутатиона.

**Заключение.** Синтез таурина как в печени, так и в плазме преимущественно осуществляется по пути декарбоксилирования цистеиновой кислоты. Содержание гомоцистеина в плазме крови и в печени не коррелируют ни в контрольной, ни в опытной группе животных.

*Ключевые слова:* низкомолекулярные серосодержащие соединения, гомоцистеин, плазма, печень, метиониновая нагрузка

**EFFECTS OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA ON THE POOL OF LOW-MOLECULAR WEIGHT SULFUR-CONTAINING COMPOUNDS IN RAT LIVER**

Novogrodskaya Ya.I., Doroshenko Ye.M., Kurbat M.N.

*Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus**Abstract*

**Objective.** To evaluate the effects of hyperhomocysteinemia in rats induced by forced methionine load on the components of the pool of low-molecular weight sulfur-containing compound and metabolically bound free amino acids in the liver.

**Methods.** Cysteic and cysteinesulfinic acids, serine, glycine, hypotaurine, taurine, methionine, cystothionine, homocysteic acid in blood plasma and liver of rats were determined by reversed-phase HPLC with percolumn derivatization by *o*-phthalaldehyde and 3-mercaptopropionic acid and detection by fluorescence. Determination of homocysteine, cysteine, cyseinyglycine,  $\gamma$ -glutamylcysteine and glutathione in blood plasma and liver of rats was performed by reversed-phase HPLC after pre-column derivatization by ammonium-7-fluorobenzene-2-oxo-1,3-diazole-4-sulfonate and fluorescence detection. Assay of Mat1a (S-adenosylmethionine synthase) in blood plasma was done by ELISA.

**Results.** Prolonged methionine load induced hyperhomocysteinemia as well as increase of the levels of hypotaurine and taurine in blood plasma of rats. Simultaneously, the levels of serine and glycine decreased in both plasma and liver of rats. Under hyperhomocysteinemia in the liver of rats an increase of

the levels of homocysteic and cysteinesulfinic acids as well as of homocysteine, cystathionine, hypotaurine and glutathione was demonstrated.

**Conclusion.** Taurine synthesis in both liver and plasma preferably occurs through decarboxylation of cysteic acid. Homocysteine concentration in the blood plasma has no correlations with its liver content neither in control nor in experimental group of animals.

*Keywords:* low-molecular weight sulfur-containing compounds, homocysteine, plasma, liver, methionine load

## Введение

Гомоцистеин – четырехуглеродная  $\alpha$ -аминокислота, содержащая SH-группу. Источником гомоцистеина является активная форма метионина – S-аденозилметионин (SAM), который образуется в результате присоединения метионина к молекуле аденозина, образующегося при гидролизе АТФ. Первую реакцию метаболизма метионина, направленную на образование SAM катализирует фермент метионаденозилтрансфераза (MAT). Имеется две формы MAT, являющиеся продуктами двух генов MAT1A и MAT2A, которые кодируют соответственно MAT1/III и MATII. MAT1A экспрессируется только в гепатоцитах у взрослых, а MAT2A – в остальных тканях, а также в печени плода. Специфичные для печени изоферменты ингибируются при циррозе печени человека, что является причиной аномального метаболизма метионина [7]. Отдавая метильную группу в многочисленных реакциях трансметилирования, SAM превращается в S-аденозилгомоцистеин (SAH), а аденозилгомоцистеиназа переводит его в гомоцистеин. Finkelstein J.D. еще в 1998 г. в работе «The metabolism of homocysteine: pathways and regulation» описал два способа утилизации гомоцистеина из клеток млекопитающих: транссульфурирование и реметилирование (превращение Hcy в метионин под действием кобаламин-зависимой метионинсинтазы и бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансферазы (BHMT)). Известно, что обработка первичных гепатоцитов мыши гомоцистеином снижает экспрессию BHMT, а обработка их BHMT/бетаином защищает клетки от вызванного гомоцистеином увеличения маркеров окислительного стресса: белка теплового шока (GRP78 – glucose-regulated protein) и важного транскрипционного фактора CHOP, экспрессия которого повышается при окислительном стрессе (CHOP – C/EBP homologous protein), а также от гибели клеток [8]. Сравнительно недавно в печени и почках взрослых грызунов, взрослых людей и свиней обнаружена активность другого фермента – бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансферазы 2, субстратом которого является S-метил-L-метионин. Данный фермент, вероятно, также принимает участие в процессе реметилирования гомоцистеина [6].

Трансульфурирование гомоцистеина до цистатионина происходит при участии цистатионин- $\beta$ -синтазы. Цистатионин- $\beta$ -синтаза – первый фермент транссульфурирования, катализирующий превращение гомоцистеина и серина в цистатионин. Полный путь транссульфурирования имеется в печени, почках, поджелудочной железе и тонком кишечнике. Однако, цистатионин- $\beta$ -синтаза не обнаружена в сердце, легких, яичках, селезенке и надпочечниках. Вторая реакция катализируется цистатионин- $\gamma$ -лиазой.

Моделирование гипергомоцистеинемии возможно путем внутрибрюшинного введения этионина, тиолактона D,L-гомоцистеина, некоторые исследователи добавляют метионин в питьевую воду. Несмотря на то, что существует достаточное количество работ по изучению влияния гипергомоцистеинемии на различные системы организма, в литературе практически отсутствуют сведения о его тканевых уровнях.

Цель исследования – выяснение эффектов гипергомоцистеинемии (ГГЦ) на показатели пула низкомолекулярных серосодержащих соединений и некоторых родственным им свободных аминокислот в печени крыс.

## Методика

Эксперимент был выполнен на 18 белых беспородных крысах-самцах массой 200-250 г. Крысы находились в стандартных условиях вивария с естественным световым режимом, получали воду и корм в достаточном количестве. На выполнение данного исследования получено разрешение этического комитета Гродненского государственного университета.

Моделирование гипергомоцистеинемии осуществлялось путем внутривенного введения суспензии L-метионина в 1% крахмальном растворе (Chem-Impex Int'l Inc., USA) в дозе 1,5 г/кг дважды в сутки в течение 21 сут [1]. Контрольная группа получала эквивалентное количество 1% крахмального раствора в том же режиме дозирования. Декапитацию проводили через 12 ч. после последнего введения метионина. Кровь забирали в пробирки с гепарином. Плазма крови отделялась центрифугированием при 3000 об/мин в течение 15 мин.

Пробы плазмы крови депротеинизировали смешиванием (1:1) с 1 М раствором хлорной кислоты, содержащим 0,2 мМ норвалина (nVal), 50 мг/л ЭДТА, 50 мг/л  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ , центрифугировали при 4°C 15 мин. при 16000g, супернатанты отделяли аспирацией и хранили при -18°C не более 15 сут. Пробы печени крыс, хранившиеся в жидком азоте, гомогенизировали (1:10) в 0,2 М хлорной кислоте, содержащей 0,2 мМ nVal, 50 мг/л ЭДТА, 50 мг/л  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ , дальнейшая обработка проб аналогична пробам плазмы крови. Растворы стандартов, используемые для калибровки хроматографической системы, обрабатывали аналогичным способом. В полученных хлорнокислых экстрактах печени и плазмы определяли концентрации цистеиновой кислоты (CA), цистеинсульфиновой кислоты (CSA), серина (Ser), глицина (Gly), гипотаурина (HrTau), таурина (Tau), метионина (Met), цистатионина (Ctn), гомоцистеиновой кислоты (HCA) методом обращенно-фазной ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией *o*-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой и детектированием по флуоресценции (338/455 нм). Колонка Zorbax Eclipse Plus  $\text{C}_{18}$  с размером частиц 3,5 мкм, размеры колонки 2,1×150 мм, с предколоночкой 2,1×12,5 мм, заполненной таким же сорбентом, размером частиц 5 мкм (Agilent). Подвижная фаза: 0,1 М Na-ацетатный буфер, pH 4,8, содержащий 20 мг/л ЭДТА (A); ацетонитрил/вода 7/3 (об/об) (B), метанол/вода 7/3 (об/об) (C), 0,1 М Na-ацетат натрия, содержащий 20 мг/л ЭДТА (D). Разделение – с градиентным элюированием.

Определение гомоцистеина (Hcy), цистеина (Cys), цистеинилглицина (CysGly),  $\gamma$ -глутамилцистеина ( $\gamma$ GluCys), глутатиона (GSH) в плазме крови и печени проводили методом обращенно-фазной ВЭЖХ с детектированием по флуоресценции (379/510 нм). Метод основан на предколоночной дериватизации SH-содержащих соединений с аммоний-7-фторбензол-2-оксо-1,3-диазола-4-сульфонатом (SBD-F). Пробы плазмы смешивали с 0,5 мМ раствором N-ацетилцистеина (внутренний стандарт) и раствором трис-(карбокситил)фосфина (TCEP) (100 мг/мл). Пробы инкубировали 30 мин. при комнатной температуре, белки осаждали 10% ТХУ и центрифугировали при 4°C 15 мин. при 16000 g. К безбелковому супернатанту добавляли смесь для дериватизации, состоящую из 1,55 М NaOH, 0,125 М Na-боратного буфера, pH 9,5 и раствора SBD-F (1 мг/мл). Инкубировали 1 ч. при 60°C. В систему вводили 5 мкл реакционной смеси. Растворы стандартов, используемые для калибровки хроматографической системы, обрабатывали аналогичным способом. Колонка Zorbax Eclipse Plus SB  $\text{C}_{18}$ , 2,1×150 мм. Подвижная фаза: 0,1 М  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 17 мМ  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , 20 мг/л ЭДТА (A), ацетонитрил/вода 7/3 (об/об.) (B). Разделение – с градиентным элюированием.

Количественное определение уровня метионинаденозилтрансферазы (Mat1a) в плазме крови проводили с помощью набора для иммуноферментного анализа Rat Mat1a (S-adenosylmethionine synthase isoform type-1) ELISA Kit Cat. № ER0266 («Fine test», Китай).

Статистическую обработку данных проводили с применением *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок после контроля нормальности с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллифорса и Шапиро-Уилка. При отклонении распределения от нормального достоверность различий между группами проверяли медианным тестом Манна-Уитни, различия считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ . Для выявления взаимосвязи между исследуемыми показателями с нормальным распределением использовали корреляционный анализ Пирсона, корреляционный анализ Спирмена – для показателей с ненормальным распределением. Результаты выражали в виде среднего и средней ошибки среднего ( $M \pm m$ ) для показателей с нормальным распределением, медианы, нижней и верхней квартили (Me [нижняя; верхняя квартили]) – для показателей, имеющих различия между группами, достоверные только по непараметрическому тесту. Применяли пакет статистических программ Statistica 10.0 (серийный номер AXAR207F394425FA-Q).

## Результаты исследования и их обсуждение

Уровень Hcy в плазме крови крыс опытной группы соответствовал средней и тяжелой форме гипергомоцистеинемии у человека (табл. 1), что согласуется с литературными данными [1]. Нагрузка метионином вызывала дисбаланс низкомолекулярных серосодержащих соединений и родственных им свободных аминокислот как в плазме крови, так и в печени крыс. В плазме крови



крыс наблюдалось значимое повышение уровней Met, HpTau и Tau. Концентрация Mat1a в плазме крови контрольной группы составила  $20,81 \pm 1,07$  против  $19,99 \pm 0,27$  пг/мл в опыте и существенно не изменялась, т.е., по-видимому, катализируемая реакция не являлась лимитирующей в дальнейших превращениях метионина. Первая реакция транссульфурирование, очевидно, не нарушена, что подтверждается неизменным уровнем продуктов транссульфурирования гомоцистеина – Ctn, Cys, и статистически достоверным снижением уровня Ser в плазме (табл. 1).

Таблица 1. Уровни серосодержащих аминокислот и родственных им соединений в плазме крови крыс после метиониновой нагрузки

Концентрация (мкМ)	Контроль (n=9)	Метионин (n=8)
Cys	42,67 [34,82; 44,71]	55,28 [28,30; 59,94]
Hcy	9,48 [8,05; 10,80]	36,28 [32,29; 226,60]*
CysGly	1,15 $\pm$ 0,099	1,09 $\pm$ 0,257
$\gamma$ GluCys	4,41 $\pm$ 0,395	5,27 $\pm$ 0,512
GSH	27,65 $\pm$ 1,513	33,39 $\pm$ 1,799
CA	0,90 [0,58; 0,98]	0,62 [0,54; 0,73]
CSA	0,17 $\pm$ 0,027	0,18 $\pm$ 0,031
HCA	0,16 [0,14; 0,20]	0,27 [0,23; 0,29]
Ser	172,60 $\pm$ 3,598	102,29 $\pm$ 6,260*
Gly	169,04 $\pm$ 6,188	101,66 $\pm$ 8,079*
HpTau	1,12 $\pm$ 0,300	5,80 $\pm$ 0,799*
Tau	118,54 $\pm$ 8,297	228,16 $\pm$ 11,680*
Met	32,79 [31,75; 36,20]	50,80 [36,83; 139,67]*
Ctn	1,62 $\pm$ 0,252	1,97 $\pm$ 0,497

Примечание: \* – статистически достоверные изменения по сравнению с контролем,  $p < 0,05$

Уровень HpTau в плазме крови повысился в 5,2 раза, но при этом наблюдалось повышение уровня Tau только в 1,9 раза. Лимитирующей реакцией синтеза Tau является, таким образом, декарбоксилирование CA. В печени крыс после длительной нагрузки метионином наблюдалось повышение уровня Ctn и снижение уровня Ser (табл. 2).

Таблица 2. Уровни серосодержащих аминокислот и родственных им соединений в печени крыс после метиониновой нагрузки

Концентрация (нмоль/г)	Контроль (n=9)	Метионин (n=8)
CA	2,09 $\pm$ 0,134	2,22 $\pm$ 0,093
CSA	1,87 $\pm$ 0,209	2,80 $\pm$ 0,347*
HCA	37,12 $\pm$ 2,744	86,97 $\pm$ 7,267*
Ser	1280,87 $\pm$ 112,885	307,53 $\pm$ 42,805*
Gly	4000,75 $\pm$ 256,618	1688,60 $\pm$ 265,201*
HpTau	69,51 [25,67; 143,67]	840,14 [543,36; 3080,84]*
Tau	1216,55 $\pm$ 79,536	2015,70 $\pm$ 248,057
Met	54,61 $\pm$ 2,672	44,87 $\pm$ 4,072
Ctn	8,94 $\pm$ 2,107	47,79 $\pm$ 11,119*
Cys	286,71 $\pm$ 54,697	246,41 $\pm$ 19,355
Hcy	1,03 [0,84; 1,49]	4,34 [2,75; 15,62]*
CysGly	82,02 $\pm$ 8,509	88,80 $\pm$ 6,131
$\gamma$ GluCys	28,79 $\pm$ 4,100	40,81 $\pm$ 3,825
GSH	1715,37 $\pm$ 152,077	3019,93 $\pm$ 277,515*

Примечание: \* – статистически достоверные изменения по сравнению с контролем,  $p < 0,05$

Эти сведения позволяют предположить, что нарушение процесса транссульфурирования происходит на этапе второй реакции, которую осуществляет цистатионин- $\gamma$ -лиаза (CSE). Как известно, данный фермент экспрессируется в гепатоцитах и звездчатых клетках печени, однако, его экспрессия в печени и плазме крови при экспериментальном циррозе снижается [4,10]. Наряду с этим имеются данные, которые показывают, что высокое содержание Hcy и  $\alpha$ -кетобутирата снижает активность CSE в печени [9], а одного только транссульфурирования недостаточно для удаления этого токсичного метаболита. На фоне снижения уровня Ser наблюдалось снижение уровня Gly не только в плазме, печени, но и в головном мозге крыс [3]. В своем исследовании S.

Fukada отметил, что гипергомоцистеинемия, вызванная добавлением Met в питьевую воду, либо внутрибрюшинной инъекцией Met, может корректироваться добавлением Gly и Ser, а высокий уровень Met в печени также снижается при использовании этих аминокислот, но эффект от Ser значительно выше, чем от Gly. Ser и Gly – источники одноуглеродных групп и, в конечном счете, 5-метилтетрагидрофолата, а последний является поставщиком метильных групп для превращения Hcy в Met. Однако показано, что дополнительное введение Met в пищу крысам вызывает снижение активности метионинсинтазы и повышение – метионинаденозилтрансферазы, бетаингомоцистеин-метилтрансферазы, цистатионин- $\beta$ -синтазы в печени [5]. Следовательно, причиной низкого уровня Gly может быть его расходование на синтез Ser, и поэтому первая реакция транссульфурирования в печени преобладает над реметилированием в условиях длительной метиониновой нагрузки.

Повышение уровней Hcy и продукта его окисления HCA в печени крыс может являться причиной окислительного стресса, в пользу чего может свидетельствовать повышение уровня общего GSH. Нами показано, что на фоне гипергомоцистеинемии в печени крыс возникают локальные структурные изменения микроциркуляторного русла, фиброгенез, дистрофические изменения в гепатоцитах, которые затрагивают в основном ядерный аппарат и митохондрии [2].

В печени, как и в плазме крови крыс, отмечалось повышение уровня HpTau, однако изменения были более выражены в печени (в 12,1 раза), чем в плазме (в 5,2 раза). Отмечалась тенденция к повышению уровня Tau, однако при этом уровень CSA увеличился 1,5 раза. Причиной такого явления, вероятно, является снижение активности гипотауриндегидрогеназы и цистеинсульфинатдекарбоксилазы. Лимитирующим скорость синтеза Tau в печени крыс после нагрузки метионином являлся путь декарбоксилирования SA.

При анализе корреляций между показателями плазмы крови и печени крыс были выявлены положительные связи между уровнями Hcy плазмы с уровнями Ctn и HpTau печени ( $R=0,76$  и  $0,74$  соответственно), Met плазмы с уровнями Ctn, HpTau и Tau печени ( $R=0,88$ ;  $0,81$  и  $0,76$ ) и отрицательные связи между уровнями Hcy плазмы с уровнями Ser и Gly печени ( $R= -0,93$  и  $-0,95$ ), Met плазмы с уровнями Ser и Gly печени ( $R= -0,74$  и  $-0,76$ ) в опытной группе, в контрольной же группе эти связи отсутствовали. Интересно, что значимая корреляционная связь между уровнем Hcy плазмы и его уровнем в печени как в контрольной, так и в опытной группе крыс отсутствовала.

## Выводы

1. Длительная метиониновая нагрузка вызывает снижение содержания Ser и Gly в плазме крови и печени крыс, а также повышение уровней Hcy, HCA, Ctn, CSA, HpTau и GSH в печени, Met, Hcy, HpTau и Tau в плазме крови крыс.
2. Повышение уровня Hcy в печени, вероятно, не связано с повышением его уровня в плазме крови контрольной и опытной групп крыс. Кровь, возможно, не является источником Hcy печени, по крайней мере, после длительной метиониновой нагрузки.
3. Синтез Tau как в печени, так и в плазме, преимущественно, осуществляется по пути декарбоксилирования цистеиновой кислоты.

## Литература (references)

1. Медведев Д.В., Звягина Д.В., Фомина М.А. Способ моделирования тяжелой формы гипергомоцистеинемии у крыс // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014. – №4. – С. 42-46. [Medvedev D.V., Zvyagina D.V., Fomina M.A. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova*. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. – 2014. – N4. – P. 42-46. (in Russian)]
2. Новгородская Я.И., Кравчук Р.И., Островская О.Б., Курбат М.Н. Морфологические изменения в печени крыс при гипергомоцистеинемии // Гепатология и гастроэнтерология. – 2019. – Т.3, №1. – С. 93-98. [Novogrodskaya Ya.I., Kravchuk R.I., Ostrovskaya O.B., Kurbat M.N. *Gepatologiya i gastroenterologiya*. Hepatology and Gastroenterology– 2019. – V.3, N1. – P. 93-98. (in Russian)]
3. Finkelstein J.D., Martin J.J. Methionine metabolism in mammals. Adaptation to methionine excess // Journal of Biological Chemistry. – 1986. – V.261, N4. – P. 1582-1587.

4. Fiorucci S. The third gas: H<sub>2</sub>S regulates perfusion pressure in both the isolated and perfused normal rat liver and in cirrhosis // *Hepatology*. – 2005. – V.42, N3. – P. 539-548.
5. Fukada S., Shimada Y., Morita T., Sugiyama K. Suppression of methionine-induced hyperhomocysteinemia by glycine and serine in rats // *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. – 2006. – V.70, N10. – P. 2403-2409.
6. Ganu R.S. Molecular characterization and analysis of the porcine betaine homocysteine methyltransferase-2 genes // *Gene*. – 2011. – V.473, N2. – P.133-138.
7. Huang Z.Z. Changes in methionine adenosyltransferase during liver regeneration in the rat // *American Journal of Physiology*. – 1998. – V.275, N1. – P. G14-G21.
8. Ji C. Mechanisms of protection by the betaine-homocysteine methyltransferase/betaine system in Hepg2 cells and primary mouse hepatocytes // *Hepatology*. – 2007. – V.46, N5. – P. 1586-1596.
9. Look M.P. Is the increase in serum cystathionine levels in patients with liver cirrhosis a consequence of impaired homocysteine transsulfuration at the level of gamma-cystathionase? // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2000. – V.35, N8. – P. 866-872.
10. Yao K. Effects of several unusual sulfur-containing amino acids on rat liver cystathionine-gamma-lyase // *Physiological chemistry and physics*. – 1975. – V.7, N5. – P. 401-408.

### **Информация об авторах**

*Новгородская Яна Иосифовна* – аспирант, младший научный сотрудник НИЛ УО «Гродненский государственный медицинский университет». E-mail: yananovogrodskaya@mail.ru

*Дорошенко Евгений Михайлович* – кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник НИЛ УО «Гродненский государственный медицинский университет». E-mail: dgi03@mail.ru

*Курбат Михаил Николаевич* – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий НИЛ УО «Гродненский государственный медицинский университет». E-mail: vwmisha@mail.ru

УДК 616.441.577.112

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.3

**ВЛИЯНИЕ L-NAME НА ФОНД АМИНОКИСЛОТ И БИОГЕННЫХ АМИНОВ ГИППОКАМПА КРЫС ПРИ СУБТОТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА****© Разводовский Ю.Е.<sup>1</sup>, Смирнов В.Ю.<sup>2</sup>, Дорошенко Е.М.<sup>2</sup>, Короткевич Т.В.<sup>3</sup>  
Переверзев В.А.<sup>4</sup>, Максимович Н.Е.<sup>2</sup>, Семененя И.Н.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Государственное предприятие «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси»  
230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Бульвар ленинского комсомола, 50<sup>2</sup>УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230009,  
ул. Горького, 80<sup>3</sup>Республиканский научно-практический центр психического здоровья, Республика Беларусь Минск,  
Долгиновский тракт, 152<sup>4</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск,  
пр. Дзержинского, 83*Резюме*

**Цель.** Характеристика изменений пула свободных аминокислот и биогенных аминов в гиппокампе крыс при субтотальной ишемии головного мозга (СИГМ) на фоне введения N-нитро-L-аргининметилового эфира (L-NAME).

**Методика.** Эксперимент выполнен на 18 белых беспородных крысах-самках. СИГМ моделировали у 12 крыс путём перевязки обеих общих сонных артерий в течение одного часа. L-NAME вводили 6 животным внутривенно в дозе 5 мг/кг непосредственно перед перевязкой сонных артерий. Содержание аминокислот и их дериватов в хлорнокислых гомогенатах тканей определяли методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

**Результаты.** СИГМ вызывала нарушение уровней ряда АК и их производных гиппокампа крыс (в том числе фенилаланина, гистидина, глутамина, тирозина и аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ)), а также нарушение активности серотониновой и дофаминовой систем. Предварительное введение L-NAME предотвращает ряд нарушений, в том числе в серотониновой системе, однако не влияло на уровень АРУЦ и снижало уровень тирозина.

**Заключение.** Предварительное введение L-NAME снижает выраженность индуцированного СИГМ аминокислотного дисбаланса в гиппокампе, нормализует серотониновую систему, снижает уровень тирозина и долю заменимых компонентов пула свободных АК.

*Ключевые слова:* аминокислоты, биогенные амины, гиппокамп, субтотальная ишемия головного мозга, L-NAME

**THE EFFECT OF L-NAME ON THE SPECTRUM OF FREE AMINO ACIDS AND BIOGEN AMINES IN HIPPOCAMPUS OF RATS UNDERGOING SUBTOTAL CEREBRAL ISCHEMIA****Razvodovsky Y.E.<sup>1</sup>, Smirnov V.Y.<sup>2</sup>, Doroshenko E.M.<sup>2</sup>, Korotkevich T.V.<sup>3</sup>, Pereverzev V.A.<sup>4</sup>, Maksimovich N.Ye.<sup>2</sup>, Semeneya I.N.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Institute biochemistry of biologically active substances Academy of science of Belarus, 50, Boulevard of Lenin's  
komsomol St., 230009, Grodno, Republic of Belarus<sup>2</sup>Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus<sup>3</sup>Republicans scientific-practical centre of psychic health, 152, Dolginovsky Tract, Minsk, Republic of Belarus<sup>4</sup>Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinskogo Av., 220116, Minsk, Republic of Belarus*Abstract*

**Objective.** The aim of this study was to estimate the changes in the pool of free amino acids and their derivatives in hippocampus of rats undergoing subtotal cerebral ischemia (SCI) and treated with L-NAME.

**Methods.** The experiment was held on 18 rats: 12 animals underwent bilateral filament occlusion of carotid arteries; L-NAME was administrated to 6 of them. The analyses of free amino acids and their derivate levels in the blood plasma extracts were carried out by reversed-phase HPLC.

**Results.** Subtotal cerebral ischemia induced imbalance in the pool of amino acids and their derivatives in hippocampus (including phenylalanine, histidine, glutamine, tyrosine, and bran chain amino acids (BCAA), as well as the activity of serotonin and dopamine system. Administration of L-NAME partially prevented the imbalance of the amino acids pool, caused by SCI.

**Conclusions.** Preventive injection of L-NAME alleviates the imbalance in the pool of free amino acids and biogenic amines in hippocampus caused by SCI, normalizes the serotonin system, decreases the level of tyrosine and share of the replaceable components of free amino acids pool.

*Keywords:* amino acids, biogenic amines, hippocampus, subtotal cerebral ischemia, L-NAME

## Введение

Инсульт является одной из ведущих причин инвалидности и смертности во многих странах мира [6]. Высокая летальность от ишемического инсульта в значительной степени объясняется недостаточной изученностью его патогенеза [5]. Поэтому одной из важнейших задач экспериментальной медицины является выяснение и детализация механизмов ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга.

Исследования, проведенные с использованием ингибиторов различных изоформ NO-синтазы, свидетельствуют о важной роли монооксида азота (NO) в патогенезе ишемического повреждения головного мозга [2, 9]. Одним из направлений детализации патогенетических механизмов ишемического инсульта является изучение изменений пула аминокислот и биогенных аминов головного мозга [3, 4, 7].

Целью исследования явилась характеристика изменений пула аминокислот и биогенных аминов гиппокампа крыс при субтотальной ишемии головного мозга на фоне ведения L-NAME.

## Методика

Эксперименты выполнены на 18 белых беспородных крысах-самках (по 6 животных в каждой группе), массой 180-220 г. Крысам опытных групп моделировали субтотальную ишемию головного мозга (СИГМ) путём перевязки обеих сонных артерий в течении одного часа. L-NAME вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг непосредственно перед перевязкой общей сонной артерии. Контрольную группу составили ложнооперированные животные, получавшие эквивалентное количество изотонического раствора NaCl. Все оперативные манипуляции проводились в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (60 мг/кг). После извлечения головного мозга осуществляли изъятие фрагмента гиппокампа с его последующим замораживанием в жидком азоте. Подготовка пробы для исследования включала гомогенизацию в 10-ти кратном объеме 0,2M хлорной кислоты, центрифугирование в течение 15 мин. при 13000 g при 4°C с последующим отбором супернатанта. Выбор гиппокампа в качестве объекта исследования обусловлен тем, что данный отдел (в особенности его поля CA1) наиболее чувствительны к недостатку кислорода [8].

Спектр определяемых соединений включал протеиногенные аминокислоты, орнитин, цитруллин, ряд родственных соединений (таурин,  $\alpha$ -аминобутират и др.) и биогенные амины. Анализ проводился на хроматографе Agilent 1100 методом обращенно-фазной хроматографии с предколонной дериватизацией о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой в Na-боратном буфере. Детектирование фотометрическое на длине волны 338 нм (определение АК) и флуориметрическое (для биогенных аминов). Использовалась колонка Zorbax Eclipse Plus C18, 3,5 мкм, 2,1×150 мм, Идентификацию и количественный анализ производили в программе Agilent ChemStation V.04.01[1], калибровка метода осуществлялась с применением концентрата стандартной смеси аминокислот фирмы "Sigma-Aldridge". Используемые подвижные фазы: 0,1M Na-ацетатный буфер (pH 6,25 и 5,75); водные растворы ацетонитрила и метанола (60% об/об). Разделение проводили с градиентным элюированием за 78 мин.; температура колонки 34°C. В работе использовались реактивы квалификации не ниже хч. Тридистиллированную воду для подвижных фаз пропускали через патрон «Norganic» (Millipore, США), подвижные фазы фильтровали через мембранный фильтр 0,22 мкм [4].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы R. В случае выполнения условий применимости (нормальность выборок и гомогенность дисперсий) применялся параметрический дисперсионный анализ с поправкой Тьюки на множественность сравнений. В случае невыполнения этих условий применялся непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса с поправкой Бенъямини-Хохберга на множественность сравнений. Также использовался корреляционный анализ.

## Результаты исследования и их обсуждение

Субтотальная ишемия головного мозга вызвала в гиппокампе крыс повышение уровней фенилаланина, гистидина, 3-метилгистидина, глутамина,  $\alpha$ -аминобутирата, АРУЦ и снижение уровней треонина, тирозина и  $\alpha$ -аминоадипиновой кислоты (табл. 1).

Таблица 1. Концентрация аминокислот и их производных в гиппокампе крыс при субтотальной ишемии головного мозга на фоне введения L-NAME, нмоль/г

	Контроль	СИГМ	СИГМ + L-NAME
Asp	1812±174	1534±142	1583±91
GSH	50±7,45	75,1±18,6	54,2±6,16
Glu	6394±694	5636±346	6289±424
Asn	44,2±2,17	44,7±2,23	49,6±3,51
Ser	484±54,7	575±56,3	604±80,7
$\alpha$ AAA	31±1,41	21±1,77*	30,7±1,69†
Gln	1880±158	2626±193*	1904±117†
His	66,8±5,59	95,3±8,31*	58,4±2,77†
HSer	10,3±1,19	11,7±0,968	11,9±1,11
3-MHis	6,96±0,856	13,9±2,16*	7,71±1,01†
Gly	643±60,8	669±69,1	651±30,5
PEA	675±45,2	971±148	944±77,5
Thr	277±14,6	165±5,51*	513±36,9*†
1-MHis	3,18±0,403	3,26±0,327	2,29±0,17
Ctr	18,8±1,95	24,4±2,73	20,3±1,84
Arg	69,6±6,79	85,4±8,82	104±7,85*
$\beta$ Ala	37,1±10,1	45,5±6,95	29±4,13
Car	29,7±3,11	27±5,77	29,3±3,97
Ala	463±55,7	606±72,3	655±99
Tau	3250±363	3805±589	3208±377
GABA	2261±265	2469±184	2338±219
$\alpha$ ABA	7,42±0,772	14,2±0,619*	5,87±0,16†
EA	594±5,34	641±12,8	743±39,6*†
Val	47,4±3,21	65,9±3,26*	63,9±3,7*
Met	23±3,5	21,5±1,58	22,7±1,18
Ctn	68,1±10,2	59,3±10,6	59,1±7,7
Phe	36±1,68	44±3*	32,4±1,24†
Ile	18,1±1,59	28,9±2,01*	28,2±2,43*
Leu	42±3,45	87,9±8,21*	74,6±5,25*
Orn	15,8±1,33	19,9±1,19	20±1,67
Lys	121±11,9	92±6,61	119±10,6
Tyr	31,8±1,16	21,4±1,43*	15,2±0,905*†
Trp	14,5±1,25	14±0,693	11,4±1,5

Примечание (здесь и в табл. 2, 3): \* –  $p < 0,05$  при сравнении с контролем; † –  $p < 0,05$  при сравнении с СИГМ

Изменений концентраций биогенных аминов при СИГМ не происходило (за исключением роста уровня диоксифенилацетата (DOPA)). (табл. 2). Однако анализ корреляций свидетельствует о

влиянии ишемии на активность их превращений. Так, в норме серотонин и его метаболит, 5-оксиндолацетат (5-НИАА), коррелируют отрицательно, при СИГМ их связь нарушается, уровень 5-НИАА начинает положительно коррелировать с уровнем 5-окситриптофана (5-НТФ). Также, при СИГМ происходит нарушение связей между тирозином и его метаболитами (ДОРА и ДОРАС). Все это может свидетельствовать о функциональных нарушениях серотониновой и дофаминовой систем при ишемии, которые, однако, не сопровождаются изменениями уровней их компонентов.

Таблица 2. Концентрация биогенных аминов в гиппокампе крыс при субтотальной ишемии головного мозга на фоне введения L-NAME, пмоль/г.

	Контроль	СИГМ	СИГМ + L-NAME
ДОРА	10,2±0,861	26,4±3,89*	17±2,35* t=2,717;p<0,05
NE	1487±93,8	1399±290	1346±179
МНPG	37,9±4,63	55,4±9,7	41,1±5,85
5-НТФ	7,56±0,92	11±1,83	9,78±1,37
NM	54,5±12,4	60,7±22,8	56,6±7,46
ДОРАС	374±70,2	1675±1210	387±66,9
DA	1484±496	966±187	867±298
5-НИАА	2606±714	2582±601	1483±140
HVA	536±75,8	964±414	421±50,8
5-НТ	1315±342	1629±205	799±119 † t <sub>r</sub> =3,502;p<0,01

Анализ интегральных показателей аминокислотного фонда гиппокампа не выявил значимых изменений, за исключением роста при ишемии соотношения АРУЦ и ароматических аминокислот (ААК), обусловленного, очевидно, повышением концентраций АРУЦ (табл. 3).

Таблица 3. Интегральные показатели аминокислотного фонда гиппокампа крыс (нмоль/г) и их соотношения при субтотальной ишемии.

	Контроль	СИГМ	СИГМ + L-NAME
ААК	83,3 (76/88,7)	82,1 (74,6/83,8)	55,3 (54,4/61,6)*†
АРУЦ	110 (99/117)	175 (166/205)*	171 (148/190)*
Заменимые АК	11538 (9176/14363)	11915 (10507/12506)	11629 (11028/12313)
Незаменимые АК	667 (584/690)	603 (563/642)	872 (862/1053)*†
Гликогенные АК	11983 (9571/14830)	12372 (10890/12914)	12403 (11753/13127)
Кетогенные АК	161 (158/173)	176 (165/187)	190 (177/211)
Нейротрансмиттерные АК	13919 (12177/16852)	14877 (12471/15194)	13933 (12680/14730)
Возбуждающие АК	7990 (6215/10480)	7006 (6621/7928)	7653 (7255/8089)
Тормозные АК	6222 (5961/6373)	7424 (5725/7927)	6453 (6069/6641)
АРУЦ/ААК	1,31 (1,26/1,43)	2,29 (2,08/2,54)*	3,06 (2,28/3,13)*
Заменимые / Незаменимые АК	18,3 (15,4/21,9)	19,4 (18,2/20,5)	12,1 (11/14,3)*†
Гликогенные / Кетогенные АК	76,4 (56,7/95)	69,4 (57,2/75,4)	67,8 (57/72,3)
Возбуждающие / Тормозные АК	1,35 (1,04/1,64)	1,08 (0,917/1,18)	1,17 (1,11/1,55)
Суммарный пул АК	17673 (15594/21123)	19935 (16355/20416)	18366 (16881/19578)

Введение L-NAME предотвращало нарушение при СИГМ уровней фенилаланина, гистидина, 3-метилгистидина, глутамин, α-аминобутирата, α-аминоадипиновой кислоты и ДОРА, что может свидетельствовать о нормализующем влиянии L-NAME в отношении пула этих соединений в гиппокампе. С другой стороны, введение L-NAME никак не сказалось на концентрациях АРУЦ, способствовало повышению уровней треонина и аргинина. Также, снижение уровня тирозина при ишемии усиливалось введением L-NAME. Стоит отметить, что уровни фенилаланина, глутамин, гистидина и 3-метилгистидина в гиппокампе и плазме крови изменялись синхронно [3], что может свидетельствовать о периферическом характере этих изменений.

Введение L-NAME не оказывало влияния на уровни биогенных аминов, за исключением нормализации уровня ДОРА. В то же время, корреляционный анализ свидетельствует о нормализующем действии L-NAME в отношении серотониновой системы гиппокампа на фоне

СИГМ. Рост уровней ААК с одной стороны, и сниженный уровень АРУЦ – с другой, вызвали усиление роста отношения АРУЦ/ААК (табл. 3). Помимо этого, отмечался рост суммарной концентрации незаменимых компонентов АК пула, и связанное с ним снижение доли заменимых аминокислот в общем пуле.

Наиболее значимыми показателями в дискриминации групп являлись треонин, тирозин и лейцин ( $F$ -искл=30,3; 11,9 и 3,79 соответственно). При этом наборе предикторов достигалась высокодостоверная дискриминация между группами (Лямбда Уилкса = 0,012,  $F=35,3$ ,  $p<10^{-10}$ ). На рисунке представлено соответствующее расположение групп на плоскости двух главных компонент. Здесь стоит отметить, что треонин и тирозин являлись наиболее значимыми показателями в данной экспериментальной ситуации также и в коре головного мозга [7].

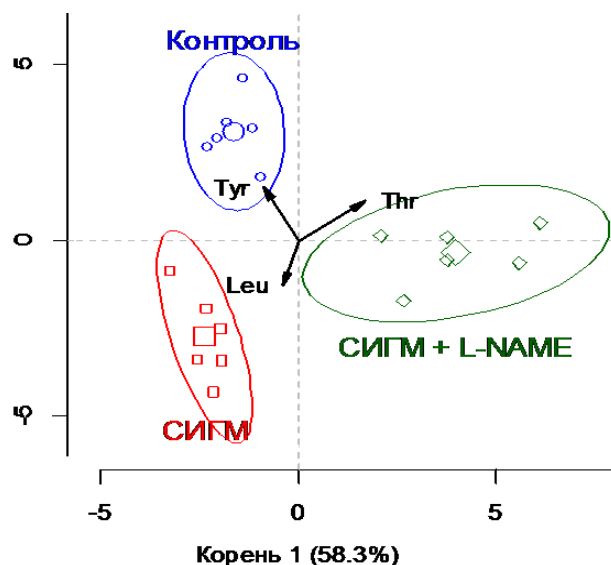


Рис. Расположение канонических значений и векторов стандартизированных канонических переменных на плоскости 2-х главных компонент

## Выводы

1. Субтотальная ишемия головного мозга крыс индуцирует нарушение уровней ряда АК и их производных в гиппокампе крыс (в том числе фенилаланина, гистидина, глутамина, тирозина, АРУЦ), а также нарушение активности серотониновой и дофаминовой систем.
2. Предварительное введение L-NAME частично нормализует нарушения, вызванные СИГМ в гиппокампе, активность серотониновой системы, снижает уровень тирозина и долю заменимых компонентов пула свободных аминокислот.

## Литература (references)

1. Барковский Е.В., Бокуть С.Б., Бородинский А.Н. и др. Современные проблемы биохимии. Методы исследований. – Минск: Высшая школа, 2013. – 491 с. [Barkovskiy E.V., Bokun S., Borodinskiy A.N. i dr. *Sovremennye problemy biochimii. Metody issledovaniya*. The contemporary problems of biochemistry. Methods of investigation. – Minsk: Highest school, 2013. – 491 p. (in Russian)]
2. Максимович Н.Е. Роль оксида азота в патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений мозга. – Гродно, ГрГМУ. – 2004. – 180 с. [Maximovitz N.E. *Role oksida asota v patogenese ischemitzskich Ireperfusionnych povrezdeniy mosga*. Role of nitric oxide in the ischemic and reperfusion damage to the brain. – Grodno, GrGMU. – 2004. – 180 p. (in Russian)]
3. Разводовский Ю.Е. Троян Э.И., Дорошенко Е.М. и др. Содержание аминокислот и их производных в коре головного мозга крыс при его частичной ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №1. – С. 5-9. [Razvodovskiy Y.E., Troyan E.I., Doroshenko Ye.M. et



- al. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoy medicinskoj akademii*. Proceedings of the Smolensk State Medical Academy. – 2019. – V.18, N1. – С. 5-9. (in Russian)]
4. Смирнов В.Ю., Разводовский Ю.Е., Дорошенко Е.М., Островский С.Ю. Влияние композиции аминокислот с разветвленной углеводородной цепью, триптофана и таурина на обмен аминокислот в экспериментальных моделях алкоголизма // Украинский биохимический журнал. – 2003. – Т.75, №4. – С. 101-107. [Smirnov V.Y., Razvodovsky Y.E., Doroshenko E.M., Ostrovsky S.Y. *Ukrainskiy biochimitzeskiy zurnal*. Ukrainian biochemical journal. – 2003. – V.75, N4. – P. 101-107. (in Russian)]
  5. Maksimovich N.Ye. Tolerance of hypoxic hypoxia in rats with cerebral ischemia treated by NO-synthasemodulators // *Hypoxia medical*. – 2004. – V.1-2. – P. 20-23.
  6. Razvodovsky Y.E. Alcohol attributable fraction of stroke mortality in Russia // *Journal of the Neurological Science*. – 2013. – V.33, N1. – P. 231.
  7. Razvodovsky Y.E., Troyan E.I., Doroshenko Ye.M. et al. Levels of Free Amino Acids and their Derivatives in the Brain Cortex of Rats During Unilateral Ischemia // *International Journal Neuroscience and Behavior*. – 2017. – V.1, N1. – P. 18-21.
  8. Ryosuke M.D. Effect of dantrolene on extracellular glutamate concentration and neuronal death in the rat hippocampal CA1 region subjected to transient ischemia // *Anesthesiology*. – 2002. – V. 96. – P. 705-710.
  9. Salter M., Duffy C., Garthwaite J., Strijbos P.J. Substantial regional and hemispheric differences in brain nitric oxide synthase (NOS) inhibition following intracerebroventricular administration of N-nitro-L-arginine (L-NA) and its methyl ester (L-NAME) // *Neuropharmacology*. – 1995. – N34. – P. 639-649.

### Информация об авторах

*Разводовский Юрий Евгеньевич* – заведующий отделом проблем регуляции метаболизма Института биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук, Беларусь. E-mail: razvodovsky@tut.by

*Смирнов Виталий Юрьевич* – кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь. E-mail: vit\_sm@mail.ru

*Дорошенко Евгений Михайлович* – кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь. E-mail: vit\_sm@mail.ru

*Короткевич Татьяна Валерьевна* – кандидат медицинских наук, заместитель директора ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» по организационно-методической работе, Беларусь. E-mail: kor-1965@mail.ru

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

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

*Семененя Игорь Николаевич* – доктор медицинских наук, профессор, директор Института биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук, Беларусь. E-mail: insemenenya@yandex.by

УДК 616.831.31-005.4.-092.913:618.33

14.03.03 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.4

**ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ ТЕМЕННОЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С СУБТОТАЛЬНОЙ И ТОТАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ**

© Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М.

*Гродненский государственный медицинский университет, 230009, Респ. Беларусь, Гродно, ул. Горького, 80**Резюме*

**Цель.** Сравнительный анализ гистологических изменений нейронов теменной коры головного мозга крыс в условиях субтотальной и тотальной ишемии.

**Методика.** Эксперименты выполнены на 20 самках беспородных белых крыс. Субтотальную церебральную ишемию моделировали путем перевязки обеих общих сонных артерий в условиях внутривенного тиопенталового наркоза. Тотальную церебральную ишемию моделировали путем декапитации. Забор головного мозга производился спустя один час и одни сут. после моделирования церебральной ишемии.

**Результаты.** При сравнительном анализе гистологических нарушений нейронов в условиях субтотальной и тотальной ишемии выявлено уменьшение их размеров и изменение формы, развитие перичеллюлярного отека. Выявленные при субтотальной ишемии спустя 1 сут. изменения в целом аналогичны нарушениям в группе с тотальной ишемией в течение 1 ч., но менее выражены.

**Заключение.** Полученные данные о гистологических изменениях нейронов коры головного мозга при субтотальной и тотальной церебральной ишемии важны для дальнейшего изучения патогенеза ишемических повреждений головного мозга, создавая морфологическую базу для установления механизмов перехода нейронов из одного функционального состояния, обратимого, в другое – необратимое.

*Ключевые слова:* теменная кора, нейроны, ишемия

**HISTOLOGICAL CHANGES IN THE NEURONS OF THE PARIETAL BRAIN CORTEX OF RATS WITH SUBTOTAL AND TOTAL ISCHEMIA**

Bon L.I., Maksimovich N.E., Zimatkin S.M.

*Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230009, Grodno, Republic Belarus**Abstract*

**Objective.** Comparative analysis of histological changes in neurons of the parietal cortex of rats under conditions of subtotal and total ischemia.

**Methods.** The experiments were performed on 20 females of outbred white rats. Subtotal cerebral ischemia was modeled by ligation of both common carotid arteries under conditions of intravenous thiopental anesthesia. Total cerebral ischemia was modeled by decapitation. Brain was taken one hour and one day after modeling cerebral ischemia.

**Results.** A comparative analysis of histological disorders of neurons in the conditions of subtotal and total ischemia revealed a decrease in their size and a change in shape, the development of pericellular edema. The changes detected during subtotal ischemia after 1 day are generally similar to the disorders in the group with total ischemia within 1 hour, but less pronounced.

**Conclusion.** The obtained data on histological changes in neurons of the cerebral cortex during subtotal and total cerebral ischemia are important for further study of the pathogenesis of ischemic brain damage, creating a morphological basis for establishing the mechanisms of transition of neurons from one functional state, that is reversible, to another – the irreversible

*Keywords:* parietal cortex, neurons, ischemia

## Введение

Лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности во всем мире занимают сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания. Ежегодно в мире от сердечно-сосудистых заболеваний умирает около 7 млн., а от цереброваскулярных – около 6 млн. человек [27]. В России частота инсульта колеблется от 460 до 560 случаев на 100 тыс. населения [1]. До 85% всех инсультов обусловлено ишемией головного мозга (ИГМ), что предполагает необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении. Даже кратковременная ИГМ ведет к глубоким повреждениям нервной ткани по причине недостаточной оксигенации нейронов, снижения энергообразования, нарушения транспорта потенциалопределяющих ионов, изменения кислотно-основного состояния, эксайтотоксичности, окислительного стресса и апоптоза [9, 10]. При ИГМ происходит дистрофия нейронов, в которой выделяют несколько фаз. В начале возникают молекулярные и ультраструктурные изменения, в большинстве случаев обратимые. Затем наблюдаются обратимые морфологические нарушения, которые включают умеренный гиперхроматоз и незначительное набухание нейронов. В заключении возникает ряд необратимых дистрофических нейронов, которые проявляются сморщиванием и выраженным набуханием нейронов с их последующим апоптозом и некрозом [7]. Ранее проведенные исследования по изучению морфологических нарушений нейронов теменной коры головного мозга (ГМ) при субтотальной ишемии выявили уменьшение размеров перикарионов и увеличение количества гиперхромных и гиперхромных сморщенных нейронов [3, 8]. Субтотальная ИГМ моделируется путем перевязки обеих общих сонных артерий (ОСА), несущих до 90% крови к ГМ. Представляет интерес изучение в сравнительном аспекте морфологических изменений при субтотальной и тотальной ИГМ (ТИГМ). Последняя представляет собой полное прекращение его кровоснабжения по обеим сонным и обеим базилярным артериям.

Цель работы – сравнительный анализ гистологических изменений нейронов теменной коры головного мозга крыс в условиях субтотальной и тотальной ишемии.

## Методика

Эксперименты выполнены на 20 самках беспородных белых крыс массой  $230 \pm 20$  г. с соблюдением требований Директивы Европейского Парламента и Совета № 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, использующихся для научных целей. Субтотальную ИГМ моделировали путем перевязки обеих ОСА в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40-50 мг/кг) – группа СИГМ (n=6). Тотальную церебральную ишемию моделировали путем декапитации – группа ТИГМ (n=6). Забор ГМ производился спустя один час и одни сут. после компрессии ОСА. Контрольную группу составили ложнооперированные крысы аналогичных пола и массы – контроль (n=6). После декапитации кусочки теменной коры больших полушарий фиксировали в жидкости Карнуа. Серийные парафиновые срезы окрашивали 0,1% толуидиновым синим по методу Ниссля и на выявление рибонуклеопротеинов (РНП) по Эйнарсону.

Изучение гистологических препаратов, их микрофотографирование, морфометрию и денситометрию осадка хромогена в гистологических препаратах проводили с помощью цифровой видеокамеры (LeicaDFC 320, Германия), микроскопа Axioscop 2 plus (Zeiss, Германия) и программы анализа изображения ImageWarp (Bitflow, США). Локализацию теменной коры в гистологических препаратах определяли с помощью стереотаксического атласа [2]. У каждого животного оценивали не менее 30 нейронов пятого слоя теменной коры, что обеспечивало достаточный объем выборки для последующего анализа. В парафиновых срезах определяли количество больших пирамидных нейронов на единицу площади срезов коры ГМ. Среди общего количества различали клетки по интенсивности окраски цитоплазмы (хроматофилии): нормохромные – умеренно окрашенные, гиперхромные – темные, гиперхромные сморщенные – очень темные, с деформированными перикарионами, гипохромные – светло окрашенные, клетчатки – почти прозрачные, а также гиперхромные сморщенные нейроны с перичеселлюлярным отеком. Подсчитывали количество клеток каждого типа на  $1 \text{ мм}^2$  ткани мозга. Для изучения размеров и формы перикарионов нейронов измеряли их площадь, форм-фактор и фактор элонгации.

Полученные данные анализировали методами непараметрической статистики с помощью программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Результаты представлены в виде  $Me(LQ;UQ)$ , где Me – медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля. Различия между показателями контрольной и опытной групп считали достоверными при  $p < 0,05$  (Mann-WhitneyU-test) [1].

## Результаты исследования и их обсуждение

При изучении изменения хроматофилии цитоплазмы нейронов у крыс с СИГМ спустя 1 ч. отмечалось уменьшение количества нормохромных нейронов на 38% ( $p < 0,05$ ), а спустя 1 сут. – на 61% ( $p < 0,05$ ), по сравнению с показателями в контрольной группе. В группе ТИГМ они полностью отсутствовали, но наблюдали увеличение количества патологических форм нейронов: гиперхромных сморщенных, нейронов с перичеселлюлярным отеком и клеток-теней (рис. 1).

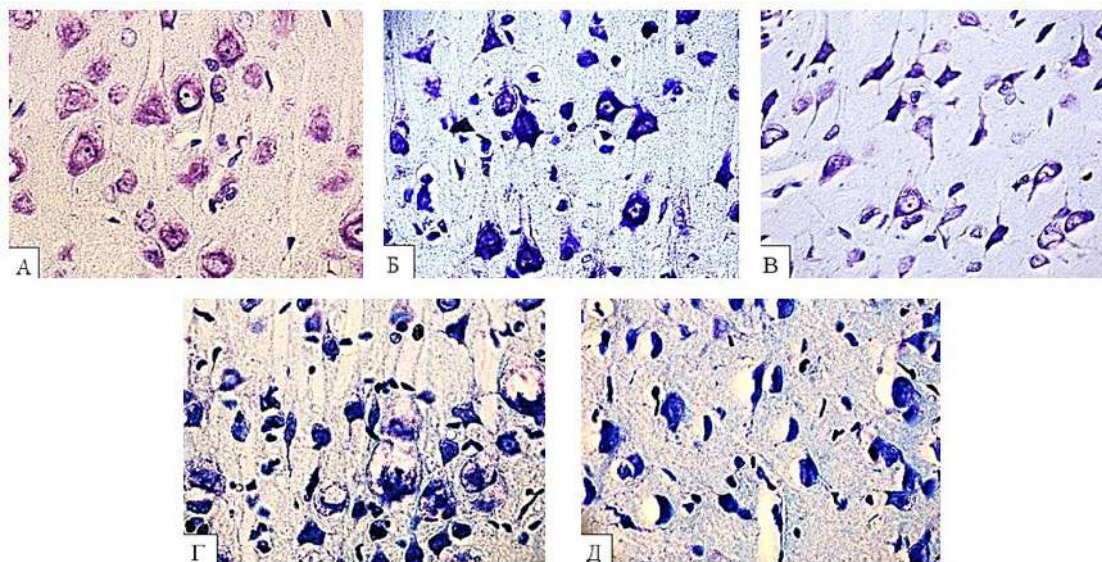


Рис. 1. Нейроны 5-го слоя теменной коры головного мозга крыс. А – контроль, Б – СИГМ 1 ч., В – СИГМ 1 сут., Г – ТИГМ 1 ч., Д – ТИГМ 1 сут. Цифровая микрофотография. Окраска по Ниссля. Ув. объектив Ч40. СИГМ – субтотальная ишемия головного мозга; ТИГМ – тотальная ишемия головного мозга

При однокласовой ИГМ, по сравнению с показателями в контроле, в группе СИГМ количество гиперхромных нейронов увеличилось на 79%, гиперхромных сморщенных – на 80% ( $p < 0,05$ ), клеток-теней – на 60% ( $p < 0,05$ ). У крыс с ТИГМ количество гиперхромных нейронов уменьшилось на 67% ( $p < 0,05$ ), в то время как количество гиперхромных сморщенных нейронов возросло на 96% ( $p < 0,05$ ), клеток теней – на 43% ( $p < 0,05$ ), появились отечные набухшие нейроны ( $p < 0,05$ ). При этом количество гиперхромных нейронов в группе ТИГМ было на 93% меньше ( $p < 0,05$ ), а гиперхромных сморщенных нейронов – на 80% больше ( $p < 0,05$ ), по сравнению с показателями в группе СИГМ.

Кроме изменений хроматофилии изучали изменения размеров (площадь, S) и формы (форм-фактор, фактор элонгации) нейронов. При однокласовой ИГМ, по сравнению с показателями в контрольной группе, у крыс с СИГМ и ТИГМ отмечали уменьшение S перикарионов на 52% ( $p < 0,05$ ) и 74,5% ( $p < 0,05$ ), форм-фактора – на 10% ( $p < 0,05$ ) и 33% ( $p < 0,05$ ), и увеличение фактора элонгации на 20% ( $p < 0,05$ ) и 33% ( $p < 0,05$ ), соответственно (табл.).

Таблица. Размеры (площадь), показатели, характеризующие форму перикарионов нейронов теменной коры мозга крыс и содержание рибонуклеопротеинов (РНП) в цитоплазме нейронов, Me (LQ; UQ)

Группы	Площадь, мкм <sup>2</sup>	Форм-фактор, ед.	Фактор элонгации, ед.	Содержание РНП, ед.	
Контроль	145(130;154)	0,9(0,9;0,9)	1,2(1,1;1,2)	0,15(0,14;0,16)	
СИГМ	1 ч.	69(67;74)*	0,8(0,8;0,9)	1,5(1,4;1,5)*	0,26(0,23;0,29)*
	1 сут.	56(53;61)*	0,6(0,6;0,7)	1,8(1,7;1,9)*	0,3(0,3;0,32)*
ТИГМ	1 ч.	37(27;47)**	0,6(0,6;0,6)*	1,8(1,7;1,8)*	0,4(0,35;0,43)**
	1 сут.	24(23;25)**	0,6(0,5;0,6)*	2,4(2,3;2,5)**	0,35(0,3;0,36)*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  различия достоверны по сравнению с показателями в контроле, + –  $p < 0,05$  по сравнению с показателями в группе СИГМ. СИГМ – субтотальная ишемия головного мозга; ТИГМ – тотальная ишемия головного мозга

При этом, по сравнению с показателями в группе СИГМ, в группе ТИГМ S нейронов уменьшилась на 46% ( $p < 0,05$ ), форм-фактор – на 25% ( $p < 0,05$ ), а фактор элонгации увеличился на 17% ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о более выраженном водно-электролитном дисбалансе и более глубоких повреждениях цитоскелета нейронов у крыс с ТИГМ.

При ИГМ продолжительностью 1 сут. в группе СИГМ и ТИГМ S нейронов уменьшилась на 61% ( $p < 0,05$ ) и на 56% ( $p < 0,05$ ), форм-фактор – на 33% ( $p < 0,05$ ), а фактор элонгации возрос на 33% ( $p < 0,05$ ) и на 50% ( $p < 0,05$ ), соответственно. По сравнению с одночасовой ИГМ, в группе СИГМ S нейронов при суточной ИГМ уменьшилась на 19% ( $p < 0,05$ ), а в группе ТИГМ – на 34% ( $p < 0,05$ ), форм-фактор уменьшился на 25% ( $p < 0,05$ ) в группе СИГМ, а в группе ТИГМ – изменений данного показателя не отмечалось ( $p > 0,05$ ). Фактор элонгации же увеличился в группе СИГМ спустя 1 сут. ишемии на 17% ( $p < 0,05$ ), по сравнению с одночасовой СИГМ, а в группе ТИГМ – на 25% ( $p < 0,05$ ). Эти результаты свидетельствуют о прогрессировании нарушений систем регуляции водно-электролитного баланса клетки и усугублении повреждения цитоскелета нейронов.

Изменение содержания рибонуклеопротеинов. В условиях ИГМ в цитоплазме нейронов теменной коры мозга крыс выявлено значительное увеличение содержания в обеих группах РНП. При одночасовой ИГМ, по сравнению со значениями в контрольной группе, у крыс с СИГМ содержание РНП увеличилось на 42% ( $p < 0,05$ ), в группе ТИГМ – на 62,5% ( $p < 0,05$ ) (табл.).

При суточной ИГМ, у крыс с субтотальной ИГМ содержание РНП увеличилось на 50% ( $p < 0,05$ ), у крыс с тотальной ИГМ – на 57% ( $p < 0,05$ ), по сравнению со значениями в контрольной группе. При этом содержание РНП в группе ТИГМ было больше на 35% ( $p < 0,05$ ), по сравнению со значениями у крыс с СИГМ при одночасовой ишемии. Значимых различий между значениями РНП в группах СИГМ и ТИГМ не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Морфологические изменения (уменьшение размеров и деформация перикарионов нейронов, появление нейронов с периферическим отеком), выявленные в условиях ТИГМ спустя 1 сут. после моделирования церебральной ишемии в целом аналогичны нарушениям в группе СИГМ при 1-часовой ишемии, но более выражены. Так, в группе ТИГМ после 1-часовой ишемии отсутствовали нормохромные нейроны, практически не встречались гиперхромные, большую долю клеточной популяции составляли гиперхромные сморщенные нейроны. В соответствии с данными литературы изменения размеров и формы нейронов обусловлены водно-электролитными нарушениями, а также денатурацией белков цитоскелета нейронов [4, 11].

Полученные результаты согласуются с данными предыдущих исследований, в которых также отмечалось уменьшение размеров и сморщивание нейронов в коре больших полушарий головного мозга крыс в условиях одночасовой СИГМ [3, 8]. Спустя 1 сут. после моделирования тотальной церебральной ишемии наблюдалось превалирование нейронов с перичеселлюлярным отеком, тогда как в группе СИГМ такие клетки составили только 16% от общего количества нейронов. При тотальной церебральной ишемии нейроны с начальными признаками гиперхромии спустя 1 ч. ИГМ превращаются в сморщенные гиперхромные нейроны с последующим колликационным и коагуляционным некрозом или апоптозом спустя 1 сут. [4]. Гиперхромные нейроны расцениваются как гипоксически-измененные клетки. Появление сморщенных темных клеток при гипоксических и аноксических состояниях является универсальным проявлением патологических состояний нейронов, отражающим тяжесть повреждения вследствие глубокого энергодифицита, вызванного повреждением мембран, изменением водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, ведущих к необратимым последствиям [4, 6, 7, 11].

На электронно-микроскопическом уровне в цитоплазме гиперхромных сморщенных нейронов наблюдается уплотнение органелл. При этом их ядро уменьшено в объеме, что приводит к увеличению плотности расположения свободных рибосом (соответственно и повышению концентрации РНП) и гиперхроматозу. Отмечается смещение ядрышка к периферии ядра и увеличение концентрации РНП вследствие их выхода из ядрышка и преобладания свободных рибосом над связанными. В гиперхромных сморщенных нейронах подавляются обменные процессы, в ядре блокируется выведение рибонуклеопротеинов в цитоплазму. Эти изменения являются причиной более интенсивного поглощения красителя [4, 6, 7, 11]. Для поздних этапов ишемии ГМ характерно развитие отека нейронов, пикноза ядер, деструкции органелл, распада нейрофибрилл и нейропиля. Наблюдаемые изменения нейронов (сморщивание и выраженное набухание) относятся к необратимым дистрофическим нарушениям и являются признаком некроза [6, 7].

## Заключение

Таким образом, при сравнительном анализе гистологических нарушений нейронов теменной коры головного мозга крыс в условиях субтотальной и тотальной ишемии выявлено уменьшение их

размеров и изменение формы, развитие перичеселлюлярного отека. Выявленные при СИГМ спустя 1 сут. изменения в целом аналогичны нарушениям в группе с ТИГМ в течение 1 ч., но менее выражены. Так, при ТИГМ продолжительностью 1 ч. отсутствовали не только нормохромные, но и гиперхромные нейроны, большую долю клеточной популяции составляли гиперхромные сморщенные нейроны. Спустя сут. у крыс с ТИГМ наблюдалось превалирование нейронов с периферическим отеком, тогда как в группе СИГМ они составили только 16% от общего количества.

Полученные данные о гистологических изменениях нейронов коры головного мозга при субтотальной и тотальной церебральной ишемии важны для дальнейшего изучения патогенеза ишемических повреждений головного мозга, создавая морфологическую базу для установления механизмов перехода нейронов из одного функционального состояния, обратимого, в другое – необратимое.

## Литература (references)

1. Батин Н.В. Компьютерный статистический анализ данных: учеб.-метод. пособие. – Минск.: Институт подготовки научных кадров Национальной Академии Наук Беларуси – 2008. – 235 с. [Batin N.V. *Komp'yuternyyu statisticheskiy analiz dannykh*. Computer statistical data analysis: proc. method. allowance. – Minsk.: Institute for the Training of Scientific Personnel of the National Academy of Sciences of Belarus, 2008. – 235 p. (in Russian)]
2. Бонь Е.И., Зиматкин С.М. Микроскопическая организация изокортекса крысы // Новости медико-биологических наук. – 2017. – №4. – С. 80-88. [Bon E.I., Zimatkin S.M. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk*. News of Biomedical Sciences. – 2017. – N4. – P.80-88. (in Russian)]
3. Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М. Морфофункциональные нарушения в гиппокампе крыс при субтотальной ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – N1. – С. 24-29. [Bon E.I., N.Ye. Maksimovich, S.M. Zimatkin. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. Bulletin of Smolensk State Medical Academy. – 2018. – N1(17). – P. 24-29. (in Russian)]
4. Зиматкин С.М., Бонь Е.И. Темные нейроны мозга // Морфология. – 2017. – №6. – С.81-86. [Bon E.I., Zimatkin S.M. *Morfologia*. Morphology. – 2017. – N6. – P. 81-86. (in Russian)]
5. Каркищенко Н.Н., Грачева С.В. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. – М.: Профиль-2С. – 2010, 241 с. [Karkishchenko N.N., Gracheva S.V. *Rukovodstvo po laboratornym zhitvotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh*. Guide to laboratory animals and alternative models in biomedical research. – Moscow: Profil-2S, 2010. – 241 p. (in Russian)]
6. Семченко В.В., Степанов С.С., Алексеева Г.В. Постаноксическая энцефалопатия. – Омск, 1999. – 448 с. [Semchenko V.V., Stepanov S.S., Alekseeva G.V. *Postanoksicheskaya entsefalopatiya*. Postoxic encephalopathy. – Omsk, 1999. – 448 p. (in Russian)]
7. Ярыгин Н.Е., Ярыгин Н.Н. Патологические и приспособительные изменения нейрона. – Москва «Медицина», 1973. – 190 с. [Yarygin N.E., Yarygin N.N. *Patologicheskiye i prisposobitel'nyye izmeneniya neyrona*. Pathological and adaptive changes in the neuron. – Moscow "Medicine", 1973. – 190 p. (in Russian)]
8. Bon L.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M. Effects of experimental cerebral ischemia on metabolic characteristics of parietal cortex neurons // Bioprocess Engineering. – 2018. – N2(1). – P. 1-5.
9. Chen H. The role of Na-K-Cl co-transporter in cerebral ischemia // *Neurol. Res.* 2005. – V.27. – P. 280-286.
10. Clemens J.A. Cerebral ischemia: gene activation, neuronal injury, and the protective role of antioxidants // *Free Radic. Biol. Med.* – 2000. – V.28. – P. 1526-1531.
11. Gallyas F., Pal J., Bukovics P. Supravital microwave experiments support that the formation of "dark" neurons is propelled by phase transition in an intracellular gel system // *Brain Research.* – 2009. – N1270. – P. 152-156.
12. Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain in stereotaxic coordinates.* – Academic Press, Australia, 1998. – 242 p.

## Информация об авторах

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

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

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



УДК 616.831.31-005.4.-092.913:618.33

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.5

**ВЛИЯНИЕ L-NAME НА ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС С СУБТОТАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ**

© Максимович Н.Е., Бонь Е.И., Троян Э.И.

*Гродненский государственный медицинский университет, 230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Горького, 80**Резюме*

**Цель.** Изучение морфофункциональных нарушений нейронов коры головного мозга и изменений прооксидантно-антиоксидантного состояния у крыс с субтотальной ишемией головного мозга в условиях введения ингибитора NO-синтазы L-NAME.

**Методика.** Эксперименты выполнены на 94 белых беспородных крысах: 40 крыс-самок с субтотальной ишемией и введением L-NAME. Животных декапитировали после 60-минутной ишемии. У крыс изучали морфофункциональные изменения нейронов теменной коры и поля CA1 гиппокампа, и показатели окислительного стресса.

**Результаты.** Ишемия головного мозга характеризуется активацией прооксидантных механизмов. Введение L-NAME увеличивает степень окислительного стресса, в условиях которого происходит нарушение клеточного метаболизма и деформация тел нейронов.

**Заключение.** Субтотальная церебральная ишемия приводит к активации оксидативных механизмов и развитию морфофункциональных нарушений коры головного мозга и, введение неселективного ингибитора NO-синтазы L-NAME усугубляло данные нарушения.

*Ключевые слова:* L-NAME, нейроны, ишемия, окислительный стресс

**INFLUENCE OF L-NAME ON CHANGES IN OXIDATIVE STRESS INDICATORS AND MORPHOFUNCTIONAL BRAIN DISORDERS IN RATS WITH SUBTOTAL CEREBRAL ISCHEMIA**  
Maksimovich N.Ye., Bon E.I., Troyan E.I.*Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230009, Grodno, Republic Belarus**Abstract*

**Objective.** Study of morphological and functional disorders of neurons of the cerebral cortex and changes in the prooxidant-antioxidant state in rats with subtotal cerebral ischemia under conditions of administration of an inhibitor of NO synthase L-NAME.

**Methods.** The experiments were performed on 94 white outbred rats: 40 female rats with subtotal cerebral ischemia and the introduction of L-NAME. The animals were decapitated after 60 minutes of ischemia. In rats, morphological and functional changes in the neurons of the parietal cortex and the CA1 field of the hippocampus, and indicators of oxidative stress were studied.

**Results.** Brain ischemia is characterized by the activation of prooxidant mechanisms. The introduction of L-NAME increases the degree of oxidative stress, under which there is a violation of cellular metabolism and deformation of neurons bodies.

**Conclusion.** Subtotal cerebral ischemia leads to the activation of oxidative mechanisms and the development of morphofunctional disorders of the cerebral cortex, and the introduction of a non-selective inhibitor of NO synthase L-NAME exacerbated these disorders.

*Keywords:* L-NAME, neurons, ischemia, oxidative stress

**Введение**

Цереброваскулярные и сердечно-сосудистые заболевания – наиболее актуальная медицинская и социальная проблема в мире. Ежегодно 450 тыс. человек переносят инсульты, из которых 75-80% имеют ишемическую природу. Ишемия головного мозга (ИГМ) приводит к целому ряду общих и

локальных метаболических и функциональных нарушений, патогенез которых сложен и до конца не изучен [8, 9]. Имеются сведения об участии оксидативного стресса в патогенезе ИГМ. На сегодняшний день сформировалось общее представление о про- и антиоксидантной системе организма. Дисбаланс между отдельными звеньями этой системы приводит к гиперпродукции кислородных радикалов и к повреждению тканей [5].

Активные формы кислорода (АФК) имеют важное значение в жизнедеятельности головного мозга. Кислородные радикалы выполняют функции мессенджера, отвечая за нейрональную активность, регулируют мозговой кровоток, апоптоз и другие важные процессы функционирования головного мозга. Показано, что проведение нервного импульса также сопряжено с возникновением свободно-радикальных форм фосфолипидов. Однако избыток АФК проявляется токсичностью, индуцированием апоптоза и некроза нейронов [13]. В развитии окислительного стресса наряду с АФК могут принимать участие активные формы азота (АФА), образование которых происходит из NO-молекулы, выполняющей в головном мозге ряд важных функций [7].

Известно, что оксид азота (NO) является молекулой со свободно-радикальными свойствами, в связи с чем он способен проявлять как анти-, так и прооксидантные свойства [5-7, 13]. Ранее проведенными исследованиями показана неоднозначная роль NO и изменения активности NO-синтазы в патогенезе ишемических повреждений головного мозга. Эффекты NO зависят от его концентрации, источника образования, стадии ишемического процесса, и ряда других факторов [5-7, 13, 14].

Данные о влиянии введения неселективного ингибитора NO-синтазы N $\omega$ -nitro-L-Arginine Methyl Ester (L-NAME) в патогенезе ишемических повреждений головного мозга противоречивы. По данным некоторых авторов, однократное его применение вызывало защитный эффект, в то время как другими исследователями установлено отрицательное влияние L-NAME при ИГМ [14, 15].

Цель работы – изучение морфофункциональных нарушений нейронов коры головного мозга и изменений прооксидантно-антиоксидантного состояния у крыс с субтотальной ишемией головного мозга в условиях введения ингибитора NO-синтазы L-NAME.

## Методика

Эксперименты выполнены на 94 белых беспородных крысах: 40 крыс-самок с субтотальной ИГМ и введением L-NAME. Контролировались температурный, световой и шумовой режимы. При выполнении экспериментов руководствовались принципами гуманного отношения к животным. Оперативные вмешательства осуществляли в условиях адекватной анальгезии в соответствии с этическими нормами, рекомендованными комиссией по гуманному обращению с экспериментальными животными (приказ ректора УО ГрГМУ от 27.12.2006 г. №125) [4].

Оперативные вмешательства осуществляли в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40-50 мг/кг) [2]. Контрольную группу (группа 1) составили ложнооперированные крысы, которым производился разрез кожи и внутривенно вводили изотонический раствор NaCl (0,5 мл). Субтотальную ИГМ (группа 2, опыт 1) моделировали перевязкой обеих общих сонных артерий (ОСА) с введением 0,5 мл 0,85% NaCl. Крысам второй опытной группы (группа 3, опыт 2 ИГМ+L-NAME) кроме перевязки ОСА вводили неселективный ингибитор NO-синтазы – L-NAME в дозе 5 мг/кг в 0,5 мл 0,85% NaCl непосредственно перед перевязкой. Животных декапитировали после 60-минутной ишемии.

У крыс изучали морфофункциональные изменения нейронов теменной коры и поля CA1 гиппокампа, и показатели окислительного стресса. Для морфометрического и гистохимического исследования после декапитации животных быстро извлекали головной мозг, кусочки переднего отдела коры больших полушарий фиксировали в жидкости Карнуа или замораживали в жидком азоте. Серийные парафиновые срезы окрашивали 0,1% толуидиновым синим по методу Ниссля и на выявление рибонуклеопротеинов по Эйнарсону. Изучение гистологических препаратов, их микрофотографирование, морфометрию и денситометрию осадка хромогена в гистологических препаратах проводили с помощью микроскопа Axioscop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры (LeicaDFC 320, Германия) и программы анализа изображения ImageWarp (Bitflow, США). Локализацию теменной коры и коры гиппокампа в гистологических препаратах мозга крыс определяли с помощью стереотаксического атласа [12]. У каждого животного оценивали не менее 30 нейронов пятого слоя париетальной коры и пирамидного слоя поля CA1 гиппокампа, что обеспечивало достаточный объем выборки для последующего анализа. В парафиновых срезах определяли количество больших пирамидных нейронов на единицу площади срезов коры ГМ. Среди общего количества различали клетки по интенсивности окраски цитоплазмы (хроматофилии): нормохромные – умеренно окрашенные, гиперхромные – темные, гиперхромные



сморщенные – очень темные, с деформированными перикарионами, гипохромные – светло окрашенные и клетки-тени – почти прозрачные. Подсчитывали количество клеток каждого типа на 1 мм<sup>2</sup> ткани мозга. Для изучения размеров и формы перикарионов нейронов измеряли их площадь, форм-фактор и фактор элонгации.

В срезах толщиной 10 мкм, изготовленных в криостате Leica CM 1840, Германия (-12°C), в нейронах пятого слоя теменной коры и пирамидального слоя поля СА<sub>1</sub> гиппокампа определяли активность дегидрогеназ: восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида НАДН (НАДН-ДГ: акцептор – оксидоредуктаза; КФ 1.6.93.3; по Нахласу и др., 1958), сукцината (СДГ: акцептор – оксидоредуктаза; КФ 1.3.99.1; по Нахласу и др., 1957), глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф-ДГ, D-глюкозо-6-фосфат: НАДФ-оксидоредуктаза; КФ 1.1.1.49; по Гесс, Скарпелли, Пирсу, 1958), лактата (ЛДГ; L = лактат: НАД-оксидоредуктаза; КФ 1.1.1.27; по Гесс и др., 1958) и кислой фосфатазы (КФ, фосфогидролаза моноэфиров ортофосфорной кислоты; КФ 3.1.3.2; по Гомори, 1950).

НАДН-ДГ – фермент, участвующий в переносе электронов с НАДН на убихинон, СДГ – ключевой фермент аэробного окисления сукцината в митохондриях, Г-6-Ф-ДГ – немитохондриальный фермент пентозофосфатного пути, ЛДГ – фермент анаэробного гликолиза, КФ – маркерный фермент лизосом.

Прооксидантно-антиоксидантное состояние определяли в гомогенатах головного мозга. Осуществляли определение показателей перекисного окисления липидов: продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРС) и показателей антиоксидантной защиты: восстановленного глутатиона (GSH), общих сульфогрупп (TSH), активности глутатионпероксидазы.

Метод определения содержания ТБКРС основан на реакции альдегидных продуктов перекисного окисления липидов, прежде всего, малонового диальдегида (МДА) с тиобарбитуровой кислотой, образующей при высокой температуре и низком pH триметилловый комплекс, состоящий из двух молекул тиобарбитуровой кислоты и одной молекулы МДА. Согласно методике, к исследуемому образцу 10%-го гомогената головного мозга (0,3 мл) последовательно добавляли 2,4 мл 0,07 N p-ра серной и 0,3 мл 10% p-ра фосфорновольфрамовой кислот. К дважды отмытому, растворенному в 3,0 мл бидистиллированной воды осадку, добавляли 1 мл 0,85%-го водного раствора тиобарбитуровой кислоты, растворенной в уксусной кислоте. Цветная реакция протекала в герметически закрытых пробирках при температуре 96°C в течение 60 мин. После их охлаждения в воде в течение 5 мин. определяли оптическую плотность отцентрифугированного супернатанта на спектрофотометре «PV 1251C» при длинах волн 532 нм и 580 нм. Расчет концентрации МДА проводили по следующей формуле:

$$\text{МДА} = \frac{(E_{532} - E_{580})}{0,156} \cdot K,$$

, где E – экстинкция при соответствующих длинах волн; V<sub>1</sub> – объем раствора тиобарбитуровой кислоты (1,0 мл); V<sub>2</sub> – объем исследуемого образца (0,3 мл); K – коэффициент разведения образца головного мозга (147,7)

Определение концентрации восстановленного глутатиона (GSH). Как известно, GSH обладает антиоксидантной активностью. Определение GSH осуществляли спектрофотометрически (коэффициент молярной экстинкции  $\epsilon_{412} = 13600 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ). В чистую пробирку наливали 1 мл 15% гомогената головного мозга, добавляли 0,2 мл 25% ТХУ, встряхивали и центрифугировали при 5000 об/мин в течение 5-ти мин. К полученному супернатанту (0,2 мл) добавляли 1,2 мл 0,5 М фосфатного буфера (pH 7,8) и 50 мкл реактива Элмана. Концентрацию GSH рассчитывали с учетом коэффициента молярной экстинкции путем определения оптической плотности исследуемых образцов при  $\lambda = 412 \text{ нм}$  на спектрофотометре «PV 1251C».

Определение концентрации общих сульфогрупп, TSH осуществляли путем добавления 30 мкл 3%-го раствора натриевой соли додецилсульфата к 60 мкл гомогената головного мозга. Затем к 25 мкл отобранной в чистую пробирку (эпиндорф) полученной смеси добавляли 1,2 мл 0,5 М фосфатного буфера (pH 7,8) и 50 мкл реактива Элмана. Концентрацию TSH рассчитывали после определения оптической плотности на спектрофотометре «PV 1251C» при  $\lambda = 412 \text{ нм}$  с учетом коэффициента молярной экстинкции после 10-минутной инкубации смеси при комнатной температуре.

Измерение активности глутатионпероксидазы. Глутатионпероксидаза восстанавливает водородные молекулы, а также липидные и другие органические молекулы, окисленные радикалами кислорода. Брали 0,8 мл Трис-НСl буфера (pH 7,25), содержащего 0,012 М азида натрия, 0,001М ЭДТА и 4,8mM GSH. После 3-х минутного прогревания при 37°C добавляли 0,1 мл 20 mM трет-бутилгидропероксида (т-БГП) и инкубировали 10 мин. при температуре 37°C. После

этого отбирали 0,1 мл образца и добавляли 0,02 мл 25% трихлоруксусной кислоты (ТХУ). Аналогичная процедура проводилась для получения нулевой точки сразу же после добавления т-БПП. После добавления ТХУ пробы центрифугировали при 5000 об/мин в течение 5 мин. Для спектрофотометрии к 1 мл фосфатного буфера (рН 7,8) добавляли 30 мкл полученного супернатанта головного мозга и 30 мкл реактива Элмана. Активность фермента выражали в ммольях GSH/л<sup>-1</sup>х мин<sup>-1</sup>.

Статистические методы после предварительной проверки на нормальность распределения показателей полученные данные анализировали методами непараметрической статистики с помощью программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Результаты представлены в виде Me(LQ;UQ), где Me – медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля. Различия между показателями контрольной и опытной групп считали достоверными при  $p < 0,05$  (Mann-Whitney U-test) [1].

## Результаты исследования и их обсуждение

Изучение морфофункциональных нарушений головного мозга. При морфометрии нейронов теменной коры и гиппокампа в группе «опыт 1» выявлено значительное уменьшение площади их перикарионов – на 53% ( $p < 0,05$ ) и 49% ( $p < 0,05$ ), увеличивалась вытянутость тел нейронов на 20% ( $p < 0,05$ ) в каждом из отделов коры, уменьшалась их округлость на – 11% ( $p < 0,05$ ) и 22% ( $p < 0,05$ ), соответственно (табл. 1).

Таблица 1. Размеры и форма перикарионов нейронов теменной коры и гиппокампа крыс, у крыс с субтотальной ИГМ (1 ч.) и введении L-NAME, Me (LQ; UQ)

Группы животных	Зоны коры головного мозга	
	теменная кора	гиппокамп
	площадь, мкм <sup>2</sup>	
Контроль	145(130;154)	109(100;122)
ИГМ	69(67;74)*	56(55;57)*
ИГМ+L-NAME	69 (59;79)*	52(38;58)*
	форм-фактор, ед.	
Контроль	0,9(0,9;0,9)	0,9(0,9;0,9)
ИГМ	0,8(0,8;0,8)*	0,7(0,7;0,8)*
ИГМ+L-NAME	0,7(0,6;0,7)*+	0,8(0,8;0,8)*
	фактор элонгации, ед.	
Контроль	1,2(1,1;1,3)	1,2(1,1;1,3)
ИГМ	1,5(1,4;1,5)*	1,5(1,4;1,6)*
ИГМ+L-NAME	1,7(1,5;1,8)*	1,7(1,6;1,8)*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по отношению к значениям в группе «контроль», + –  $p < 0,05$  по отношению к значениям в группе «ИГМ», ИГМ – ишемия головного мозга, L-NAME – N<sup>o</sup>-нитро-L-аргинин

Предполагается, что данные изменения размеров и формы нейронов обусловлены водно-электролитными нарушениями, а также денатурацией белка. В группе ИГМ+L-NAME в теменной коре происходило еще более существенное уменьшение форм-фактора – на 22% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой «опыт 1». По сравнению с показателями контрольной группы, в теменной коре площадь нейронов уменьшилась на 52% ( $p < 0,05$ ), форм фактор – на 22% ( $p < 0,05$ ), а фактор элонгации увеличился на 29% ( $p < 0,05$ ). В гиппокампе изменений выявлено не было, а по сравнению с показателями в группе «контроль» происходило уменьшение площади на 52%, форм фактора – на 11% ( $p < 0,05$ ) и увеличение фактора элонгации на 29% ( $p < 0,05$ ). У крыс контрольной группы на гистологических препаратах, окрашенных по методу Ниссля, преобладали нормохромные нейроны (рис. 1).

У животных группы ИГМ отмечалось уменьшение количества нормохромных нейронов и увеличение количества гиперхромных нейронов, а также дегенеративных форм – гиперхромных сморщенных нейронов и клеток-теней как в теменной коре, так и в гиппокампе (табл. 2). В теменной коре количество гиперхромных нейронов увеличилось на 79% ( $p < 0,05$ ), гиперхромных сморщенных клеток – на 80% ( $p < 0,05$ ), клеток-теней – на 67% ( $p < 0,05$ ). В гиппокампе отмечалось увеличение количества гиперхромных нейронов на 77% ( $p < 0,05$ ), гиперхромных сморщенных клеток – на 80% ( $p < 0,05$ ), клеток-теней – на 67% ( $p < 0,05$ ), по сравнению с показателями в контрольной группе.

У животных группы (ИГМ+L-NAME) наблюдалось уменьшение количества гиперхромных нейронов в теменной коре (на 22%,  $p < 0,05$ ) и увеличение количества гиперхромных сморщенных нейронов (на 17%,  $p < 0,05$ ), по сравнению с группой «опыт 1» (ИГМ), а по сравнению с группой «контроль» происходило уменьшение количества нормохромных нейронов на 40% ( $p < 0,05$ ), увеличение количества гиперхромных – на 73% ( $p < 0,05$ ), гиперхромных сморщенных – на 83% ( $p < 0,05$ ) и клеток-теней – на 67% ( $p < 0,05$ ). В гиппокампе изменений по сравнению с группой опыт 1 выявлено не было ( $p > 0,05$ ), а по сравнению с группой контроль отмечалось уменьшение количества нормохромных нейронов на 31% ( $p < 0,05$ ), увеличение количества гиперхромных нейронов – на 79% ( $p < 0,05$ ), гиперхромных сморщенных – на 82% ( $p < 0,05$ ) и клеток-теней – на 67% ( $p < 0,05$ ). При этом отмечалось значительное увеличение содержания рибонуклеопротеинов по сравнению со значениями в контроле в теменной коре на 45% ( $p < 0,05$ ) и в гиппокампе – на 37% ( $p < 0,05$ ) в группе ИГМ и на 47% ( $p < 0,05$ ) и 40% ( $p < 0,05$ ) в группе ИГМ+L-NAME (табл. 3).

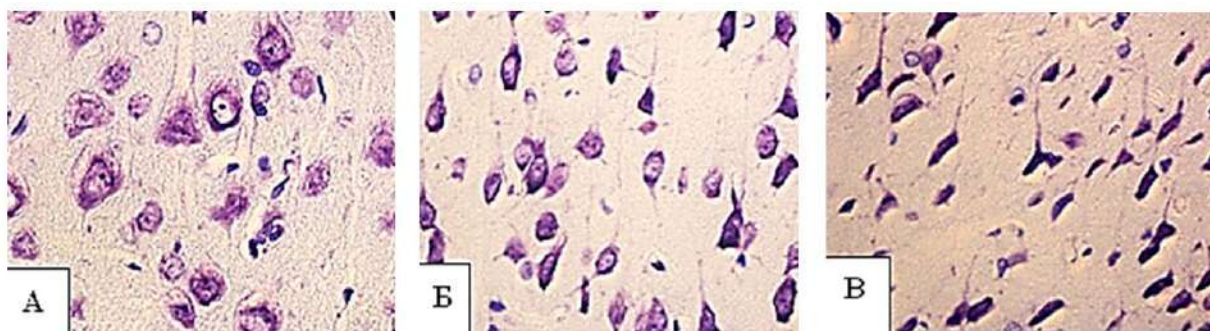


Рис. 1 Нейроны пятого слоя теменной коры. А – контроль (преобладают нормохромные нейроны). Б – ИГМ (преобладают гиперхромные нейроны). В – ИГМ+L-NAME (преобладают гиперхромные сморщенные нейроны) Цифровая микрофотография. Окраска по Нисслю. Ув. Ч40

Таблица 2. Количество разных форм нейронов теменной коры и гиппокампа крыс на 1 мм<sup>2</sup>, у крыс с субтотальной ИГМ) и введении L-NAME, Me (LQ; UQ)

Группы животных	Зоны коры головного мозга	
	теменная кора	гиппокамп
нормохромные нейроны		
Контроль	3208(3178;3245)	3003(2989;1945)
ИГМ	1932(1920;1945)*	2062(2009;2298)*
ИГМ+L-NAME	1928(1910;1960)*	2075(2004;2345)*
гиперхромные нейроны		
Контроль	201(201;268)	167(134;201)
ИГМ	938(804;938)*	737(670;938)*
ИГМ+L-NAME	737(670;737)*+	807(807;874)*
гиперхромные сморщенные нейроны		
Контроль	134(67;134)	134(0;134)
ИГМ	670(670;670)*	670(670;670)*
ИГМ+L-NAME	806(806;806)+	739(672;807)*
гипохромные нейроны		
Контроль	335(268;335)	201(134;268)
ИГМ	368(335;402)	368(268;469)
ИГМ+L-NAME	404 (269;538)	269(269;404)
клетки-тени		
Контроль	134(0;134)	134(134;134)
ИГМ	404(269;404)*	402(269;402)*
ИГМ+L-NAME	404(269;404)*	404(269;404)*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по отношению к значениям в группе «контроль», + –  $p < 0,05$  по отношению к значениям в группе «ИГМ», ИГМ – ишемия головного мозга, L-NAME – N<sup>ω</sup>-нитро-L-аргинин

У крыс с ИГМ в цитоплазме нейронов пятого слоя теменной коры головного мозга отмечалось уменьшение активности НАДН-ДГ (фермента, участвующего в переносе электронов с НАДН на убихинон) на 24% ( $p < 0,05$ ) и пирамидного слоя поля СА<sub>1</sub> гиппокампа на – 23%, ( $p < 0,05$ ),

активности маркерного фермента митохондрий СДГ: на 39% – в теменной коре ( $p < 0,05$ ) и на 30% – в гиппокампе ( $p < 0,05$ ), фермента пентозофосфатного пути Г-6-Ф-ДГ: на 31% – в теменной коре ( $p < 0,05$ ) и на 23% – в гиппокампе ( $p < 0,05$ ), увеличение активности фермента анаэробного гликолиза ЛДГ: на 22% – в теменной коре и гиппокампе ( $p < 0,05$ ) и маркерного фермента лизосом КФ: на 31% – в теменной коре ( $p < 0,05$ ) и на 23% – в гиппокампе ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3. Содержание рибонуклеопротеинов в цитоплазме нейронов теменной коры и гиппокампа крыс, у крыс с субтотальной ИГМ и введении L-NAME в единицах оптической плотности, Me (LQ; UQ)

Группы животных	Зоны коры головного мозга	
	теменная кора	гиппокамп
Контроль	0,16 (0,13;0,17)	0,17 (0,15;0,18)
ИГМ	0,29 (0,27;0,3)*	0,27 (0,25;0,28)*
ИГМ+L-NAME	0,3 (0,25;0,33)*	0,28 (0,23;0,31)*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по отношению к значениям в группе «контроль», + –  $p < 0,05$  по отношению к значениям в группе «ИГМ», ИГМ – ишемия головного мозга, L-NAME – N $\omega$ -нитро-L-аргинин

После введения L-NAME в цитоплазме нейронов теменной коры наблюдалось уменьшение активности НАДН-ДГ на 25%, по сравнению со значениями у крыс с ИГМ без введения ингибитора NO-синтазы (группа опыт 1),  $p < 0,05$  (рис. 2, табл. 4).

Таблица 4. Активность ферментов в теменной коре и гиппокампе у крыс с ИГМ и введении L-NAME, в единицах оптической плотности, Me (LQ; UQ)

Группы	Отделы коры головного мозга	
	теменная кора	гиппокамп
НАДН-ДГ		
Контроль	0,21 (0,20; 0,26)	0,22 (0,19; 0,26)
ИГМ	0,16 (0,15; 0,18)*	0,17 (0,16; 0,18)*
ИГМ+L-NAME	0,12 (0,11; 0,13)**	0,16 (0,15; 0,17)*
СДГ		
Контроль	0,18 (0,16; 0,19)	0,17 (0,16; 0,18)
ИГМ	0,11(0,1; 0,12)*	0,12 (0,11; 0,13)*
ИГМ+L-NAME	0,09(0,08; 0,10)*+	0,12 (0,10; 0,14)*
Г-6-Ф-ДГ		
Контроль	0,23 (0,22; 0,25)	0,22 (0,2; 0,24)
ИГМ	0,16 (0,13; 0,19)*	0,17 (0,16; 0,18)*
ИГМ+L-NAME	0,16 (0,15; 0,17)*	0,16 (0,15; 0,17)*
ЛДГ		
Контроль	0,11 (0,10; 0,13)	0,14 (0,13; 0,15)
ИГМ	0,14 (0,13; 0,15)*	0,18 (0,17; 0,19)*
ИГМ+L-NAME	0,14 (0,13; 0,15)*	0,18 (0,17; 0,19)*
КФ		
Контроль	0,22 (0,20; 0,24)	0,24 (0,20; 0,25)
ИГМ	0,32 (0,30; 0,35)*	0,31 (0,30; 0,39)
ИГМ+L-NAME	0,30 (0,28; 0,32)*	0,30 (0,27; 0,33)*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по отношению к значениям в группе «контроль», + –  $p < 0,05$  -по отношению к значениям в группе «ИГМ», ИГМ – ишемия головного мозга, L-NAME – N $\omega$ -нитро-L-аргинин, НАДН-ДГ – никотинамиддинуклеотиддегидрогеназа, СДГ – сукцинатдегидрогеназа, Г-6-Ф-ДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, КФ – кислая фосфатаза

Определение прооксидантно-оксидантного состояния в гомогенатах головного мозга выявило следующие изменения концентрации показателей его характеризующих (табл. 5). В первой опытной группе с ИГМ отмечали уменьшение показателей неферментативных механизмов защиты: концентрации восстановленного глутатиона (GSH) на 11% ( $p < 0,05$ ), общих SH-групп белков и глутатиона (TSH) – на 16% ( $p < 0,05$ ) и повышение активности глутатионпероксидазы – на 24% ( $p < 0,05$ ), отражающей высокую напряженность ферментативных механизмов. При введении L-NAME отмечалось усугубление активности окислительного стресса: происходило дальнейшее уменьшение [GSH] и увеличение активности глутатионпероксидазы.

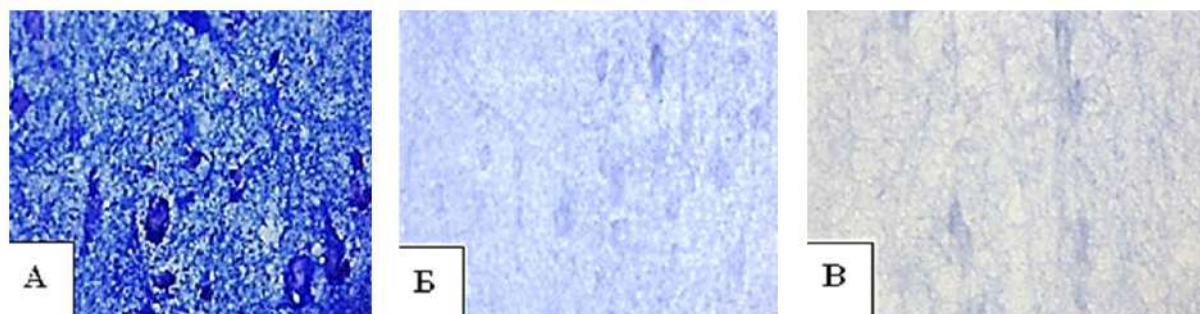


Рис. 2-Активность НАДН-ДГ в нейронах 5-го слоя теменной коры мозга крыс. А – контроль, Б – ИГМ, В – ИГМ+L-NAME Цифровая микрофотография. Ув. Ч400

Таблица 5. Показатели-маркеры прооксидантно-антиоксидантного состояния, Ме (LQ; UQ)

Группы	TSH, ммоль/л	GSH, ммоль/л	ГП, ммоль GSH/ минЧл	МДА, мкмоль/л
Контроль	2,78(2,63;2,92)	1,89 (1,76; 2,01)	62,8(59,2; 64,3)	122,6(105,7;132,4)
ИГМ	2,34(2,09;2,58)*	1,68(1,43;1,92)*	78,2(75,6;81,3)*	153,9(141,8;156,7)*
ИГМ+L-NAME	2,46(2,11;2,57)*	1,54(1,38; 1,63)*	88,1(86,7;92,3)**	148,4(142,3;152,7)*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по отношению к значениям в группе «контроль», + –  $p < 0,05$  по отношению к значениям в группе «ИГМ», ИГМ – ишемия головного мозга, L-NAME – N $\omega$ -нитро-L-аргинин, GSH – восстановленный глутатион, TSH – общие сульфогруппы, ГП – активность глутатионпероксидазы, МДА – малоновый диальдегид

Ишемия головного мозга характеризуется активацией прооксидантных механизмов в ткани головного мозга. Введение неселективного ингибитора NO-синтазы – L-NAME, увеличивает степень окислительного стресса. Данный эффект при введении L-NAME, может быть обусловлен усугублением ишемии вследствие ингибирования NOS и повышением содержания супероксиданиона. В условиях окислительного стресса происходит нарушение клеточного метаболизма и деформация тел нейронов, что приводит к водно-электролитному дисбалансу, проявляющемуся сморщиванием и отечностью нейронов [3, 11]. Окислительный стресс запускает определенный «метаболический каскад» взаимосвязанных патологических реакций, необратимо повреждающих нейроны. Важную роль в механизмах оксидативного повреждения нейронов играют нарушения митохондрий и увеличение внутриклеточного  $[Ca^{2+}]_i$ , в результате чего происходит активация ферментов, ведущих к дезорганизации метаболизма, повышению проницаемости плазматической мембраны и развитию выявленных морфологических изменений: уменьшению размеров перикарионов и их деформации, появлению гиперхромных сморщенных нейронов [8-11]. Гиперхромные нейроны часто расцениваются в качестве маркеров ишемии. Причиной гиперхромии нейронов также может явиться денатурация белка и рибонуклеопротеинов, что увеличивает способность клетки воспринимать краситель.

В цитоплазме нейронов происходит снижение активности маркерных ферментов митохондрий: НАДН-ДГ – фермента, участвующего в переносе электронов с НАДН на убихинон и являющегося важным связующим звеном между циклом Кребса и электронно-транспортной цепью, СДГ – ключевого фермента аэробного окисления сукцината в митохондриях, а также немитохондриального фермента Г-6-Ф-ДГ, связанного с пентозофосфатным путем. Происходит компенсаторное возрастание активности ЛДГ как показателя анаэробного гликолиза, и маркерного фермента лизосом КФ, отражающего возрастание процесса аутофагии, направленного на удаление поврежденных мембран и органелл в нейронах. Изменения активности ферментов (НАДН-ДГ, СДГ, Г-6-Ф-ДГ, ЛДГ и маркерного фермента лизосом КФ) свидетельствуют о нарушении энергетического обмена нейронов теменной коры и гиппокампа, что ведет к энергетическому дефициту, снижению их функциональной активности и гибели. В большей степени нарушения выражены в теменной коре, нейроны которой более чувствительны к недостатку кислорода. Введение L-NAME крысам с ИГМ способствует активации ПОЛ, что вследствие нарушения мембран, в том числе митохондриальных, может приводить к нарушению их энергетической функции вследствие разобщения процессов окисления и фосфорилирования [6, 7].

## Вывод

Субтотальная церебральная ишемия приводит к активации оксидативных механизмов и развитию морфофункциональных нарушений коры головного мозга и, введение неселективного ингибитора NO-синтазы L-NAME усугубляло данные нарушения.

## Литература (references)

- 1 Батин Н.В. Компьютерный статистический анализ данных: учебно-методическое пособие. – Минск.: Институт подготовки научных кадров Национальной Академии Наук Беларуси – 2008. – 235 с. [Batin N.V. *Komp'yuternyyu statisticheskiy analiz dannyykh*. Computer statistical data analysis: proc. method. allowance. – Minsk: Institute for the Training of Scientific Personnel of the National Academy of Sciences of Belarus, 2008. – 235 p. (in Russian)]
- 2 Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Способы моделирования и морфофункциональные маркеры ишемии головного мозга // Биомедицина. – 2018. – №2. – С. 59-71. [Bon' Ye.I., Maksimovich N.E. *Biomedicina*. Biomeditsina. – 2018. – N2. – P. 59-71. (in Russian)]
- 3 Зиматкин С.М., Бонь Е.И. Темные нейроны мозга // Морфология. – 2017. – №6. – С. 81-86. [Bon E.I., Zimatkin S.M. *Morfologia*. Morphology. – 2017. – N6. – P. 81-86. (in Russian)]
- 4 Каркищенко Н.Н., Грачева С.В. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. – М.: Профиль-2С. – 2010, 241 с. [Karkishchenko N.N., Gracheva S.V. *Rukovodstvo po laboratornym zhitvotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh*. Guide to laboratory animals and alternative models in biomedical research. – Moscow: Profil-2S, 2010. – 241 p. (in Russian)]
- 5 Максимович Н.Е. Роль оксида азота в генезе повреждений мозга при оксидативном стрессе // Вестн. НАН Беларуси. Сер. мед. Навук. – 2004. – №2. – С. 112-117. [Maksimovich N. E. *Izvestiya Nacional'noj akademii nauk Belarusi. Seriya medicinskih nauk*. News Of the national Academy of Sciences of Belarus. – 2004. – N2. – P. 112-117. (in Russian)]
- 6 Максимович Н.Е. Понятие о нитроксидергической системе мозга. Роль нейрональных источников // Журнал ГрГМУ/ Н.Е. Максимович // 2003. – №4. – С. 7-11. [Maksimovich N.E. *Zhurnal Grodnenskiy gosudarstvennyy medicinskiy universitet*. Journal of Grodno state medical University. – 2003. – N4. – P. 7-11. (in Russian)]
- 7 Максимович Н. Е. Понятие о нитроксидергической системе мозга. Роль экстранейрональных источников // Журнал ГрГМУ // 2004. – №1. – С. 3-5. [Maksimovich N.E. *Zhurnal Grodnenskiy gosudarstvennyy medicinskiy universitet*. Journal of Grodno state medical University. – 2004. – №1. – P. 3-5. (in Russian)]
- 8 Матвеев А.Г. Феномен цитотоксичности и механизмы повреждения нейронов новой коры при гипоксии и ишемии // Тихоокеанский медицинский журнал / Pacific Medical Journal. – 2004. – №2. – С. 18-23. [Matveev A.G. *Tihookeanskiy medicinskiy zhurnal*. Pacific Medical Journal. – 2004. – N2. – P. 18-23. (in Russian)]
- 9 Arundine M., Tymianski M. Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity // Cell Calcium. – 2003. – N34. – P. 325-337.
- 10 Bon L.I., Maksimovich N.E., Zimatkin S.M. Effects of experimental cerebral ischemia on metabolic characteristics of parietal cortex neurons // Bioprocess Engineering. – 2018. – N2. – P. 1-5.
- 11 Gallyas F., Pal J., Bukovics P. Supravital microwave experiments support that the formation of "dark" neurons is propelled by phase transition in an intracellular gel system // Brain Research. – 2009. – N1270. – P. 152-156.
- 12 Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in stereotaxic coordinates. – Academic Press, Australia, 1998. – 242 p.
- 13 Romano A.D., Serviddio G., de Matthaëis A., Bellanti F., Vendemiale G. Oxidative stress and aging // Journal Nephrology. – 2010. – N15. – P. 29-33.
- 14 Yuan S., Kevil C.G. Nitric oxide and hydrogen sulfide regulation of ischemic vascular remodeling // Microcirculation. – 2016. – N23(2). – P. 134-45.
- 15 Zhang J., Han Y., Wang Y. et al. Neuronal nitric oxide synthase inhibition reduces brain damage by promoting collateral recruitment in a cerebral hypoxia-ischemia mice model // Medical Pharmacology Science. – 2018. – N22(10). – P. 3166-3172.

## Информация об авторах

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

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

Троян Элина Ивановна – кандидат биологических наук, доцент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь. E-mail: elina8560@mail.ru



## ОБЗОРЫ

УДК 615.035.4

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.6

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

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

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

**Цель.** Анализ эффективности фармакологического прекондиционирования, как способа формирования толерантности организма к последующей ишемии/гипоксии, оценка его потенциальных возможностей и перспектив клинического применения.

**Методика.** Сбор, систематизация и анализ современных данных научной литературы и результатов собственных исследований по соответствующей проблеме.

**Результаты.** Представлен обзор результатов экспериментальных и клинических исследований по изучению эффективности фармакологического прекондиционирования с подробным анализом прекондиционных возможностей фармакологических средств. Рассмотрены лекарственные средства, которые способны инициировать реакции метаболической адаптации организма и потенцировать эффект физических форм прекондиционирования путем воздействия на триггерный, сигнальный или эффекторный этапы прекондиционирования. Показано, что индукторами прекондиционирования могут выступать лекарственные вещества из разных фармакологических групп: средства для ингаляционного наркоза, опиоидные анальгетики, агонисты аденозиновых рецепторов, антагонисты возбуждающих аминокислот, активаторы АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий, ингибиторы митохондриальной поры, индукторы транскрипционных факторов, препараты эритропоэтина, биофлавоноиды, лекарственные средства с антигипоксическим действием. Приведены примеры успешного прекондиционирования с помощью фармакологических агентов. Обсуждаются перспективы применения фармакологического прекондиционирования в клинической практике при состояниях гипоксии и ишемии.

**Заключение.** Фармакологическое прекондиционирование, как способ формирования ишемической и гипоксической толерантности организма, является перспективным научным направлением в медицине. С помощью фармакологических средств возможно не только инициировать, но и потенцировать адаптивные реакции организма на воздействие гипоксии/ишемии. Это позволяет разрабатывать эффективные способы повышения устойчивости организма к гипоксии/ишемии путем оптимизации схем фармакологического прекондиционирования, фармакологического потенцирования физических форм прекондиционирования и комбинированного прекондиционирования. Разработка эффективных способов прекондиционирования с участием фармакологических средств существенно улучшит профилактику и лечение многих заболеваний, в генезе которых имеют место состояния гипоксии и ишемии.

*Ключевые слова:* прекондиционирование, фармакологическое прекондиционирование, антигипоксанты, гипоксия, ишемия

## PHARMACOLOGICAL PRECONDITIONING: OPPORTUNITIES AND PROSPECTS

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

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

**Objective.** Analysis of pharmacological preconditioning effectiveness as a method of an organism tolerance increase to subsequent ischemia/hypoxia, evaluation of its potential and prospects for clinical use.

**Methods.** Collection, systematization and analysis of current scientific research and results of own research about the problem.

**Results.** The review of the experimental and clinical studies on the effectiveness of pharmacological preconditioning with a detailed preconditioned ability analysis of pharmacological agents is presented. Drugs initiating endogenous metabolic adaptation and potentiating the effect of physical preconditioning by affecting the trigger, signal or effector stages of preconditioning are considered.

It is shown that drugs of different pharmacological groups such as agents for inhalation narcosis, opioid analgesics, agonists of adenosine receptors, antagonists of excitatory amino acids, activators of ATP-dependent mitochondrial potassium channels, mitochondrial pore inhibitors, inducers of the transcription factors, erythropoietin preparations, bioflavonoids, drugs with antihypoxic action can play the role of preconditioning inducers. Examples of successful preconditioning with pharmacological agents are given. The prospects of pharmacological preconditioning applied in clinical practice in hypoxia and ischemia are discussed.

**Conclusion.** Pharmacological preconditioning, as a method of increase of ischemic and hypoxic tolerance of an organism is a promising scientific direction in medicine. With the help of pharmacological agents it is possible not only to initiate, but also to potentiate endogenous adaptive reactions of an organism to the hypoxia/ischemia action. This allows to develop effective ways to increase the resistance to hypoxia/ischemia by optimizing the schemes of pharmacological preconditioning, pharmacological potentiation of physical forms of preconditioning and combined preconditioning. The development of effective methods of preconditioning with pharmacological agents will significantly improve the prevention and treatment of many diseases in pathogenesis of which there is hypoxia and ischemia.

*Keywords:* preconditioning, pharmacological preconditioning, antihypoxants, hypoxia, ischemia

## Введение

Феномен прекоондиционирования как способ метаболической адаптации организма или отдельных его органов (миокарда, головного мозга и др.) к гипоксии и/или ишемии в последние годы активно изучается в экспериментальных и клинических исследованиях [7, 14, 53, 57].

Прекоондиционирование (ПреК) подразумевает повышение естественной (физиологической) резистентности организма к воздействию гипоксии/ишемии путем соответствующей тренировки (адаптации) к повреждающему фактору. В результате ПреК запускаются эндогенные механизмы адаптации организма к повреждающему фактору. Сегодня такой способ метаболической адаптации имеет не только глубокое научно-экспериментальное обоснование [9, 12, 15, 36], но и успешное применение в клинической практике в качестве способа профилактического и лечебного воздействия при ишемических поражениях [1, 8, 11]. Так, ишемическое прекоондиционирование применяется в качестве способа кардиопротекции в кардиохирургии [1]. Защитное действие ПреК показано на моделях ишемии головного мозга [20, 31].

Разработано несколько способов (методов) ПреК. Наиболее изучены способы гипоксического и ишемического (прямое и дистантное) ПреК, что позволило использовать их в клинической практике [18, 20]. Однако поиск оптимального способа ПреК продолжается. В научной литературе активно обсуждается возможность запуска физиологических механизмов адаптации к последующей ишемии/гипоксии с помощью различных фармакологических агентов [10, 11, 34, 46], в том числе лекарственных веществ, обладающих антигипоксическим действием и повышающих устойчивость организма к гипоксии/ишемии [16, 37, 49]. Такой подход обозначают как «фармакологическое прекоондиционирование» (ФармПреК). Он предполагает воздействие с помощью фармакологических агентов на основные физиологические звенья реакций адаптации организма к ишемии/гипоксии с целью инициации и/или продления эффекта ПреК. С практической точки зрения ФармПреК представляется более удобным и доступным способом метаболической адаптации организма к последующей гипоксии/ишемии в сравнении с физическими (ишемическим или гипоксическим) методами ПреК.

Целью работы явился анализ эффективности фармакологического прекоондиционирования, как способа формирования толерантности организма к последующей ишемии/гипоксии, оценка его потенциальных возможностей и перспектив клинического применения.

## Возможности фармакологического прекоондиционирования

Способность некоторых лекарственных веществ повышать устойчивость организма к экстремальным факторам окружающей среды известна давно. Так, с этой целью до сих пор применяются психостимуляторы, обшетонизирующие средства, адаптогены. Но эти вещества влияют преимущественно на психическую деятельность и физическую выносливость. В настоящее время все больший научно-практический интерес вызывают лекарственные средства,



способные стимулировать процессы адаптации к гипоксии и ишемии. Открытие феномена прекодиционирования и механизмов его формирования, позволяет предполагать, что с помощью лекарственных средств можно запускать эндогенные адаптационные процессы точно так же, как с помощью предварительных гипоксических тренировок [29, 30, 36]. Такое предположение привело к тому, что эффективность различных способов ФармПреК стала активно изучаться в научных лабораториях и клинических условиях. Исследуются возможности ФармПреК в двух направлениях: индукция реакций адаптации и их потенцирование на различных этапах ПреК (триггерном, сигнальном, эффекторном). Прекодиционные свойства выявлены у лекарственных веществ из разных фармакологических групп, например, у ряда ингаляционных анестетиков, опиоидных анальгетиков, производных аденозина, эритропоэтина, активаторов калиевых каналов и др. Показана возможность ФармПреК с помощью мексидола, L-карнитина, флавоноидов и других веществ [3, 32, 63, 70].

Галогенсодержащие средства для ингаляционного наркоза, такие как изофлуран, севофлуран, десфлуран способствуют развитию эффекта ФармПреК миокарда [5]. Их эффективность показана как в эксперименте, так и в клинике, и заключается в уменьшении некроза миокарда, снижении уровня его маркеров, уменьшении числа реперфузионных аритмий. В механизме действия соединений продемонстрировано снижение поступления кальция в клетки, сохранение энергетических субстратов, предупреждение развития апоптоза, торможение окислительного стресса (увеличивается синтез антиоксидантных ферментов), активация митоКАТФ-каналов. Использование изофлурана в течение 2 ч. за сутки до ишемии приводит к стабилизации и накоплению гипоксией индуцированного фактора-1альфа (HIF-1 $\alpha$ ), что может быть частично обусловлено сигнальным путем MAPK (митоген-активируемые киназы). Ингибирование фосфо-ERK1/2 (центральной MAP-киназы) частично отменяет индуцированное изофлураном накопление HIF-1 $\alpha$  и нейропротекцию. Изофлуран увеличивает уровень мРНК индуцибельной NO-синтазы [66, 67]. Для ксенона (относительно новое ингаляционное средство для наркоза) также показана возможность ПреК миокарда. Предварительное введение ксенона животным (три пятиминутных цикла вдыхания смеси 70% ксенона с 30% кислородом, чередующиеся с 5 минутной комбинацией азота и кислорода) уменьшает размер инфаркта миокарда, фосфорилирует протеинкиназу B и GSK-3 $\beta$ , ингибирует открытие митохондриальной поры, сохраняет функции митохондрий [56]. Кардиопротекторное действие ксенона также продемонстрировано на изолированных митохондриях [68].

Наркотические анальгетики, действуя на опиоидные рецепторы кардиомиоцитов, способны уменьшать зону ишемического некроза миокарда, снижать в крови уровень маркера повреждения миокарда – MB-фракции креатинфосфокиназы. Такой эффект проявляет морфин (полный агонист опиоидных рецепторов), ремифентанил (селективный агонист мю-опиоидных рецепторов) и дельторфин II (селективный агонист дельта-рецепторов). Содержание энкефалинов увеличивается в миокарде при коротких эпизодах ишемии-реперфузии, т.е. при ишемическом ПреК. Это свидетельствует об участии опиоидной стресс-лимитирующей системы в процессах адаптации, а экзогенные опиоиды, возможно, являются триггерами ПреК. При использовании блокаторов дельта и каппа-опиоидных рецепторов положительное действие ишемического ПреК нивелируется. Агонисты мю-, дельта1-, дельта 2- и каппа1-опиоидных рецепторов имитируют кардиопротекторный эффект ПреК. Поэтому эндогенные опиоидные пептиды рассматриваются в качестве триггеров ПреК. Для морфина показана способность предупреждать реперфузионные повреждения сердца в клинике [21].

Одним из основных рецептор-зависимых триггеров ПреК является аденозин [36]. Поэтому препараты аденозина представляются перспективными лекарственными средствами с целью кардиопротекции, основанной на феномене ПреК [1]. Внутривенная инфузия или интракоронарное введение аденозина оказывают инфарктлимитирующий эффект и способствуют более полному восстановлению коронарного кровотока после чрескожного коронарного вмешательства наряду с тромболитической терапией [8]. Аденозин оказывает протекторные эффекты при ишемии только, если его применяют до реперфузии. Какие подтипы аденозиновых рецепторов (A1-, A2a- и A2b-рецепторы) следует активировать для повышения устойчивости сердца к реперфузионным повреждениям пока однозначно не установлено. Для аденозина характерен также гипотензивный эффект, что может быть недостатком для некоторых пациентов [21].

Определенные надежды эффективного ФармПреК связаны с активаторами калиевых каналов митохондрий (митоКАТФ-каналы) [32, 48]. Так установлено, что никорандил (2-никотиноиламидоэтилнитрат) оказывает эффект ФармПреК вследствие прямого действия на миокард за счет активации АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий. Будучи донатором NO и повышая его концентрацию, как рецептор-независимого триггера ПреК, никорандил улучшает микроциркуляцию в миокарде [52]. Никорандил может восстанавливать

кардиопротекторный эффект ПреК у больных с сахарным диабетом 2 типа и у пожилых пациентов с ИБС после коронарной ангиопластики. Кардиопротективные свойства никорандила частично обусловлены блокадой апоптоза, индуцированного стрессом эндоплазматического ретикулума (ЭПР-стрессом) через PI3K/Akt пути (PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа). Никорандил значительно снижает размер инфаркта миокарда, ингибирует апоптоз и ЭПР-стресс, вызванные ишемией-реперфузией. Данный кардиопротекторный эффект препарата не развивается при использовании туникамицина (индуктор ЭПР-стресса) и вортманинина (ингибитор некоторых фосфатидилинозитол-3-киназ) [74].

Природным метаболическим активатором митоКАТФ-каналов является уридин-5'-дифосфат (УДФ). В качестве веществ, предупреждающих развитие гипоксии, были предложены предшественники УДФ-уридин и уридин-5'-монофосфат (УМФ). В эксперименте продемонстрирована способность уридина и УМФ ограничивать зону инфаркта миокарда, нормализовывать содержание АТФ и креатинфосфата, соотношение антиокислительной/окислительной систем. Кардиопротекторные эффекты уридина и УМФ нивелируются в случае предварительного введения глибенкламида, что подтверждает важную роль митоКАТФ-каналов в защите миокарда от ишемии [22]. Изучаются и другие активаторы калиевых каналов, такие как диазоксид, миноксидил, пинацидил, иптакалин и пр. Например, активатор митоКАТФ-каналов иптакалин отличается тем, что обладает высокой способностью проникать через гемато-энцефалический барьер и действовать избирательно на сульфонилмочевинный рецептор SUR2-типа калиевых каналов митохондрий, не влияя на SUR-1 тип поджелудочной железы. Для иптакалина, взятого в качестве стимулятора ПреК, в эксперименте продемонстрирована нейропротекторная активность на модели гипобарического повреждения головного мозга у крыс [75].

Антагонисты возбуждающих аминокислот тоже показали эффективность при ФармПреК. Одним из механизмов защиты клеток, в частности, нейронов при ишемии-реперфузии служит повышение содержания тормозных нейротрансмиттеров с одновременным понижением уровня внеклеточного глутамата. Показано, структурный аналог глутамата L-теанин (гамма-глутамилэтиламид) конкурентно блокирует глутаматные рецепторы, преимущественно AMPA, в меньшей степени NMDA. Введение L-теанина в дозе 1 мг/кг за 30 мин. до транзиторной окклюзии средней мозговой артерии уменьшает размер некроза головного мозга крыс, оцениваемый через 48 ч. после операции и неврологический дефицит через сутки после операции. Однако сочетание теанина и гипобарической гипоксии («подъем на высоту» 5000 м в течение 90 мин., 3 дня подряд) не приводит к дальнейшему усилению нейропротекторного эффекта [2].

Возбуждающие аминокислоты и феномен эксайтотоксичности при ишемии головного мозга играют большую роль в формировании зоны некроза. Вместе с тем, некоторые фармакологические индукторы ишемического ПреК вызывают умеренную стимуляцию NMDA-рецепторов глутаматом, что, как полагают, приводит к адаптации кальциевых каналов и уменьшению кальциевой перегрузки во время последующей тяжелой ишемии. Кроме того, при стимуляции NMDA-рецепторов физиологическими концентрациями глутамата высвобождается мозговой нейротрофический фактор, активирующий тирозинкиназный каскад и ядерный транскрипционный фактор  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ), повышается экспрессия цитопротекторных белков, участвующих в позднем периоде ПреК [58]. При избыточной активации NMDA-рецепторов для ослабления эксайтотоксичности в условиях ишемического ПреК головного мозга происходит усиленное высвобождение  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) из нейронов, стимуляция ГАМК-А и ГАМК-В рецепторов, снижение поступления ионов кальция в постсинаптический нейрон и уменьшение высвобождения глутамата из пресинаптических окончаний [59].

В качестве средств фармакологического ПреК могут оказаться перспективными индукторы транскрипционных факторов. Активно рассматриваются возможности применения индукторов HIF-1 $\alpha$ , особенно при острой предсказуемой ишемии миокарда (операции на сердце, сосудах) или при трансплантации органов. Среди них выделяют ингибиторы деградации и инактивации HIF-1 $\alpha$  и активаторы транскрипции и трансляции HIF-1 $\alpha$  [28, 44].

Препятствуют протеасомной деградации HIF-1 $\alpha$  хелаторы железа, в частности, дефероксамин, что в итоге вызывает экспрессию генов, обеспечивающих выживание клетки в условиях гипоксии. Другой хелатор железа диметилксалилглицин (DMOG) в эксперименте проявил способность влиять на антиапоптотические пути, стимулировать неоангиогенез с повышением количества клеток-предшественников костного мозга. Кроме того, DMOG положительно влияет на функцию эндотелиального и мышечного слоя сосудов на моделях ишемии-реперфузии сосудов [51]. Ингибиторы HIF-пролилгидроксилаз, например, N-оксалил-2S-аланин, аналоги 2-оксоглутарата стабилизируют HIF-1 $\alpha$  белок. Перорально используемый ингибитор пролилгидроксилазы GSK360A проявил кардиопротекторное действие на модели ишемически-реперфузионных повреждений у мышей. Блокировать деградацию HIF-1 $\alpha$  можно с помощью некоторых пептидов,

например, PR 39 индуцирует HIF-1 $\alpha$  путем ингибирования протеасомной деградации [28]. Кроме того, для стабилизации HIF-1 $\alpha$  используются короткие интерферирующие РНК (siRNA), понижающие экспрессию специфических генов. В частности, в эксперименте показана эффективность использования коротких РНК для выключения экспрессии гена пролилгидроксилазы (siPHD), что увеличивает транскрипционную активность HIF. Внутривнутрибрюшинное введение siPHD2 мышам с ишемией-реперфузией миокарда обеспечивало улучшение роста сосудов в ишемизированных тканях [69].

Для активации HIF-1 $\alpha$  транскрипции и трансляции используются генноинженерные средства, например, введение животным HIF1 $\alpha$ /VP16 (вектор вируса герпеса) увеличивает ангиогенез и уменьшает размеры инфаркта миокарда в эксперименте. Экспрессия HIF1 $\alpha$  с использованием рекомбинантных аденовирусных векторов (например, AdCA5) защищает культуру кардиомиоцитов крыс от ишемически-реперфузионных повреждений. Данные результаты свидетельствуют о перспективности разработки на основе активаторов транскрипционного фактора HIF-1 лекарственных средств, инициирующих развитие ПреК, а, следовательно, предупреждающих развитие метаболических нарушений при ишемии-реперфузии [28].

Возможно использование препаратов эритропоэтина для стимуляции ПреК. Применение рекомбинантного эритропоэтина в субэритропоэтических дозах для ФармПреК повышало выживаемость ишемизированных тканей. Эффекторным звеном в механизме реализации действия в зоне ишемии для эритропоэтина называют митоK<sub>ATP</sub> каналы и биосинтез оксида азота. Так, в экспериментах на крысах введение эритропоэтина достоверно ограничивало зону некроза миокарда левого желудочка на модели коронароокклюзионного инфаркта миокарда. Введение животным блокатора калиевых каналов глибенкламида, неселективного блокатора NO-синтазы N-нитро-L-аргинин метилэфира (L-NAME) и селективного блокатора индуцибельной NO-синтазы аминогуанидина устранило кардиопротекторное действие рекомбинантного эритропоэтина [4].

Эффекторные механизмы ПреК направлены, прежде всего, на нормализацию функции митохондрий [26, 36]. Одним из эффекторов заключительного этапа ПреК является митохондриальная пора. При состояниях ишемии отмечено повышение её проницаемости. В регуляции проницаемости митохондриальных мембран принимает участие киназа гликогенсинтаза-3бета (GSK-3 $\beta$ ). В случае блокады GSK-3 $\beta$  митохондриальная пора не открывается, через нее не выходят митохондриальные проапоптотические белки, в результате чего предупреждается апоптоз клетки [17, 46, 64]. Вот почему сегодня пристальное внимание уделяется веществам, влияющим на активность киназы GSK-3 $\beta$ , конечного фермента защитного киназного клеточного каскада, ингибирование которого приводит к торможению индукции митохондриальной поры.

Прямыми ингибиторами GSK-3 $\beta$  являются соли лития. В последнее время интерес к солям лития возрос благодаря их способности оказывать нейро- и кардиопротекторное действие, в реализации которых одной из основных мишеней является киназа гликогенсинтазы-3бета. Однако узкая широта терапевтического действия солей лития ограничивает их применение в клинике. Тем не менее, профилактическое применение лития уменьшает объем инфаркта мозга в условиях его фокальной и глобальной ишемии. На модели ишемии мозга у крыс внутривнутрибрюшинное введение лития хлорида в дозе 3 ммоль/кг сразу после начала реперфузии уменьшало более чем в 2 раза зону ишемического поражения по данным магнитно-резонансной томографии и снижало неврологический дефицит. Проводится поиск оптимальных концентраций Li<sup>+</sup> для лечения ишемических состояний с минимальным риском побочных и токсических эффектов [42]. В условиях экспериментальной ишемии почек у крыс изучено комбинированное использование лития хлорида с нитро-L-аргиномом (L-NAME, неселективный NOS ингибитор) и/или индометацином (неселективный ингибитор ЦОГ). ПреК с помощью лития хлорида (внутрибрюшинно за 30 мин. до ишемии) значительно снижало креатинин и мочевины в плазме крови, улучшало гистологическую картину в почках спустя 24 ч. после реперфузии. Предварительное введение L-NAME полностью отменяло нефропротекторный эффект лития. Индометацин напротив значительно усиливал нефропротекторное действие лития хлорида. Совместное применение L-NAME и индометацина полностью отменяло нефропротекторный эффект лития. Приведенные данные свидетельствуют об участии NO и ЦОГ-системы в реализации прекодиционных свойств препаратов лития. Способность лития увеличивать толерантность почечной ткани к ишемически/реперфузионным повреждениям предполагает возможность его применения при трансплантации почек [72]. Способность ингибировать GSK-3 $\beta$  в экспериментах на животных показана для митохондриально-адресованного антиоксиданта SkQR1, который проявляет нейропротекторный эффект. Его введение до и после индукции фокальной ишемии головного мозга крыс достоверно снижает объем ишемического повреждения и вызывает восстановление неврологического дефицита. SkQR1 также повышает содержание эритропоэтина [73].

Фармакологическое ПреК возможно с помощью биофлавоноидов, например, резвератрола. Резвератрол играет роль внутриклеточного антиоксиданта, обладает противовоспалительным эффектом (снижает активность ФНО- $\alpha$  и С-реактивного белка в плазме крови). Он индуцирует NO-синтазы, ангиогенез, стимулирует экспрессию гена Sirtuin 1 (SIRT1). Показано, что активация SIRT1 способствует защите кардиомиоцитов от ишемических повреждений, достоверно снижая апоптоз кардиомиоцитов в сравнении с контролем. При помощи ПЦР-анализа было выявлено снижение экспрессии генов, отвечающих за выработку мозгового натрийуретического пептида, ядерного фактора NF- $\kappa$ B2, тропонина и ФНО- $\alpha$  (фактор некроза опухоли альфа) кардиомиоцитами *in vitro*. По мнению авторов, такой эффект полифенола может быть использован в кардиохирургии для предотвращения ишемических повреждений миокарда [65]. Резвератрол участвует в активации сигнальных путей с участием NO, аденозин-монофосфат-активируемой киназы, митоген-активируемой протеинкиназы. Резвератрол-индуцированной нейропротекции способствует белок Nrf2, поддержание митохондриального сопряжения (тканевого дыхания и фосфорилирования) и экспрессия антиоксидантных ферментов [71]. Предполагается также, что резвератрол оказывает ФармПреК через ключевой коактиватор семейства ядерных рецепторов (PGC-1 $\alpha$ ). При действии на транскрипционные факторы PGC-1 $\alpha$  стимулирует формирование митохондрий, повышает активность системы антиокислительной защиты и пр. [65].

Прекодиционные свойства отмечены и у других биофлавоноидов. Такие соединения как кверцетин, гесперидин, рутин, относящиеся к активаторам митохондриального ферментного комплекса I (МФК I), вводимые дважды за 36 часов до ишемии, значительно снижали зону ишемического инсульта у крыс на модели транзиторной окклюзии правой средней мозговой артерии. Повышение NO в сыворотке крови и индуцибельной NO-синтазы в головном мозге под действием флавоноидов выявлено в отсроченный период ПреК. Кверцетин в условиях нормоксии активирует HIF-1 в различных клеточных культурах, увеличивает экспрессию в них фактора роста эндотелия сосудов и глюкозного транспортера GLUT-1. Такое действие кверцетина объясняется блокадой аспарагинил гидроксиллазы, которая инактивирует HIF-1 $\alpha$  в условиях нормоксии [69].

Изучена возможность ПреК некоторыми лекарственными средствами с антигипоксическим действием. При этом отмечается, что цитопротекторные свойства антигипоксантов непрямого энергизирующего действия, которые являются корректорами нарушений транспорта и окисления жирных кислот, могут быть связаны именно со стимуляцией феномена ПреК. Так, для триметазида показано, что стволовые клетки на фоне его применения становились более устойчивыми к окислительному стрессу [1]. Кроме того, ПреК триметазидом обеспечивало дополнительную кардиопротекцию при операциях коронарного шунтирования у больных ИБС в условиях ишемического ПреК и фармакоологической кардиоплегии: наблюдалось снижение частоты развития послеоперационной острой сердечной недостаточности, снижение активности маркера повреждения миокарда (сердечного изофермента креатинфосфокиназы) в течение всего послеоперационного периода [41].

Антигипоксантом непрямого энергизирующего действия является также милдронат (мельдоний), который способствует переключению метаболизма со свободных жирных кислот как субстратов на окисление глюкозы. Милдронат увеличивает в организме уровень гамма-бутиробетаина, который может индуцировать образование одного из триггеров ПреК-NO [23]. Милдронат оказывает кардиопротекторное действие при ишемии-реперфузии миокарда. При блокаде NO-синтазы, а также АТФ-зависимых калиевых каналов противоишемические эффекты милдроната устраняются. Эффект ФармПреК установлен для L-карнитина на модели изолированного сердца крыс при его ишемии-реперфузии. Перфузию сердца L-карнитином проводили за 15 минут до ишемии и через 10 мин от ее начала [70]. Выявлен дозозависимый кардиопротекторный эффект, выражающийся в снижении размеров инфаркта миокарда и улучшении функций левого желудочка после реперфузии, снижении содержания гликогена и лактата в левом желудочке во время ишемии в сравнении с контролем.

Антигипоксант убихинон (коэнзим Q10) проявляет свойства ингибитора открытия митохондриальной поры в миокарде животных в условиях ишемии-реперфузии. В экспериментах КоQ10 оказывал протекторное действие относительно кальций-индуцированного набухания митохондрий, эффект был более выражен в условиях угнетения функционирования дыхательной цепи. Предполагается, что в структуре самой поры содержатся убихинон-связывающие участки, регулируемые дыхательной цепью митохондрий. Механизм протекторного действия КоQ10 может ещё заключаться в структурной перестройке компонентов-белков, входящих в состав митохондриальной поры. Таким образом, убихинон может оказывать своё антигипоксическое действие не только потому, что является кофактором в дыхательной цепи, но за счет того, что обладает свойствами ингибитора митохондриальной поры [29]. Дозозависимый эффект ПреК установлен для производных 3-гидроксипиридина [3]. Внутривенная инфузия 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (мексидола) в дозе 50 мг/кг перед началом ишемии

(коронароокклюзионный инфаркт миокарда) достоверно уменьшает размер инфаркта и уровень тропонина I. В дозе 100 мг/кг наблюдается, напротив, тенденция к увеличению размера инфаркта и повышению уровня маркеров повреждения миокарда. Такая инверсия защитного эффекта показана в эксперименте и для эмоксипина. При внутривенном введении в ходе ишемии и после нее в дозе 10 мг/кг препарат обеспечивает достоверный инфаркт-лимитирующий эффект, оцениваемый по уровню креатинфосфокиназы в плазме крови и размеру инфаркта. Увеличение дозы эмоксипина до 40 мг/кг уже не сопровождается достоверным ограничением размера инфаркта [3].

### **Перспективы фармакологического прекондиционирования**

Анализ многочисленных данных литературы и собственных результатов исследований свидетельствует о том, что использование фармакологических препаратов для инициации феномена ПреК позволяет существенно улучшить профилактику и лечение ишемических состояний, прежде всего, ишемической болезни сердца и ишемического инсульта [11, 27]. Фармакологическое ПреК имеет определенные преимущества перед физическими методами ПреК (гипоксическим, ишемическим), а перспективы его клинического применения более предсказуемы. С помощью лекарственных препаратов, возможно, воздействовать на какой-либо конкретный этап ПреК (триггерный, сигнальный, эффекторный) и стимулировать его развитие, в отличие от физических форм ПреК, которые иницируют последовательно все этапы. Более того, ФармПреК позволяет избирательно воздействовать на определенные рецептор-зависимые или рецептор-независимые мишени ПреК, в том числе такие клеточные мишени как HIF-1 $\alpha$ , GSK-3 $\beta$ , NO-синтаза, митохондриальные мишени. Однако и у ФармПреК есть свои проблемные вопросы, требующие научного обоснования. Даже подходы к воспроизведению феномена ПреК с помощью фармакологических средств, как и трактовка самого термина «фармакологическое прекондиционирование», в научной литературе существенно различаются, что затрудняет сопоставление результатов различных авторов, их обобщение и клиническое внедрение.

Идея использовать в качестве инициаторов феномена ПреК различные химические соединения и фармакологические вещества появилась ещё в 90-е годы прошлого века и до сих пор обсуждается в литературе [62]. Несомненно, говорить о фармакологическом ПреК можно, когда используются вещества, способные имитировать гипоксию, являясь своего рода гипоксантами. Их применение, по сути, аналогично гипоксическим тренировкам. Например, химически индуцированная гипоксическая толерантность или толерантность к ишемическому инсульту может быть достигнута путем дозированного ингибирования некоторыми веществами различных митохондриальных ферментных комплексов (так, изофлуран ингибирует МФК-I, 3-нитропропионовая кислота-обратимый ингибитор МФК-II). В результате такого действия веществ угнетается окислительное фосфорилирование в митохондриях, формируется тканевая гипоксия, что приводит к выбросу индукторов (триггеров) гипоксического ПреК. Вместе с тем, такой вариант химического (фармакологического) прекондиционирования не может получить должного развития, т.к. является чрезвычайно рискованным воздействием для организма и его клинические перспективы представляются сомнительными.

В литературе приводятся примеры подобного ФармПреК, когда использовались вещества, способные имитировать гипоксию, стабилизировать HIF-1 в условиях нормоксии, например, дефероксамин или кобальта хлорид, использующийся в культуральных средах для создания условий гипоксии *in vitro*. В собственной работе, изучая соединение кобальта (кобазол) в экспериментах с ПреК, мы убедились, что его применение результативно повышает толерантность организма к последующей гипоксии и ишемии, потенцирует гипоксическое ПреК, однако состояние животных (неврологический статус, поведенческие тесты) остается тяжелым [13].

В настоящее время сформировалось и активно развивается другое направление фармакологического ПреК. Оно отличается от классического способа ПреК. Лекарственные вещества не имитируют состояние гипоксии, они активируют механизмы срочной и долговременной адаптации клетки к гипоксии путем непосредственного воздействия на основные мишени и реакции клеточной адаптации. В большинстве случаев такого ФармПреК механизмы действия лекарственных средств реализуются через известные для различных этапов феномена ПреК мишени, как, например, аденозиновые, опиоидные и другие рецепторы, различные протеинкиназы, транскрипционные факторы, например, уже упомянутый выше HIF-1 $\alpha$ , митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы, NO-синтазы, митохондриальные поры и др. [6, 33, 35, 45, 47, 60, 61]. Насколько правильно такой защитный эффект лекарственных веществ относить к фармакологическому ПреК остается открытым вопросом. Возможно, более правильно говорить о фармакологическом потенцировании реакций адаптации, тем более что такие лекарственные вещества потенцируют защитные эффекты гипоксического и ишемического ПреК.

В экспериментальных и клинических исследованиях показано протективное действие в отношении головного мозга, сердца, почек, печени и других тканей при профилактическом введении подобных лекарственных веществ в условиях ишемии соответствующих тканей [24, 25, 38, 39, 43, 50, 54].

Представленный способ ФармПреК, на наш взгляд, имеет более определенные клинические перспективы. Он сравнительно безопасен, позволяет избирательно воздействовать на механизмы адаптации, стимулировать процессы гипоксической толерантности на разных этапах ПреК, в том числе на сигнальном и эффекторном этапах, что особенно важно с практической точки зрения. Это дает возможность использовать данный способ в условиях уже имеющейся гипоксии/ишемии с целью потенцирования гипоксического (ишемического) ПреК. Такой подход не только объясняет возможность, но и делает целесообразным использование средств с антигипоксическим действием для моделирования эффектов ПреК, для потенцирования гипоксического ПреК. Привычные представления об антигипоксантах расширяются, повышаются возможности их успешного клинического применения. Например, было показано, что применение известного антигипоксанта мексидола (этилметилгидроксипиридина сукцината) в режиме прекондиционирования оказывает кардиопротективное действие при ишемии-реперфузии миокарда [3]. Механизм прекондиционного (антигипоксического) действия мексидола можно объяснить существованием сукцинатзависимой сигнальной регуляции адаптации к гипоксии и способностью сукцинатсодержащих препаратов повышать экспрессию гипоксией индуцированного фактора HIF-1 $\alpha$  [19]. Возможно, подобные мишени действия, в том числе активация HIF-1 $\alpha$ , имеют значение в реализации механизмов адаптации к гипоксии и для других антигипоксантов, что нашло подтверждение в собственных экспериментальных исследованиях при изучении прекондиционных свойств амтизола [12].

Более эффективно устойчивость организма к состояниям гипоксии/ишемии формируется при сочетанном применении антигипоксантов и умеренной гипоксии в режиме ПреК [14, 15]. Сочетание двух прекондиционирующих факторов (физического и фармакологического) принято называть «комбинированное ПреК». Только гипоксическое ПреК оказывает достаточно тяжелое воздействие на организм. Использование в качестве фармакологического компонента комбинированного ПреК средств с антигипоксическим действием позволяет не только потенцировать эффекты гипоксического ПреК и повышать устойчивость организма к последующей тяжелой гипоксии и/или ишемии, но и смягчать действие физического прекондиционирующего фактора [26, 31].

В этом плане заслуживает пристального внимания препарат амтизол (3,5-диамино-1,2,4-тиадиазол), продемонстрировавший достаточно высокие антигипоксические и прекондиционные свойства [27, 31]. Известно, что амтизол проявляет высокую эффективность при различных формах острой гипоксии. Препарат снижает потребность организма в кислороде, поскольку ослабляет дыхательный контроль в тканях, увеличивает степень сопряжения окисления с фосфорилированием в дыхательной цепи митохондрий. При гипоксии амтизол поддерживает уровень креатинфосфата, АТФ, АДФ и АМФ во внутренних органах на уровне нормоксических значений. Введение амтизола приводит к появлению в отростках нейронов многочисленных митохондрий около зоны синаптических контактов, что, вероятно, усиливает энергообеспечение и облегчает синаптическую передачу [26, 55]. Нами выявлена способность амтизола потенцировать эффект гипоксического ПреК. Сочетанное чередующееся использование амтизола и гипоксического фактора повышает продолжительность жизни мышей в условиях тяжелой гипобарической гипоксии как в ранний, так и в поздний периоды ПреК. Такая же комбинация, т.е. чередующееся использование амтизола в дозе 25 мг/кг и умеренной гипобарической гипоксии в течение 6 дней оказывает церебропротекторное действие при ишемии мозга, что проявляется увеличением выживаемости животных, уменьшением тяжести неврологического дефицита, положительной динамикой поведенческих реакций и наблюдается как в ранний (через 1 ч.), так и поздний (через 48 ч.) периоды моделирования ишемии [27].

## Заключение

Фармакологическое прекондиционирование, как способ формирования ишемической и гипоксической толерантности организма, является перспективным научным направлением в медицине. Эффективность различных форм фармакологического ПреК достаточно высока и реализуется путем запуска эндогенных защитных ресурсов. Фармакологическое ПреК возможно с помощью лекарственных веществ из разных фармакологических групп и различного механизма действия, что объясняется многообразием метаболических путей и регуляторных факторов, принимающих участие в реакциях адаптации организма к воздействию гипоксии и ишемии. Сегодня фармакологическое ПреК уже используется в клинической практике. Вместе с тем, в

настоящее время не представляется возможным объективно оценить в сравнительном аспекте эффективность фармакологического ПреК. Сопоставить прекондиционную эффективность различных фармакологических средств довольно сложно в силу различия экспериментальных моделей ишемии и гипоксии, в ходе которых оценивается эффективность ПреК, а также разных критериев морфологической и функциональной оценки. Для соединений, подтвердивших свою эффективность в качестве прекондиционных стимулов, необходимо тщательное изучение зависимости скорости развития эффекта, его выраженности и продолжительности от дозы вводимого фармакологического индуктора и режима его применения. Использование с целью фармакологического ПреК веществ, способных имитировать гипоксию (например, ингибиторов функции митохондрий), является чрезвычайно рискованным воздействием для организма. Клинические перспективы такого варианта химического (фармакологического) прекондиционирования представляются сомнительными.

В настоящее время сформировалось и активно развивается другое направление фармакологического ПреК, которое можно рассматривать как фармакологическое потенцирование реакций адаптации. При нём лекарственные вещества не имитируют состояние гипоксии, но активируют механизмы срочной и долговременной адаптации клетки к гипоксии путем непосредственного воздействия на известные для феномена ПреК мишени (аденозиновые, опиоидные и другие рецепторы, протеинкиназы, NO-синтазы, транскрипционные факторы, митохондриальные мишени и др.). Такой способ фармакологического ПреК позволяет избирательно воздействовать на механизмы клеточной адаптации и стимулировать развитие гипоксической толерантности на разных этапах ПреК. Его возможно использовать в условиях уже имеющейся гипоксии/ишемии с целью потенцирования гипоксического (ишемического) ПреК. Такой подход делает целесообразным использование средств с антигипоксическим действием для моделирования эффектов ПреК, потенцирования гипоксического и ишемического ПреК. Огромный интерес в этом плане представляет изучение прекондиционных возможностей известных отечественных антигипоксантов (амтизола, мексидола и др.). Толерантность организма к состояниям гипоксии/ишемии более эффективно формируется при сочетанном применении антигипоксантов и умеренной гипоксии в режиме комбинированного ПреК. Использование в качестве фармакологического компонента комбинированного ПреК антигипоксантов позволяет не только потенцировать эффекты гипоксического ПреК (повышать устойчивость организма к последующей тяжелой гипоксии и/или ишемии), но и смягчать действие физического прекондиционирующего фактора. При выборе фармакологических компонентов комбинированного ПреК важно учитывать возможные взаимодействия лекарственных средств.

Таким образом, с помощью фармакологических средств возможно не только инициировать, но и потенцировать адаптивные реакции организма на воздействие гипоксии/ишемии, что позволяет разрабатывать различные способы фармакологического ПреК. Эффективное повышение устойчивости организма к гипоксии/ишемии может быть достигнуто путем оптимизации способов фармакологического прекондиционирования, фармакологического потенцирования физических форм прекондиционирования и комбинированного прекондиционирования. Разработка эффективных способов прекондиционирования с участием фармакологических средств представляет большую практическую значимость, так как способна существенно улучшить профилактику и лечение многих заболеваний, в генезе которых имеют место состояния гипоксии и ишемии.

## Литература (references)

1. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Колесников В.С., Шевелек А.Н. Феномен прекондиционирования // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2013. – №4. – С. 199-207. [Vatutin N.T., Kalinkina N.V., Kolesnikov V.S., Shevelek A.N. *Serdtsse: zhurnal dlya praktikuyushhikh vrachej*. Heart: Journal for practicing Doctors'. – 2013. – N4. – P. 199-207. (in Russian)]
2. Власов Т.Д., Старков А.В., Старовойт А.В., Барковская А.А., Зухурова М.А. Гипоксическое и фармакологическое прекондиционирование как механизмы защиты при фокальной ишемии головного мозга крысы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – №3. – С. 84-89. [Vlasov T.D., Starkov A.V., Starovoit A.V., Barkovskaya A.A., Zakhurova M.A. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkulyaciya*. Regional blood circulation and microcirculation. – 2010. – N3. – P. 84-89. (in Russian)]
3. Галагудза М.М., Сыренский А.В., Власов Т.Д. и др. Эффекты изолированного и комбинированного использования этилметилгидроксипиридина сукцината и ишемического прекондиционирования на выраженность ишемического-реперфузионного повреждения миокарда у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т.72, №3. – С. 22-26. [Galagudza M.M., Syrensky A.V., Vlasov T.D. et

- al. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2009. – V.72, N3. – P. 22-26. (in Russian)]
4. Даниленко Л.М. Применение рекомбинантного эритропоэтина и ресвератрола для фармакологической коррекции ишемических повреждений миокарда // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №6. URL: [www.science-education.ru/113-11089](http://www.science-education.ru/113-11089). [Danilenko L.M. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2013. – N6. URL: [www.science-education.ru/113-11089](http://www.science-education.ru/113-11089). (in Russian)]
  5. Задорожный М.В. Фармакологическое прекондиционирование миокарда во время операций аортокоронарного шунтирования: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 2009. – 26 с. [Zadorozhny M.V. *Farmakologicheskoe prekondicionirovanie miokarda vo vremya operacij aortokoronarnogo shuntirovaniya (kand. dis.)*. Pharmacological preconditioning of the myocardium during aortocoronary bypass surgery (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2009. – 26 p. (in Russian)]
  6. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. От идеи С.П. Боткина о «предвоздействии» до феномена прекондиционирования. Перспективы применения феноменов ишемического и фармакологического прекондиционирования // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т.14, №1. – С. 4-28. [Zarubina I.V., Shabanov P.D. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews in Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2016. – V.14, N1. – P. 4-28. (in Russian)]
  7. Иванов К.П. Критический обзор механизмов прекондиционирования // Вестник РАМН. – 2013. – №4. – С. 58-62. [Ivanov K.P. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. – 2013. – N4. – P. 58-62. (In Russian)]
  8. Карпова Э.С., Котельникова Е.В., Лямина Н.П. Ишемическое прекондиционирование и его кардиопротективный эффект в программах кардиореабилитации больных с ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т.96, №4. – С. 104-108. [Karpova E.S., Kotelnikova E.V., Lyamina N.P. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. Russian Journal of cardiology. – 2012. – V.96, N4. – P. 104-108. (In Russian)]
  9. Левченкова О.С., Кулагин К.Н., Новиков В.Е. Церебропротективное действие фармакологического прекондиционирования при ишемии головного мозга // Вестник СГМА. – 2017. – Т.16, №2. – С. 15-21. [Levchenkova O.S., Kulagin K.N., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2017. – V.16, N2. – P. 15-21. (In Russian)]
  10. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксантами: возможные механизмы действия и клиническое применение // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – Т.10, №4. – С. 43-57. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2011. – V.10, N4. – P. 43-57. (in Russian)]
  11. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического прекондиционирования // Вестник РАМН. – 2016. – Т.71, №1. – С.16-24. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. – 2016. – V.71, N1. – P.16-24. (In Russian)]
  12. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Абрамова Е.С., Феоктистова Ж.А. Сигнальный механизм протективного эффекта комбинированного прекондиционирования амтизолом и умеренной гипоксией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т.164, №9. – С. 298-301. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Abramova E.S., Feoktistova Zh.A. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 2017. – V.164, N9. – P. 298-301. (in Russian)]
  13. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Кулагин К.Н. Комбинированное прекондиционирование с использованием тетра-(1-винилимидазол)кобальт дихлорида // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т.15, №1. – С. 26-32. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Kulagin K.N. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2017. – V.15, N1 – P. 26-32. (in Russian)]
  14. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Понамарева Н.С. Влияние комбинированного фармакологического и гипоксического прекондиционирования на выживаемость животных и функциональную активность ЦНС при ишемии головного мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т.79, №6. – С. 3-8. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Kulagin K.N., Ponomareva N.S. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2016. – V.79, N6. – P. 3-8. (in Russian)]
  15. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Парфенов Э.А., Кулагин К.Н. Нейропротективное действие антиоксидантов и умеренной гипоксии в режиме комбинированного прекондиционирования при ишемии головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т.162, №8. – С. 173-177. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Parfenov E.A., Kulagin K.N. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 2016. – V.162, N8. – P. 173-177. (in Russian)]
  16. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантами // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10. –



- №3. – С. 3-12. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2012. – V.10, N3 – P. 3-12. (in Russian)]
17. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // Вестник СГМА. – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N4. – P. 24-33. (in Russian)]
  18. Лихванцев В.В., Мороз В.В., Гребенчиков О.А. и др. Ишемическое и фармакологическое прекондиционирование // Общая реаниматология. – 2012. – Т.8, №1. – С. 61-66. [Lihvancev V.V., Moroz V.V., Grebenchikov O.A. et al. *Obshchaya reanimatologiya*. General resuscitation. – 2012. – V.8, N1. – P. 61-66. (in Russian)]
  19. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Германова Э.Л. Роль сукцината в регуляции срочной экспрессии HIF-1 $\alpha$  при гипоксии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – V.164, N9. – P. 273-279. [Luk'yanova L.D., Kirova YU.I., Gervanova E.L. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 2017. – V.164, N9. – P. 273-279. (in Russian)]
  20. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Емельянова Т.В. и др. Гипоксическое прекондиционирование, как новый подход к профилактике ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга и сердца // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – Т.17, №3. – С. 27-36. [Maslov L.N., Lishmanov YU.B., Emel'yanova T.V. et al. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*. Angiology and vascular surgery. – 2011. – V.17, N3. – P. 27-36. (in Russian)]
  21. Маслов Л.Н., Мрочек А.Г., Халиулин И.Г. и др. Перспективы применения агонистов аденозиновых и опиоидных рецепторов для предупреждения реперфузионных повреждений сердца. анализ экспериментальных и клинических данных // Вестник РАМН. – 2014. – №5-6. – С. 5-13. [Maslov L.N., Mrochek A.G., Haliulin I.G. et al. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. – 2014. – N5-6. – P. 5-13. (in Russian)]
  22. Миронова Г.Д., Шигаева М.И., Гриценко Е.Н. и др. Особенности работы митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала у животных с разной толерантностью к гипоксии до и после курсовой гипоксической тренировки // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – №1. – С. 30-36. [Mironova G.D., Shigaeva M.I., Gritsenko E.N. et al. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 2011. – N1. – P. 30-36. (in Russian)]
  23. Михин В.П., Поздняков Ю.М., Хлебодаров Ф.Е., Кольцова О.Н. Милдронат в кардиологической практике-итоги, новые направления, перспективы // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т.11, №1. – С. 95-102. [Mixin V.P., Pozdnyakov Yu.M., Xlebodarov F.E., Kol'czova O.N. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. Cardiovascular therapy and prevention. – 2012. – T.11, №1. – P. 95-102. (in Russian)]
  24. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т.7, №2. – С. 1500-1509. [Novikov V.E. *Psihofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2007. – V.7, N2. – P. 1500-1509. (In Russian)]
  25. 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. [Novikov V.E., Klimrina E.I. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2009. – V.72, N5. – P. 3-8. (in Russian)]
  26. Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Левченкова О.С., Понамарева Н.С. Влияние амтизола и умеренной гипоксии в режиме прекондиционирования на функцию митохондрий мозга в условиях нормоксии и ишемии головного мозга в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т.82, №12. – С. 3-8. [Novikov V.E., Kulagin K.N., Levchenkova O.S., Ponomareva N.S. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2019. – V.82, N12. – P. 3-8. (in Russian)]
  27. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Влияние амтизола на резистентность организма к острой гипоксии в поздний период прекондиционирования // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация – 2012. – Т.141, №22. – С. 130-134. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. *Medicina. Farmaciya*. Bulletin of Belgorod state University. – 2012. – V.141, N22. – P. 130-134. (in Russian)]
  28. 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. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2013. – V.76, N5. – P. 37-47. (in Russian)]
  29. 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. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N2 – P. 28-35. (in Russian)]
30. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Перспективы применения индукторов фактора адаптации к гипоксии в терапии ишемических заболеваний // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. – Т.51, №5. – С.132-138. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoi nauki*. Bulletin of the Ural medical academic science. – 2014. – V.51, N5. – P. 132-138. (in Russian)]
31. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Климкина Е.И., Кулагин К.Н. Потенцирование антигипоксантами эффекта гипоксического preconditionирования // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т.17, №1. – С. 37-44. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Klimkina E.I., Kulagin K.N. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2019. – V.17, N1 – P. 37-44. (in Russian)]
32. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии // Вестник СГМА. – 2014. – Т.13, №2. – С. 48-54. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N2. – P. 48-54. (in Russian)]
33. 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. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N4. – P. 13-21. (in Russian)]
34. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота в механизмах клеточной адаптации и её фармакологическая регуляция // Вестник СГМА. – 2016. – Т.15, №1. – С. 14-22. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2016. – V.15, N1. – P. 14-22. (in Russian)]
35. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота и ее роль в механизмах адаптации клетки к гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т.14, №2. – С. 38-46. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. – V.14, N2. – P. 38-46. (in Russian)]
36. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Preconditionирование как способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №1. – С. 69-79. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2018. – V.17, N1. – P. 69-79. (in Russian)]
37. Новиков В.Е., Лосенкова С.О. Фармакология производных 3-оксипиридина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2004. – Т.3, №1. – С. 2-14. [Novikov V.E., Losenkova S.O. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and drug therapy. – 2004. – V.3, N1. – P. 2-14. (In Russian)]
38. Новиков В.Е., Маслова Н.Н. Влияние мексидола на течение посттравматической эпилепсии // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т.66, №4. – С. 9-11. [Novikov V.E., Maslova N.N. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2003. – V.66, N4. – P. 9-11. (in Russian)]
39. Новиков В.Е., Понамарёва Н.С., Шабанов П.Д. Аминотиоловые антигипоксанта при травматическом отеке мозга. – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. – 176 с. [Novikov V.E., Ponomareva N.S., Shabanov P.D. *Aminotiоловые antigipoksanty pri travmaticheskom oteke mozga*. Aminothiol antihypoxants for traumatic cerebral edema. – Saint-Petersburg: Elbi-SPb, 2004. – 176 p. (in Russian)]
40. Новикова А.В., Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Лекарственные взаимодействия в структуре осложнений фармакотерапии // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – №3. – С. 14-17. [Novikova A.V., Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Smolenskij medicinskij al'manax*. Smolensk medical almanac. – 2018. – N3. – P. 14-17. (in Russian)]
41. Пичугин В., Анцыгина Л., Кордатов П., Максимов А. Preconditionирование миокарда триметазидином при операциях коронарного шунтирования с искусственным кровообращением // Врач. – 2014. – №4. – С. 27-32. [Pichugin V., Ancygina L., Kordatov P., Maksimov A. *Vrach*. Doctor. – 2014. – N4. – P. 27-32. (in Russian)]
42. Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., Зорова Л.Д. и др. Соли лития-простые, но магические // Биохимия. – 2014. – Т.79, №8. – С. 932-943. [Plotnikov E.Yu., Silachev D.N., Zorova L.D. et al. *Bioximiya*. Biochemistry, – 2014. – V.79, N8. – P. 932-943. (in Russian)]
43. Пожилова Е.В., Евсеева О.А., Новиков В.Е., Евсеев А.В. Факторы адаптации к зубным протезам и возможности их фармакологической регуляции // Вестник Смоленской государственной медицинской

- академии. – 2016. – Т.15. – №3. – С. 101–108. [Pozhilova E.V., Evseeva O.A., Novikov V.E., Evseev A.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2016. – V.15, N3. – P. 101-108. (in Russian)]
44. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Роль фактора адаптации к гипоксии в развитии опухолей // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14. – №3. – С. 16-20. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N3. – P. 16-20. (in Russian)]
45. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14. – №4. – С. 35-41. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N4. – P. 35-41. (in Russian)]
46. 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. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N3. – P. 13-19. (in Russian)]
47. 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. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N2. – P. 13-22. (in Russian)]
48. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал и его фармакологические модуляторы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т.14, №1. – С. 29-36. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. – V.14, N1. – P. 29-36. (in Russian)]
49. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестник СГМА. – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Novikova A.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2013. – V.12, N3. – P. 56-66. (in Russian)]
50. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Ураков А.Л. Возможности фармакологической регуляции процессов адаптации к стоматологическим конструкциям // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т.15, №2. – С. 12-22. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Uraikov A.L. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2017. – V.15, N2. – P. 12-22. (in Russian)]
51. Ратан Р.Р., Сиддик А., Аминова Д. и др. Моделирование ишемического прекондиционирования. Ингибирование пролилгидроксилазы и индуцируемый гипоксией фактор-1: новые мишени для терапии инсульта // Stroke. – 2005. – №7. – С. 87-92. [Ratan R.R., Siddik A., Aminova D. *Stroke*. – 2005. – N7. – P. 87-92. (in Russian)]
52. Ратманова А. Преко́ндиционирование миокарда: естественные механизмы кардиопротекции в норме и патологии // Medicine Review. – 2008. – Т.3, №3. – С. 27-37. [Ratmanova A. *Medicine Review*. – 2008. – V.3, N3. – P. 27-37. (in Russian)]
53. Самойлов М.О., Рыбникова Е.А., Чурилова А.В. Сигнальные молекулярные и гормональные механизмы формирования протективных эффектов гипоксического преко́ндиционирования // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. – №3. – С. 3-10. [Samojlov M.O., Rybnikova E.A., Churilova A.V. *Patologicheskaya fiziologiya i ehksperimental'naya terapiya*. Pathological physiology and experimental therapy. – 2013. – N3. – P. 3-10. (in Russian)]
54. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 67. [Turgeneva L.B., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Patogenez*. Pathogenesis. – 2011. – V.9, N3. – P. 67. (in Russian)]
55. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии. – Санкт-Петербург: Издательство Военно-медицинской академии, 2010. – 912 с. [Shabanov P.D., Zarubina I.V., Novikov V.E., Cygan V.N. *Metabolicheskie korrektory` gipoksii*. Metabolic markers of hypoxia. – St. Petersburg: Publishing house of the Military medical Academy, 2010. – 912 p. (in Russian)]
56. Шишнева Е.В., Подоксенов Ю.К., Емельянова Т.В. и др. Оптимизация защиты головного мозга путем применения методики гипоксического преко́ндиционирования и анестезии ксеноном у кардиохирургических пациентов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – №3. – С. 40-44. [Shishneva E.V., Podoksenov Yu.K., Emel'yanova T.V. et al. *Patologiya krovoobrashheniya i kardioxirurgiyain*. Circulatory pathology and cardiac surgery. – 2010. – №3. – P. 40-44. (in Russian)]
57. Шляхто Е.В., Баранцевич Е.Р., Щербак Н.С., Галагудза М.М. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга. Часть 1 // Вестник РАМН. – 2012. – №6. – С. 42-50.

- [Shlyahto E.V., Barancevich E.R., Shcherbak N.S., Galagudza M.M. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. – 2012. – N6. – P. 42-50. (In Russian)]
58. Шляхто Е.В., Баранцевич Е.Р., Щербак Н.С., Галагудза М.М. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга. Часть 2. // Вестник РАМН. – 2012. – №7. – С. 20-29. [Shlyahto E.V., Barancevich E.R., Shcherbak N.S., Galagudza M.M. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. – 2012. – N7. – P. 20-29. (In Russian)]
59. Dave K.R., Lange-Asschenfeldt C., Raval A.P. et al. Ischemic preconditioning ameliorates excitotoxicity by shifting glutamate / gamma-aminobutyric acid release and biosynthesis // *Journal of Neuroscience Research*. – 2005. – V.82, N5. – P. 665-673.
60. Deryagin O.G., Gavrilova S.A., Gainutdinov K.L. et al. Molecular bases of brain preconditioning // *Frontiers in Neuroscience*. – 2017. – N11. – P. 427.
61. Esposito E., Desai R., Ji X., Lo E.H. Pharmacologic pre- and postconditioning for stroke: basic mechanisms and translational opportunity // *Brain Circulation*. – 2015. – V.1, N1. – P. 104-113.
62. Jin Z., Wu J., Yan L.-J. Chemical conditioning as an approach to ischemic stroke tolerance: mitochondria as the target // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2016. – V.17. – P. 351.
63. Ji-Yue Wen, Zhi-Wu Chen. Protective effect of pharmacological preconditioning of total flavones of abelmoschl manihot on cerebral ischemic reperfusion injury in rats // *The American Journal of Chinese Medicine*. – 2007. – V.35, N4. – P. 653-661.
64. Juhaszova M., Zorov D.B., Kim S.H. et al. Glycogen synthase kinase3 mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore // *Journal of Clinical Investigation*. – 2004. – V.113, N11. – P. 1535-1549.
65. Lan Tan, Jin-Tai Yu, Hua-Shi Guan. Resveratrol exerts pharmacological preconditioning by activating PGC-1 $\alpha$  // *Medical Hypotheses*. – 2008. – V.71, N5. – P. 664-667.
66. Li Q.F., Zhu Y.S., Jiang H. Isoflurane preconditioning activates HIF-1 $\alpha$ , iNOS and Erk1/2 and protects against oxygen-glucose deprivation neuronal injury // *Brain Research*. – 2008. – N15. – P. 26-35.
67. Mellidis K., Ordodi V., Galatou E. et al. Activation of prosurvival signaling pathways during the memory phase of volatile anesthetic preconditioning in human myocardium: a pilot study // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2014. – V.388, N1-2. – P. 195-201.
68. Mio Y., Shim Y.H., Richards E. et al. Xenon preconditioning: the role of prosurvival signaling, mitochondrial permeability transition and bioenergetics in rats // *Anesthesia and Analgesia*. – 2009. – V.108, N3. – P. 858-866.
69. Nagle D.G., Zhou Yu-Dong. Natural Product-Derived Small Molecule Activators of Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) // *Current Pharmaceutical Design*– 2006. – V.12, N21. – P. 2673-2688.
70. Najafi M., Javidnia A., Ghorbani-haghjo A. et al. Pharmacological preconditioning with L-carnitine: relevance to myocardial hemodynamic function and glycogen and lactate content // *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2010. – V.23, N3. – P. 250-255.
71. Narayanan S.V., Dave K.R., Saul I., Perez-Pinzon M.A. Resveratrol Preconditioning Protects Against Cerebral Ischemic Injury via Nuclear Erythroid 2-Related Factor 2 // *Stroke*. – 2015. – V.46, N6. – P. 1626-1632.
72. Saman Shafaat Talab, Azadeh Elmi, Hamed Emami, Behtash Ghazi Nezami. Protective effects of acute lithium preconditioning against renal ischemia/reperfusion injury in rat: Role of nitric oxide and cyclooxygenase systems // *European Journal of Pharmacology* – 2012. – V.681. – P. 94-99.
73. Silachev D., Pevzner I., Zorova L., Plotnikov E. New generation of penetrating cations as potential agents to treat ischemic stroke // *FEBS Journal*. – 2012. V.279. – P. 364-369.
74. Wu H., Ye M., Yang J. et al. Nicorandil protects the heart from ischemia/reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum response-induced apoptosis through PI3K/Akt signaling pathway // *Cell Physiology and Biochemistry*. – 2015. – V.35. – P. 2320-2332.
75. Zhu HL, Luo WQ, Wang H. Iptakalim protects against hypoxic brain injury through multiple pathways associated with ATP-sensitive potassium channels // *Neuroscience*. – 2008. – V.157, N4. – P. 884-894.

### Информация об авторах

Новиков Василий Егорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: novikov.farm@yandex.ru

Левченкова Ольга Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: levchenkova-o@yandex.ru

Пожилова Елена Васильевна – ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elena-pozh2008@yandex.ru

УДК 519.253

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.7

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

**СПОСОБ ПРИНЯТИЯ СТАТИСТИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ О СОСТОЯНИЯХ, ВЫЗВАННЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ, НА ОСНОВЕ КРИТЕРИЯ МИНИМАЛЬНОГО СРЕДНЕГО РИСКА**

© Лямец Л.Л., Евсеев А.В., Данилов А.И.

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

**Цель.** Разработка способа принятия статистических решений о состояниях организма и биологических систем, вызванных фармакологическим воздействием, на основе критерия минимального ожидаемого среднего риска. При проведении фармакологических исследований может возникать необходимость определения состояния исследуемого объекта в условиях неопределенности, когда прямые признаки, необходимые для идентификации состояния, неизвестны. Способ предназначается для применения в медико-биологических исследованиях, в практической медицинской деятельности, связанной с дифференциальной диагностикой заболеваний, а также для идентификации состояний, вызванных фармакологическим воздействием.

**Методика.** Разработанный способ состоит из последовательных этапов, выполнение которых направлено на формальное представление информации об исследуемом объекте и последующую обработку этой информации для принятия решения о его состоянии. Для формального описания и представления информации об исследуемом объекте разрабатываются следующие математические конструкции: множество возможных состояний исследуемого объекта; множество допустимых статистических решений; функция потерь; множество реализаций дополнительного эксперимента, необходимого для уточнения знаний об исследуемом объекте; матрица условных вероятностей для возможных реализаций эксперимента, связанных с состояниями исследуемого объекта. Статистическое решение о состоянии исследуемого объекта принимается на основании анализа указанных математических конструкций. Для обработки информации и принятия решения определяются решающие функции и соответствующие им функции риска. Критерием для принимаемого решения является минимальный ожидаемый средний риск. В результате вычислений выбирается такое решение о состоянии исследуемого объекта, которому соответствует решающая функция, обеспечивающая минимальный средний риск.

**Результаты.** В результате проведенного исследования определен алгоритм формального представления и преобразования априорной информации об объекте исследования в информацию, которая позволит принять обоснованное решение о его состоянии. Разработанный алгоритм составляет сущность способа нахождения статистического решения о состоянии исследуемого объекта на основе критерия минимального среднего риска. Идентификация состояния исследуемого объекта рассмотрена для такой ситуации, когда прямые признаки, точно определяющие состояние объекта исследования, по объективным причинам не могут быть измерены и определены, а косвенные признаки, полученные в результате дополнительного эксперимента и уточняющие знания, имеют вероятностный характер.

**Заключение.** Проведенное исследование позволило разработать способ обоснования и принятия статистического решения, направленного на идентификацию состояния объекта исследования в условиях неопределенности, когда априорная информация и информация о косвенных признаках, полученная в результате дополнительного эксперимента, имеет вероятностный характер. В данном случае под объектом понимается живой организм или биологическая система, а его возможные состояния, подлежащие идентификации, могут быть вызваны соответствующими заболеваниями или фармакологическими воздействиями. Разработанный способ, кроме основного предназначения, может также применяться в качестве критерия оценки информативности возможных уточняющих экспериментов. Способ идентификации состояния объектов на основе критерия минимального среднего риска может представлять практический интерес для научных работников, осуществляющих исследования в области фармакологии и доказательной медицины, использующих в своей работе статистические методы анализа экспериментальных данных и принятия статистических решений.

**Ключевые слова:** статистические решения, решающая функция, функция потерь, фармакологическое воздействие, функция риска, средний риск, случайная величина, вероятность события

## METHOD FOR MAKING STATISTICAL DECISIONS ABOUT CONDITIONS CAUSED BY PHARMACOLOGICAL EXPOSURE BASED ON THE MINIMUM AVERAGE RISK CRITERION

Lyamets L.L., Evseev A.V., Danilov A.I.

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

### *Abstract*

**Objective.** To develop a method for making statistical decisions about the state of the body and biological systems caused by pharmacological effects, based on the criterion of the minimum expected average risk. When conducting pharmacological studies, it may be necessary to determine the state of the studied object under conditions of uncertainty, when the direct signs necessary to identify the state are unknown. The method is intended for use in biomedical research, in practical medical activities related to the differential diagnosis of diseases, as well as for the identification of conditions caused by pharmacological effects.

**Method.** The developed method consists of successive steps, the implementation of which is aimed at the formal presentation of information about the investigated object and the subsequent processing of this information to make a decision about its condition. For the formal description and presentation of information about the studied object, the following mathematical constructions are developed: the set of possible states of the studied object; many valid statistical decisions; loss function; many implementations of an additional experiment necessary to clarify knowledge about the object under study; matrix of conditional probabilities for possible experimental implementations related to the states of the object under study. A statistical decision on the state of the investigated object is made on the basis of the analysis of these mathematical structures. For information processing and decision making, the decisive functions and the corresponding risk functions are determined. The criterion for the decision is the minimum expected average risk. As a result of the calculations, a decision is made about the state of the object under study, which corresponds to the decisive function that provides the minimum average risk.

**Results.** As a result of the study, an algorithm for the formal presentation and conversion of a priori information about the object of the study into information that will make it possible to make an informed decision about its condition is determined. The developed algorithm is the essence of the method of finding a statistical decision on the state of the investigated object based on the criterion of minimum average risk. The identification of the state of the object under study is considered for such a situation when direct signs that accurately determine the state of the object of the study cannot be measured and determined for objective reasons, and indirect signs obtained as a result of an additional experiment and clarifying knowledge are probabilistic.

**Conclusion.** The study made it possible to develop a method for substantiating and making a statistical decision aimed at identifying the state of the object of the study in conditions of uncertainty, when a priori information and information on indirect signs obtained as a result of an additional experiment is probabilistic. In this case, the object is understood as a living organism or biological system, and its possible states to be identified can be caused by the corresponding diseases or pharmacological effects. The developed method, in addition to its main purpose, can also be used as a criterion for evaluating the information content of possible refinement experiments. The method for identifying the state of objects on the basis of the criterion of minimum average risk may be of practical interest for scientists carrying out research in the field of pharmacology and evidence-based medicine, using statistical methods for analyzing experimental data and making statistical decisions in their work.

**Keywords:** statistical solutions, decision function, loss function, pharmacological impact, risk function, average risk, random variable, event probability

### **Введение**

Определение состояния объекта исследования (организма или биологической системы) при фармакологическом воздействии осуществляется при помощи признаков, измеренных в соответствующих шкалах [1-3]. Аналогично состояние организма при заболевании также определяется посредством патогномоничных признаков (симптомов). Признаки, которые позволяют точно определить состояние организма, будем называть прямыми признаками. При наличии прямых (патогномоничных) признаков принятие решения о состоянии объекта исследования является формальной, нормативно закрепленной процедурой и не представляет

каких-либо практических проблем для лица, принимающего решение [6]. Поскольку прямые признаки являются отражением протекающих в организме процессов, то их проявление всегда происходит по истечении некоторого времени, связанного с переходными процессами [10, 11]. По этой причине практический и научный интерес представляет формальное обоснование принятия решения о состоянии организма или биологической системы на момент времени, когда прямые признаки ещё не проявились или по различным объективным причинам не могут быть измерены и определены. При этом объективная реальность такова, что имеется возможность измерять или оценивать признаки, которые в отличие от прямых признаков являются косвенными (непрямыми) [7].

Следует отметить следующую особенность эксперимента с фармакологическим воздействием, которая состоит в том, что косвенные признаки проявляются у объекта исследования раньше прямых признаков, но они имеют вероятностный характер для определяемых состояний. Поэтому косвенные признаки можно рассматривать как случайные величины. Условия, при которых решение о состоянии объекта исследования принимается на основании косвенных признаков при отсутствии прямых признаков, будем называть условиями неопределенности. При принятии решения в условиях неопределенности возможно возникновение ошибок, которые имеют различные по тяжести последствия и соответствующие риски. Для принятия решения о состоянии объекта исследования в условиях неопределенности может быть разработана формальная процедура, которая на основе имеющейся априорной информации позволит определить решающую функцию для минимизации риска принимаемых решений [4, 8].

Формальной основой для построения процедуры принятия решения в условиях неопределенности может служить теория статистических решений, являющаяся одним из направлений теории игр. Предметом исследования теории игр являются методы принятия решений в конфликтных ситуациях, в которых сталкиваются интересы нескольких лиц, преследующих противоположные цели. Специфическим видом конфликтных ситуаций являются статистические игры. Такие игры связаны с практическими ситуациями, когда основным игроком является человек (лицо, принимающее решение), а другой игрок является нейтральным, поскольку не стремится извлечь для себя выгоды и обратить в свою пользу ошибки, совершаемые противником. Подобным игроком может выступать физическая природа, под которой понимается вся совокупность внешних обстоятельств, в условиях которых основному игроку приходится принимать решение. Физическая природа в теории статистических игр не рассматривается как разумный противник, который стремится воспользоваться для достижения своих целей ошибками, совершаемыми человеком, т.е. она не имеет по отношению к нему злого умысла. Она просто развивается и действует в соответствии со своими законами, которые человек может познать и обратить в свою пользу. Если бы лицо, принимающее решение, обладало полными знаниями, оно могло бы использовать их с максимальной для себя выгодой. Однако в большинстве практических случаев законы природы известны недостаточно полно, что и порождает условия неопределенности. В условиях неопределенности нельзя избежать ошибочных решений. Рациональным выходом из этой ситуации является выработка лицом, принимающим решение, такой стратегии, которая, хотя и не исключает возможности принятия ошибочных решений, но позволяет минимизировать связанные с ними нежелательные последствия и риски [5, 9].

Целью исследования являлась разработка способа принятия статистических решений о состояниях организма и биологических систем, вызванных фармакологическим воздействием, на основе критерия минимального ожидаемого среднего риска.

## Методика

В результате фармакологического воздействия объект исследования (организм или биологическая система) может оказаться в одном из возможных состояний. Эти состояния точно определяются прямыми признаками. Особенностью данной методики является то, что принятие решения о состоянии исследуемого объекта производится в условиях, когда прямые признаки по объективным причинам определить не представляется возможным. На момент принятия решения можно лишь получить информацию только о косвенных признаках, которые проявляются раньше прямых признаков, но имеют вероятностный характер.

Возможность определения состояния объекта исследования по косвенным признакам соответствует принципу опережающего материального отображения, который лежит в основе прогнозирования и раннего распознавания. Эти признаки являются индикаторами, которые несут превентивную информацию о наиболее вероятном состоянии объекта исследования, в котором он

может оказаться после окончания переходных процессов, вызванных фармакологическим воздействием.

Для измерения косвенных признаков проводится дополнительный эксперимент. Группировка и комбинация косвенных признаков позволяют определить их сочетанные проявления – исходы (реализации) дополнительного эксперимента. Другими словами, исходы дополнительного эксперимента – это события, для определения которых используются сочетания косвенных признаков. Поскольку косвенные признаки имеют вероятностную природу, то и исходы дополнительного эксперимента также являются случайными событиями и характеризуются условными вероятностями, зависящими от возможных состояний исследуемого объекта. Для принятия решения о состоянии объекта на основании данных, полученных в результате дополнительного эксперимента, требуется формальное представление и обработка априорной информации. Формализация априорной информации позволяет получить математические конструкции, необходимые для проведения анализа и принятия решения [4].

Основными математическими конструкциями, используемыми в данной методике, являются: множество возможных состояний исследуемого объекта; множество допустимых статистических решений и связанные с этими решениями функции потерь; множество реализаций дополнительного эксперимента, необходимого для уточнения знаний об исследуемом объекте; матрица условных вероятностей для возможных реализаций эксперимента, ассоциируемая с множеством возможных состояний исследуемого объекта. На основании анализа указанных математических конструкций определяются решающие функции и соответствующие им функции риска. Критерием для принимаемого решения является ожидаемый минимальный средний риск. В результате вычислений выбирается такое решение о состоянии исследуемого объекта, которому соответствует решающая функция, обеспечивающая минимальный средний риск. По своей сути методика, положенная в основу принятия статистического решения, является дедуктивным выводом в отношении конкретного объекта исследования, основанном на анализе формализованной априорной информации, имеющей индуктивный характер.

## Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования разработан порядок действий, выражающий сущность способа принятия статистического решения. Действия, необходимые для идентификации состояния исследуемого объекта, вызванного фармакологическим воздействием, удобно представить последовательными этапами. Проведем подробное обсуждение действий, выполняемых на каждом этапе.

На первом этапе производится формальное описание множества всех возможных состояний объекта исследования, в которых он может оказаться в результате фармакологического воздействия. Это множество можно записать в виде  $A = \{A_1, A_2, \dots, A_m\}$ , где  $A_i$ ,  $1 \leq i \leq m$  – детерминированное состояние объекта исследования. Практический интерес представляют ситуации, в которых число состояний  $m$  является конечным и не менее двух. Обычно в большинстве проводимых исследований  $m \leq 5$ . Каждое состояние  $A_i$  однозначно определяется множеством прямых признаков  $V_i$ ,  $1 \leq i \leq m$ , т.е. можно сказать, что состояние  $A_i$  зависит от множества  $V_i$ . Для описания этого факта можно использовать следующую формальную запись  $A_i = A_i(V_i)$ . Особенность проблемной ситуации, на решение которой направлено данное исследование, состоит в том, что на момент принятия решения о состоянии объекта исследования, прямые признаки, составляющие множества  $V_i$ , неизвестны. Они, например, еще не проявились или по различным объективным причинам не могут быть измерены и определены. Следовательно, появление некоторого состояния природы  $A_i$  при экспериментальном фармакологическом воздействии можно рассматривать как случайное событие, имеющее вероятность  $P(A_i)$ . Эта вероятность может быть оценена в результате специально спланированных статистических исследований или определена при помощи метода экспертных оценок. В результате на первом этапе должны быть формально определены следующие конструкции: множество состояний  $A = \{A_1, A_2, \dots, A_m\}$ , в одном из которых может оказаться объект исследования в результате фармакологического воздействия; множества прямых признаков  $V_i$ ,  $1 \leq i \leq m$ , определяющих эти



состояния  $A_i = A_i(V_i)$ ; вероятности  $P(A_1), P(A_2), \dots, P(A_m)$ , соответствующие возможным состояниям объекта исследования. Множество возможных состояний  $A = \{A_1, A_2, \dots, A_m\}$  целесообразно формировать таким образом, чтобы случайные события  $A_1, A_2, \dots, A_m$  образовывали полную группу событий, для которой выполняется условие  $P(A_1) + P(A_2) + \dots + P(A_m) = 1$ . На этом первый этап можно считать законченным.

На втором этапе определяется множество возможных решений и функции потерь. В общем случае число возможных решений  $n$  является конечным и не менее двух. В данной практической задаче можно рассмотреть частный случай, когда число возможных решений  $n$  можно принять равным числу состояний природы  $m$ , т.е.  $n = m$ . При этом каждому состоянию  $A_i$  будет соответствовать решение  $E_i$ , поддерживающее идентификацию этого состояния. Формальная запись множества возможных решений имеет вид  $E = \{E_1, E_2, \dots, E_m\}$ . Каждое принятое решение имеет последствия, которые должны быть количественно оценены. Можно предположить, что решению  $E_j, 1 \leq j \leq n$  при состоянии  $A_i, 1 \leq i \leq m$  соответствуют потери  $L(A_i, E_j)$ . Функция  $L(A_i, E_j)$ , называемая функцией потерь, должна быть заранее определена для всех возможных комбинаций  $A_i$  и  $E_j$ . Обычно эту функцию удобно задавать в табличном виде (табл. 1).

Таблица 1. Пример табличного представления функции потерь  $L(A_i, E_j)$

Состояния $A_i$	Вероятности $P(A_i)$	Решения $E_j$			
		$E_1$	$E_2$	...	$E_n$
$A_1$	$P(A_1)$	$L(A_1, E_1)$	$L(A_1, E_2)$	...	$L(A_1, E_n)$
$A_2$	$P(A_2)$	$L(A_2, E_1)$	$L(A_2, E_2)$	...	$L(A_2, E_n)$
...	...	...	...	...	...
$A_m$	$P(A_m)$	$L(A_m, E_1)$	$L(A_m, E_2)$	...	$L(A_m, E_n)$

Количественное выражение функции потерь в случае, когда речь идет о последствиях решений, не поддающихся физическим измерениям, может представлять нетривиальную задачу. Для ее решения, например, можно использовать субъективные измерения на основе метода парных сравнений [4]. Этот метод позволяет проранжировать все возможные исходы от принимаемых решений по степени тяжести последствий на основании обобщения экспертных оценок. В результате можно поручить измерения значений функции потерь в шкале порядка. Очевидно, что правильное решение не влечет за собой потерь, и, следовательно, в этом случае значение функции потерь равно нулю. Относительно этого значения ранжируются остальные значения этой функции. В дальнейшем значения функции потерь используются как весовые коэффициенты при вычислении средних потерь и функции риска.

На третьем этапе заданные значения функции потерь  $L(A_i, E_j)$  и известные априорные вероятности состояний природы  $P(A_1), P(A_2), \dots, P(A_m)$  позволяют вычислить средние потери  $F(A, E_j)$  от принимаемого решения  $E_j$ . Формула для вычисления имеет вид:

$$F(A, E_j) = \sum_{i=1}^m P(A_i) L(A_i, E_j).$$

Средние потери вычисляются для каждого решения  $E_j$ . Наилучшим является решение  $E_j$ , обеспечивающее минимальные средние потери  $F(A, E_j)$ . Таким образом, при завершении третьего этапа на основании заданных значений функции потерь  $L(A_i, E_j)$  и вероятностей  $P(A_1), P(A_2), \dots, P(A_m)$ , которые соответствуют возможным состояниям объекта исследования, решается предварительная задача по определению наилучшего решения  $E_j$ , основанная на минимальном значении средних потерь от принимаемого решения. В данном случае лицо, принимающее решение, не совершает действий по уточнению своих знаний о действительном состоянии объекта исследования путем проведения дополнительного эксперимента.

На четвертом этапе проводится дополнительный эксперимент с целью получения информации и

уточнения знаний о состоянии объекта исследования. Под дополнительным экспериментом понимаются продуманные, обоснованные и спланированные действия, для которых должны быть заранее определены возможные исходы (реализации). Исходы эксперимента определяются на основании множества косвенных признаков. Формально результаты эксперимента описываются множеством  $Z = \{Z_1, Z_2, \dots, Z_k\}$ , где  $Z_u$ ,  $1 \leq u \leq k$  – определенная реализация дополнительного эксперимента. Число возможных исходов эксперимента  $k$  является конечным и не менее двух. Очевидно, что реализации дополнительного эксперимента являются случайными событиями и их вероятность зависит от состояния, в котором находится объект исследования. Эта зависимость может быть представлена условными вероятностями  $P(Z_u/A_i)$ ,  $1 \leq u \leq k$ ,  $1 \leq i \leq m$ , которые также определяются на основании статистического анализа результатов проведенного дополнительного эксперимента. Возможные состояния объекта исследования  $A_i$ ,  $1 \leq i \leq m$ , реализации дополнительного эксперимента  $Z_u$ ,  $1 \leq u \leq k$  и условные вероятности  $P(Z_u/A_i)$  удобно представить в табличном виде (табл. 2).

Таблица 2. Пример табличного представления условных вероятностей  $P(Z_u/A_i)$ 

Состояния $A_i$	Реализации эксперимента $Z_u$			
	$Z_1$	$Z_2$	...	$Z_u$
$A_1$	$P(Z_1/A_1)$	$P(Z_2/A_1)$	...	$P(Z_u/A_1)$
$A_2$	$P(Z_1/A_2)$	$P(Z_2/A_2)$	...	$P(Z_u/A_2)$
...	...	...	...	...
$A_m$	$P(Z_1/A_m)$	$P(Z_2/A_m)$	...	$P(Z_u/A_m)$

Вычисление и табличное представление условных вероятностей для реализаций дополнительного эксперимента завершают четвертый этап.

При принятии решения на основе результатов дополнительного эксперимента используются следующие математические конструкции: множество возможных состояний объекта исследования  $A = \{A_1, A_2, \dots, A_m\}$  и соответствующие им вероятности  $P(A_1), P(A_2), \dots, P(A_m)$ ; множество возможных решений  $E = \{E_1, E_2, \dots, E_m\}$  и соответствующие этим решениям функции потерь  $L(A_i, E_j)$ ,  $1 \leq i \leq m$ ,  $1 \leq j \leq m$ ; множество исходов дополнительного эксперимента  $Z = \{Z_1, Z_2, \dots, Z_k\}$ ; условные вероятности исходов дополнительного эксперимента  $P(Z_u/A_i)$ ,  $1 \leq u \leq k$ ,  $1 \leq i \leq m$ . Для того, чтобы формализовать эту задачу, необходимо определить решающее правило, определяющее, какое решение  $E_j$  следует принять при каждом из возможных исходов  $Z_u$  дополнительного эксперимента. Правило, определяющее решение  $E_j$  при исходе эксперимента  $Z_u$ , называется решающей функцией. На пятом этапе определяются все возможные решающие функции. Количество всех возможных решающих функций можно рассматривать как количество размещений с повторениями из  $n$  классов по  $k$  элементов. Следовательно, общее число решающих функций  $v$  можно вычислить по формуле  $v = n^k$ . Формальное описание множества решающих функций имеет вид  $D = \{D_1, D_2, \dots, D_v\}$ . Каждая решающая функция  $D_x$ ,  $1 \leq x \leq v$  из множества  $D$  представляет собой отображение множества исходов дополнительного эксперимента  $Z = \{Z_1, Z_2, \dots, Z_k\}$  на множество решений  $E = \{E_1, E_2, \dots, E_m\}$ , т.е.  $D: Z \rightarrow E$ . Понятие решающей функции следует пояснить на примере. Предположим, что множество решений состоит из двух элементов  $E_1$  и  $E_2$ . Множество исходов эксперимента включает в себя три элемента  $Z_1, Z_2, Z_3$ . В данном примере  $n = 2$  и  $k = 3$ , следовательно, количество возможных решающих функций равно  $v = 2^3 = 8$ . Любая решающая функция  $D_x$  из множества  $D$  может быть задана в виде множества упорядоченных пар индексов  $(u, j)$ , где  $u$  – индекс, определяющий номер исхода дополнительного эксперимента  $Z_u$ ;  $j$  – индекс, определяющий номер возможного решения  $E_j$ . Например, одна из возможных решающих функций  $D_x$  может определять следующее правило: при исходе дополнительного эксперимента  $Z_1$  принимается решение  $E_1$ ; при

исходе  $Z_2$  принимается решение  $E_1$ ; при исходе  $Z_3$  принимается решение  $E_2$ . Математическая запись этой решающей функции имеет вид  $D_x = \{(1, 1), (2, 1), (3, 2)\}$ . Для рассматриваемого примера можно записать еще семь решающих функций. Формальным описанием всех возможных решающих функций завершается пятый этап.

На шестом этапе из множества всех возможных решающих функций необходимо выбрать такую функцию, которая позволит принять наиболее адекватное решение. Если, например, выбрана некоторая решающая функция  $D_x$ , то тем самым для каждого исхода дополнительного эксперимента  $Z_u$ ,  $1 \leq u \leq k$  определено решение  $E_j$ ,  $1 \leq j \leq m$ , которому при состоянии объекта исследования  $A_i$  будет соответствовать функция потерь  $L(A_i, E_j)$ . Исход дополнительного эксперимента является случайной величиной с условной вероятностью  $P(Z_u/A_i)$ , следовательно, с этой же вероятностью будут иметь место и потери  $L(A_i, E_j)$ . Для выбора оптимальной решающей функции следует учитывать все возможные исходы дополнительного эксперимента. Поэтому необходимо найти потери для каждой решающей функции, которые в данном случае называются функцией риска. Эта функция обозначается  $R(D_x, A_i)$  и вычисляется по следующей формуле:

$R(D_x, A_i) = \sum_{u=1}^k P(Z_u/A_i)L(A_i/E_j)$ . Применение приведенной формулы требует пояснения. Для использования формулы необходимо зафиксировать индекс  $i$ , определяющий состояние объекта исследования  $A_i$ . При изменении значений индекса исхода эксперимента  $u$  от 1 до  $k$  индекс возможного решения  $j$  изменяется в соответствии с правилом, определенным решающей функцией  $D_x$ . Например, если  $i=1$ , а решающая функция имеет вид  $D_1 = \{(1, 1), (2, 1), (3, 2)\}$ , то формула для вычисления функции риска  $R(D_1, A_1)$  для решающей функции  $D_1$  при состоянии объекта  $A_1$  в развернутом виде будет иметь следующий вид:

$$R(D_1, A_1) = P(Z_1/A_1)L(A_1, E_1) + P(Z_2/A_1)L(A_1, E_1) + P(Z_3/A_1)L(A_1, E_2)$$

Функция риска  $R(D_x, A_i)$  учитывает потери, которые дает решающая функция  $D_x$  только при одном состоянии объекта исследования  $A_i$ . Для определения наилучшей решающей функции используется ожидаемый средний риск, под которым понимается средний риск с учетом всех возможных состояний объекта исследования  $A_1, A_2, \dots, A_m$  и вероятностей их появления  $P(A_1), P(A_2), \dots, P(A_m)$ . Ожидаемый средний риск обозначается  $\bar{R}(D_x, A)$  и вычисляется по следующей формуле:  $\bar{R}(D_x, A) = \sum_{i=1}^m P(A_i)R(D_x/A_i)$ . Ожидаемый средний риск вычисляется для всех возможных решающих функций. В результате анализа полученных значений выбирается такая оптимальная решающая функция  $D_{opt}$ , которая обеспечивает минимальный ожидаемый средний риск, т.е.  $D_{opt} : \bar{R}(D_x, A) \rightarrow \min$ .

Это правило называется критерием минимального среднего риска, который позволяет вычислить решающую функцию, оптимальную для данного критерия. На этом алгоритм, реализующий способ принятия решения о состоянии объекта исследования на основании критерия минимального среднего риска, можно считать законченным.

После того, как станут доступными для измерения прямые признаки, можно точно идентифицировать состояние объекта исследования. Это позволит сопоставить результат идентификации, сделанный по косвенным признакам с использованием критерия минимального среднего риска, с идентификацией, сделанной по прямым признакам. На этом основании можно судить о качестве дополнительного эксперимента и информативности косвенных признаков, определяющих его исход. Следовательно, разработанный алгоритм также может служить основанием для оценки информативности дополнительного эксперимента и его исходов [2, 8].

### Пример практического применения критерия минимального среднего риска

Рассмотрим эксперимент, в котором на объект исследования оказывается детерминированное фармакологическое воздействие. В результате объект может оказаться в одном из трех возможных

состояний. На первом этапе для множества возможных состояний  $A = \{A_1, A_2, A_3\}$  определяются вероятности  $P(A_1), P(A_2), P(A_3)$ . Эти вероятности могут быть определены на основании теоретических положений или в результате специально спланированных статистических исследований. Для примера примем, что вероятности состояний объекта исследования после фармакологического воздействия равны  $P(A_1) = 0,3$ ;  $P(A_2) = 0,4$ ;  $P(A_3) = 0,3$ . Очевидно, что события  $A_1, A_2, A_3$  образуют полную группу событий, поскольку выполняется условие  $P(A_1) + P(A_2) + P(A_3) = 0,3 + 0,4 + 0,3 = 1$ .

На втором этапе необходимо определить множество возможных решений и функции потерь. Возможные решения составляют множество  $E = \{E_1, E_2, E_3\}$ , в котором: решение  $E_1$  принимается в пользу состояния  $A_1$ ; решение  $E_2$  принимается в пользу состояния  $A_2$ ; решение  $E_3$  принимается в пользу состояния  $A_3$ . Для рассматриваемого примера предположим, что отношения между функциями потерь  $L(A_i, E_j)$  определены в результате субъективных измерений на основе метода парных сравнений для всех возможных комбинаций  $A_i$  и  $E_j$  [1]. Если состояния  $A_1, A_2, A_3$  расположены в порядке возрастания исследуемого свойства, то можно воспользоваться простым правилом. Для правильного решения функция потерь минимальна и равна нулю, т.е.  $L(A_1, E_1) = L(A_2, E_2) = L(A_3, E_3) = 0$ . При ошибке на две градации функция потерь больше, чем при ошибке на одну градацию, т.е., например,  $L(A_1, E_3) > L(A_1, E_2) > L(A_1, E_1) = 0$ . На основании этого правила ранжированный ряд для функций потерь имеет следующий вид:

$$L(A_1, E_3) = L(A_3, E_1) > L(A_1, E_2) = L(A_2, E_1) = L(A_3, E_2) = L(A_2, E_3) > L(A_1, E_1) = L(A_2, E_2) = L(A_3, E_3)$$

Ранжированным функциям потерь  $L(A_i, E_j)$  без нарушения записанных выше отношений между ними можно поставить в соответствие следующие числовые значения:  $L(A_1, E_3) = L(A_3, E_1) = 2$ ;  $L(A_1, E_2) = L(A_2, E_1) = L(A_3, E_2) = L(A_2, E_3) = 1$ ;  $L(A_1, E_1) = L(A_2, E_2) = L(A_3, E_3) = 0$ . Значения функции потерь для рассматриваемого примера представлены в табл. 3.

Таблица 3. Пример табличного представления функции потерь  $L(A_i, E_j)$

Состояния $A_i$	Вероятности $P(A_i)$	Решения $E_j$		
		$E_1$	$E_2$	$E_3$
$A_1$	$P(A_1) = 0,3$	$L(A_1, E_1) = 0$	$L(A_1, E_2) = 1$	$L(A_1, E_3) = 2$
$A_2$	$P(A_2) = 0,4$	$L(A_2, E_1) = 1$	$L(A_2, E_2) = 0$	$L(A_2, E_3) = 1$
$A_3$	$P(A_3) = 0,3$	$L(A_3, E_1) = 2$	$L(A_3, E_2) = 1$	$L(A_3, E_3) = 0$

На третьем этапе проведем вычисление средних потерь  $F(A, E_j)$ ,  $1 \leq j \leq m$  для каждого из решений  $E_1, E_2, E_3$ . Расчёт производится по формуле  $F(A, E_j) = \sum_{i=1}^3 P(A_i) L(A_i, E_j)$ ,  $1 \leq j \leq m$ . В этой формуле значения функции потерь  $L(A_i, E_j)$ , приведенные в таблице 3, используются в качестве весовых коэффициентов. Произведем вычисления. Запишем формулы для средних потерь в развернутом виде.

$$F(A, E_1) = P(A_1) L(A_1, E_1) + P(A_2) L(A_2, E_1) + P(A_3) L(A_3, E_1) = 0,3 \cdot 0 + 0,4 \cdot 1 + 0,3 \cdot 2 = 1.$$

$$F(A, E_2) = P(A_1) L(A_1, E_2) + P(A_2) L(A_2, E_2) + P(A_3) L(A_3, E_2) = 0,3 \cdot 1 + 0,4 \cdot 0 + 0,3 \cdot 1 = 0,6.$$

$$F(A, E_3) = P(A_1) L(A_1, E_3) + P(A_2) L(A_2, E_3) + P(A_3) L(A_3, E_3) = 0,3 \cdot 2 + 0,4 \cdot 1 + 0,3 \cdot 0 = 1.$$

На третьем этапе решается предварительная задача по определению наилучшего решения, основанная на минимальном значении средних потерь от принимаемого решения. В результате вычислений установлено, наименьшие средние потери  $F(A, E_2) = 0,6$  соответствуют решению  $E_2$  в пользу состояния  $A_2$ . В данном случае не совершаются действия по уточнению своих знаний о действительном состоянии объекта исследования путем проведения дополнительного эксперимента. На этом третий этап можно считать выполненным.

На четвертом этапе проводится дополнительный эксперимент. Его целью является уточнение знаний об объекте исследования. В результате дополнительного эксперимента измеряются косвенные признаки, из которых в результате их группировки и сочетания формируются и определяются события, называемые в дальнейшем исходами (реализациями). В рассматриваемом примере будем полагать, что дополнительный эксперимент имеет три исхода  $Z = \{Z_1, Z_2, Z_3\}$ . Каждый исход характеризуется условной вероятностью  $P(Z_u/A_i)$ ,  $1 \leq u \leq 3$ ,  $1 \leq i \leq 3$ , которая зависит от состояния, в котором находится объект исследования. Условные вероятности удобно представить в виде таблицы. Значения условных вероятностей для рассматриваемого примера приведены в табл. 4.

Таблица 4. Значения условных вероятностей  $P(Z_u/A_i)$ ,  $1 \leq u \leq 3$ ,  $1 \leq i \leq 3$  для рассматриваемого примера

Состояния $A_i$	Исходы дополнительного эксперимента $Z_u$		
	$Z_1$	$Z_2$	$Z_3$
$A_1$	$P(Z_1/A_1) = 0,6$	$P(Z_2/A_1) = 0,3$	$P(Z_3/A_1) = 0,1$
$A_2$	$P(Z_1/A_2) = 0,1$	$P(Z_2/A_2) = 0,6$	$P(Z_3/A_2) = 0,3$
$A_3$	$P(Z_1/A_3) = 0,1$	$P(Z_2/A_3) = 0,2$	$P(Z_3/A_3) = 0,7$

Следует отметить, что условные вероятности исходов определяются либо на основании теоретических положений, либо на основании специально спланированных статистических исследований. На этом четвертый этап исследования можно считать законченным.

На пятом этапе необходимо определить и формально записать все возможные решающие функции. Поскольку число возможных решений состоит из элементов  $E_1, E_2, E_3$ , т.е.  $n=3$ , а множество исходов эксперимента включает в себя три элемента  $Z_1, Z_2, Z_3$ , т.е.  $k=3$ , то количество возможных решающих функций равно  $v=3^3=27$ . Формальное представление всех 27 решающих функций имеет вид:

$$\begin{aligned}
 D_1 &= \{(1, 1), (2, 1), (3, 1)\}; D_2 = \{(1, 1), (2, 1), (3, 2)\}; D_3 = \{(1, 1), (2, 1), (3, 3)\}; D_4 = \{(1, 1), (2, 2), (3, 1)\}; \\
 D_5 &= \{(1, 1), (2, 2), (3, 2)\}; D_6 = \{(1, 1), (2, 2), (3, 3)\}; D_7 = \{(1, 1), (2, 3), (3, 1)\}; D_8 = \{(1, 1), (2, 3), (3, 2)\}; \\
 D_9 &= \{(1, 1), (2, 3), (3, 3)\}; D_{10} = \{(1, 2), (2, 1), (3, 1)\}; D_{11} = \{(1, 2), (2, 1), (3, 2)\}; D_{12} = \{(1, 2), (2, 1), (3, 3)\}; \\
 D_{13} &= \{(1, 2), (2, 2), (3, 1)\}; D_{14} = \{(1, 2), (2, 2), (3, 2)\}; D_{15} = \{(1, 2), (2, 2), (3, 3)\}; D_{16} = \{(1, 2), (2, 3), (3, 1)\}; \\
 D_{17} &= \{(1, 2), (2, 3), (3, 2)\}; D_{18} = \{(1, 2), (2, 3), (3, 3)\}; D_{19} = \{(1, 3), (2, 1), (3, 1)\}; D_{20} = \{(1, 3), (2, 1), (3, 2)\}; \\
 D_{21} &= \{(1, 3), (2, 1), (3, 3)\}; D_{22} = \{(1, 3), (2, 2), (3, 1)\}; D_{23} = \{(1, 3), (2, 2), (3, 2)\}; D_{24} = \{(1, 3), (2, 2), (3, 3)\}; \\
 D_{25} &= \{(1, 3), (2, 3), (3, 1)\}; D_{26} = \{(1, 3), (2, 3), (3, 2)\}; D_{27} = \{(1, 3), (2, 3), (3, 3)\}.
 \end{aligned}$$

На этом пятый этап вычислений можно считать завершенным.

На шестом заключительном этапе необходимо вычислить функции риска  $R(D_x, A_i)$  для каждой решающей функции. Вычисления производятся по следующей формуле:

$$R(D_x, A_i) = \sum_{u=1}^3 P(Z_u/A_i)L(A_i/E_j).$$

Для проведения вычислений необходимо: выбрать одну из решающих функций; зафиксировать индекс  $i$ , определяющий состояние объекта исследования  $A_i$ ; значения индекса  $u$ , определяющего исход дополнительного эксперимента  $Z_u$ , изменять в пределах от 1 до 3, а значения индекса  $j$ , определяющего решение  $E_j$  и соответствующее значение функции потерь  $L(A_i/E_j)$ , выбирается в соответствии с решающей функцией  $D_x$ .

Выполним необходимые вычисления. Для решающей функции  $D_1 = \{(1, 1), (2, 1), (3, 1)\}$  и состояния  $A_1$  вычисления функции риска  $R(D_1, A_1)$ , записанные подробно, имеют вид:

$$R(D_1, A_1) = P(Z_1/A_1)L(A_1, E_1) + P(Z_2/A_1)L(A_1, E_1) + P(Z_3/A_1)L(A_1, E_1) = 0,6 \cdot 0 + 0,3 \cdot 0 + 0,1 \cdot 0 = 0.$$

Для состояния  $A_2$ :

$$R(D_1, A_2) = P(Z_1/A_2)L(A_2, E_1) + P(Z_2/A_2)L(A_2, E_1) + P(Z_3/A_2)L(A_2, E_1) = 0,1 \cdot 1 + 0,6 \cdot 1 + 0,3 \cdot 1 = 1.$$

Для состояния  $A_3$ :

$$R(D_1, A_3) = P(Z_1/A_3)L(A_3, E_1) + P(Z_2/A_3)L(A_3, E_2) + P(Z_3/A_3)L(A_3, E_3) = 0,1 \cdot 2 + 0,2 \cdot 2 + 0,7 \cdot 2 = 2.$$

Поскольку число решающих функций 27, а число возможных состояний равно 3, то общее число функций риска, вычисляемых для всех состояний  $A_1, A_2, A_3$ , равно  $27 \cdot 3 = 81$ .

Для нахождения наилучшей решающей функции вычислим ожидаемый средний риск по формуле:

$\bar{R}(D_x, A) = \sum_{i=1}^3 P(A_i)R(D_x/A_i)$ . Так, например, для решающей функции  $D_1 = \{(1, 1), (2, 1), (3, 1)\}$  при известных априорных вероятностях  $P(A_1) = 0,3$ ;  $P(A_2) = 0,4$ ;  $P(A_3) = 0,3$  подробно записанные вычисления ожидаемого среднего риска имеют вид:

$$\bar{R}(D_1, A) = \sum_{i=1}^3 P(A_i)R(D_1/A_i) = P(A_1)R(D_1/A_1) + P(A_2)R(D_1/A_2) + P(A_3)R(D_1/A_3) = 0,3 \cdot 0 + 0,4 \cdot 1 + 0,3 \cdot 2 = 1$$

Аналогичным образом просчитываются значения ожидаемого среднего риска для 26 оставшихся решающих функций. Очевидно, что для автоматизации расчетов удобно использовать вычислительные возможности современных информационных технологий, например, табличного процессора Excel.

Для рассматриваемого примера наилучшей будет решающая функция  $D_6 = \{(1, 1), (2, 2), (3, 3)\}$ . Для нее функции риска  $R(D_x, A_i)$  принимают следующие значения:

$$R(D_6, A_1) = P(Z_1/A_1)L(A_1, E_1) + P(Z_2/A_1)L(A_1, E_2) + P(Z_3/A_1)L(A_1, E_3) = 0,6 \cdot 0 + 0,3 \cdot 1 + 0,1 \cdot 2 = 0,5.$$

$$R(D_6, A_2) = P(Z_1/A_2)L(A_2, E_1) + P(Z_2/A_2)L(A_2, E_2) + P(Z_3/A_2)L(A_2, E_3) = 0,1 \cdot 1 + 0,6 \cdot 0 + 0,3 \cdot 1 = 0,4.$$

$$R(D_6, A_3) = P(Z_1/A_3)L(A_3, E_1) + P(Z_2/A_3)L(A_3, E_2) + P(Z_3/A_3)L(A_3, E_3) = 0,1 \cdot 2 + 0,2 \cdot 1 + 0,7 \cdot 0 = 0,4.$$

Средний ожидаемый риск  $\bar{R}(D_6, A)$  для решающей функции  $D_6 = \{(1, 1), (2, 2), (3, 3)\}$  имеет вид:

$$\bar{R}(D_6, A) = P(A_1)R(D_6/A_1) + P(A_2)R(D_6/A_2) + P(A_3)R(D_6/A_3) = 0,3 \cdot 0,5 + 0,4 \cdot 0,4 + 0,3 \cdot 0,4 = 0,43.$$

Решающая функция  $D_6 = \{(1, 1), (2, 2), (3, 3)\}$  имеет наименьший ожидаемый средний риск и по этому критерию является наилучшей из 27 возможных решающих функций. В соответствии с этой решающей функцией формулируется следующее решающее правило, по которому на основании результатов дополнительного эксперимента определяется состояние объекта исследования: при исходе дополнительного эксперимента  $Z_1$  принимается решение  $E_1$  в пользу состояния  $A_1$ ; при исходе  $Z_2$  принимается решение  $E_2$  в пользу состояния  $A_2$ ; при исходе  $Z_3$  принимается решение  $E_3$  в пользу состояния  $A_3$ . Полученное правило является объективным формальным основанием для принятия решения о состоянии объекта исследования в фармакологическом эксперименте на основании косвенных признаков [4, 6].

## Заключение

В результате проведенного исследования разработан способ обоснования статистического решения, направленного на определение состояния объекта исследования в условиях неопределенности, когда прямые признаки, определяющие состояние объекта исследования по объективным причинам неизвестны, а информация о косвенных признаках, полученная в результате дополнительного эксперимента, имеет вероятностный характер. Разработанный способ, кроме основного предназначения, может также применяться в качестве критерия оценки информативности возможных дополнительных экспериментов. Способ идентификации состояния объектов на основе критерия минимального среднего риска может представлять практический интерес для научных работников, осуществляющих исследования в области фармакологии и доказательной медицины, использующих в своей работе статистические методы анализа экспериментальных данных и принятия статистических решений.

## Литература (references)

1. Боровков А.А. Математическая статистика. Оценка параметров. Проверка гипотез. – М.: Физматлит, 2007. – 704 с. [Borovkov A.A. *Matematicheskaja statistika. Ocenka parametrov. Proverka gipotez*. Mathematical statistics. Parameter estimation. Verification of hypotheses. – Moscow: Fizmatlit, 2007. – 704 p. (in Russian)]
2. Волкова П.А., Шипунов А.Б. Статистическая обработка данных в учебно-исследовательских работах. – М.: Форум, 2012. – 96 с. [Volkova P.A., Shipunov A.B. *Statisticheskaja obrabotka dannyh v uchebno-issledovatel'skih rabotah*. Statistical data processing in educational and research works. – Moscow: Forum, 2012. – 96 p. (in Russian)]
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1998. – 459 с. [Glanc S. *Mediko-biologicheskaja statistika*. Medico-biological statistics. – Moscow: Praktika, 1998. – 459 p. (in Russian)]
4. Евланов Л.Г. Основы теории принятия решений. – М.: Москва, 1979. – 212 с. [Evlanov L.G. *Osnovy teorii prinjatija reshenij*. Fundamentals of decision-making theory. – Moscow, 1979. – 212 p. (in Russian)]
5. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. – М.: Гэотар-Мед, 2002. – 144 с. [Petri A., Sjebin K. *Nagljadnaja statistika v medicine*. Visual statistics in medicine. – Moscow: GEOTAR-Med, 2002. – 144 p. (in Russian)]
6. Плавинский С.Л. Введение в биостатистику для медиков. – М.: Акварель, 2011. – 584 с. [Plavinskij S.L. *Vvedenie v biostatistiku dlja medikov*. Introduction to biostatistics for physicians. – Moscow: Akvarel, 2011. – 584 p. (in Russian)]
7. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. – М.: Изд-во РАМН, 2000. – 52 с. [Platonov A.E. *Statisticheskij analiz v medicine i biologii: zadachi, terminologija, logika, komp'juternye metody*. Statistical analysis in medicine and biology: problems, terminology, logic, computer methods. – Moscow: publishing house of the Russian Academy of medical Sciences, 2000. – 52 p. (in Russian)]
8. Шаропин К.А., Берестнева О.Г., Шкатова Г.И. Визуализация результатов экспериментальных исследований // Известия Томского политехнического университета. – 2010 – Т.316, №5. – С. 172-176. [Sharopin K.A., Berestneva O.G., Shkatova G.I. *Izvestija Tomskogo politehnicheskogo universiteta*. Izvestiya Tomsk Polytechnic University, 2010. – V.316, N5. – P. 172-176. (in Russian)]
9. McKillup S. Statistics explained. An introductory guide for life scientists. – England: Cambridge University Press, 2005. – 267 p. [(in Russian)]
10. Rowntree D. Statistics without tears. – England: Clays, 2000. – 195 p. [(in Russian)]
11. van Emden H. Statistics for terrified biologists. – USA: Blackwell Publishing, 2008. – 343 p. [(in Russian)]

## Информация об авторах

Лямец Леонид Леонидович – кандидат технических наук, доцент, заведующий кафедрой физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: LLL190965@yandex.ru

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

Данилов Андрей Игоревич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.danandr@yandex.ru

**КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА****ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 616.12-07

14.01.04 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.8

**ОСОБЕННОСТИ КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ СО ВТОРИЧНЫМ ОСТЕОАРТРОЗОМ НА ФОНЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

© Фейсханова Л.И., Ибрагимова Л.Г., Тютюгина Ю.В.

*Казанский государственный медицинский университет, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49**Резюме*

**Цель.** Выявить особенности кардиальной патологии у пациентов с ревматоидным артритом (РА) в сочетании с остеоартрозом (ОА).

**Методика.** В исследовании участвовало 282 пациента с РА и развившимся на его фоне вторичным ОА. Первую группу составили пациенты, перенесшие эндопротезирование как минимум одного крупного сустава в связи с выраженным ОА, вторую – 234 пациента с РА и вторичным ОА 1-3 функционального класса, не потребовавшим эндопротезирования. Критерии исключения из исследования – достоверное наличие органической патологии сердца, злокачественные нарушения ритма. Всем пациентам проводились следующие исследования: определение в крови уровня ревматоидного фактора, циркулирующих иммунных комплексов, С-реактивного белка, СОЭ, электрокардиография с вычислением дисперсии интервала QT, векторкардиография и эхокардиография.

**Результаты.** При проведении корреляционного анализа в 1-й группе были обнаружены следующие корреляции: обратная, средняя и достоверная связь между возрастом и показателем E/a трансмитрального потока; прямая, средняя связь между уровнем DAS и относительной толщиной стенки левого желудочка (ЛЖ); обратная, средняя связь между уровнем ревматоидного фактора и векторкардиографическим параметром МВ-подъем; прямая, сильная связь между относительной толщиной стенки ЛЖ и площадью петли Р на векторкардиографии; обратная, средняя связь между конечным диастолическим размером ЛЖ и площадью петли Т. Во 2-й группе выявлена прямая, средняя корреляция между индексом DAS и значением максимального вектора по векторкардиографии; обратная, сильная связь между E/a трансмитрального потока и дисперсией интервала QT.

**Заключение.** У пациентов с РА и тяжелым вторичным ОА высокая активность заболевания способствует структурно-геометрическому ремоделированию сердца, а при более легкой форме вторичного ОА сопровождается электрофизиологическим ремоделированием в виде повышения электрической активности желудочков и риска злокачественных аритмий.

*Ключевые слова:* ревматоидный артрит, вторичный остеоартроз, эндопротезирование, векторкардиография

**FEATURES OF CARDIAC PATHOLOGY IN PATIENTS WITH SECONDARY OSTEOARTHRITIS ON THE BACKGROUND OF RHEUMATOID ARTHRITIS**

Feiskhanova L.I., Ibragimova L.G., Tyutyugina Yu.V.

*Kazan State Medical University, 49, Butlerova St., 420012, Kazan, Russia**Abstract*

**Objective:** to identify the features of cardiac pathology in patients with rheumatoid arthritis (RA) in combination with osteoarthritis (OA).

**Methods.** The study involved 282 patients with RA and secondary OA developed against its background. The first group includes patients, undergoing endoprosthetics of at least one of major joints in relation to marked OA, the 2nd – 234 patients with RA and secondary OA of 1-3 functional class, who did not



require the endoprosthetics. Exclusion criteria were a reliable presence of organic pathology of the heart, malignant rhythm disturbances. All patients underwent the following studies: detection of the level of rheumatoid factor, circulating immune complexes, C-reactive protein in blood, ESR level, electrocardiography with the calculation of QT interval variability, vectorcardiography and echocardiography.

**Results.** The following correlations were revealed during correlation analysis in the 1st group: inverse, average, and reliable connection between the age and transmittal flow E/A; direct, average connection between the level of DAS and the left ventricular (LV) relative wall thickness; inverse, average connection between the level of the rheumatoid factor and the vectorcardiographic parameter MV-ascent; direct, strong connection between the relative LV wall thickness and the area of loop P on vector cardiography; the inverse, average connection between the LV end-diastolic dimension and the area of loop T. In the second group we revealed a direct, average correlation between the DAS index and the value of the maximum vector according to vectorcardiography; the inverse, strong connection between the transmittal flow E/A and the QT dispersion.

**Conclusion.** In patients with RA and severe secondary OA high disease activity contributes to cardiac structural-geometric remodeling, and with a milder form of secondary OA, it is accompanied by electrophysiological remodeling in the form of an increase in the electrical activity of the ventricles and the risk of malignant arrhythmias.

*Keywords:* rheumatoid arthritis, secondary osteoarthritis, endoprosthetics, vectorcardiography

## Введение

Ревматоидный артрит, являясь одним из наиболее распространенных ревматических заболеваний, часто сопровождается системными (внесуставными) проявлениями и различными осложнениями. В частности, воспалительный процесс нередко приводит к повреждениям тканей сустава и последующему развитию вторичного артроза [7]. Частота выявления остеоартроза (ОА) у лиц, страдающих ревматоидным артритом (РА) (в основном старше 40 лет) составляет, по некоторым данным, 50,7%. В основном, это люди старше 40 лет. В 71,5% случаев ОА развился через 1-5 лет после дебюта РА, и в 70,1% случаев он носил вторичный характер. Стоит отметить, что РА является независимым фактором риска развития и прогрессирования ОА, что подтверждается фактом повышения частоты ОА в группе больных РА, не достигших через год эффекта от терапии [6]. Согласно наблюдениям, по сравнению с первичным ОА вторичный ОА чаще развивается в более молодом возрасте [9]. Из особенностей вторичного ОА стоит отметить его преимущественное развитие на фоне РА с высокой степенью активности и склонность к полиартикулярному характеру дегенеративных изменений суставов [13].

Известно, что РА является проатерогенным заболеванием с высоким уровнем смертности от сердечно-сосудистых осложнений [10]. Не считая наследственность и традиционные факторы, высокий сердечно-сосудистый риск при РА в значительной степени связан с системным воспалением, приводящим к повышению уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ ) в крови [11].

Согласно данным зарубежных исследований, пациенты с ОА также имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. В ходе исследования у пациентов с ОА были выявлены изменения липидного и гликемического профилей (высокий уровень гликемии натощак, холестерина, ЛПНП и т.д.). Кроме того, данная группа больных была больше склонна к развитию метаболического синдрома [12]. Исходя из вышеизложенного, можно предположить более высокий риск развития сердечно-сосудистых патологий при одновременном наличии РА и ОА у пациента. В совокупности, ревматоидный артрит и развившийся на его фоне остеоартроз, по крайней мере, способствуют ускорению ранней инвалидизации и снижению качества жизни пациентов [2].

Цель исследования – выявить особенности кардиальной патологии у пациентов с ревматоидным артритом в сочетании с остеоартрозом.

## Методика

В исследовании участвовало 282 пациента с ревматоидным артритом и вторичным остеоартрозом, развившимся на фоне РА через несколько лет с начала заболевания. Эти пациенты проходили стационарное лечение в ревматологическом отделении Республиканской клинической больницы

МЗ РТ в 2017-2018гг. Из 282 пациентов было 240 женщин и 42 мужчины. Часть пациентов перенесла эндопротезирование как минимум одного крупного сустава в связи с выраженным остеоартрозом: 48 пациентов, которые составили 1-ю группу. Во 2-ю группу вошли 234 пациента с ревматоидным артритом и вторичным остеоартрозом 1-3 функционального класса, не потребовавшим эндопротезирования. Все пациенты предварительно подписали информированное согласие. Критериями исключения из исследования были достоверное наличие органической патологии сердца (ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатии, пороки сердца), злокачественные нарушения ритма.

Диагноз ревматоидного артрита был установлен согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ревматоидному артриту, утвержденным Ассоциацией ревматологов России в 2013 г. с дополнениями от 2016 г. Вторичный остеоартроз был подтвержден путем проведения рентгенографии пораженных суставов. Перенесенное эндопротезирование свидетельствовало о выраженном болевом синдроме и тяжелых функциональных нарушениях, требующих радикального вмешательства.

Всем пациентам, помимо рутинных методов исследования, проводились следующие диагностические исследования: исследование крови с определением уровня ревматоидного фактора, циркулирующих иммунных комплексов, С-реактивного белка, СОЭ. Использовались следующие инструментальные методы: электрокардиография с вычислением дисперсии интервала QT, векторкардиография и эхокардиография. Векторкардиография представляет собой метод пространственного динамического исследования электрического поля сердца в процессе кардицикла. Нами при этом изучались такие параметры, как площадь петли Р, площадь петли QRS, площадь петли Т, максимальный вектор, его азимут и подъем. В ходе эхокардиографии определялись индекс массы миокарда левого желудочка, относительная толщина стенки левого желудочка, отношение скорости раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка – E/a трансмитрального потока, конечный диастолический размер левого желудочка и фракция выброса по Симпсону.

Для оценки активности РА использовался индекс DAS-28 (Disease Activity Score). Ревматоидный фактор (РФ) – это аутоантитела классов IgM, IgA и IgG, реагирующие с Fc-фрагментом IgG, причём IgM РФ имеет наибольшую диагностическую и прогностическую значимость. Ревматоидный фактор используется в качестве индикатора воспаления и аутоиммунной активности [1]. Это чувствительный, но недостаточно специфичный показатель, обнаруживающийся в сыворотке при других ревматических заболеваниях, хронических инфекциях, болезнях легких, злокачественных новообразованиях, первичном билиарном циррозе, а также в пожилом возрасте.

Образование иммунных комплексов антиген + антитело + комплемент (ЦИК) – естественная иммунологическая реакция здорового организма, направленная на выведение чужеродного антигена и сохранение гомеостаза [1]. В норме они разрушаются фагоцитами крови и печенью. Однако при увеличении их размеров комплексы могут откладываться в периваскулярном пространстве и различных тканях, вызывая активацию комплемента и воспалительные процессы. Уровень ЦИК в сыворотке крови является показателем развития воспалительного процесса и отражает степень активности аутоиммунных заболеваний, в частности ревматоидного артрита.

С-реактивный белок (С-РБ) является одним из важнейших белков острой фазы воспаления, стремительно реагирующий на повреждение тканей. Его синтез происходит в гепатоцитах под действием провоспалительных цитокинов. С-РБ является более стабильным, валидированным, воспроизводимым и специфичным маркером воспаления, чем СОЭ [1]. Его биологическая функция связана с удалением клеток, находящихся в состоянии апоптоза и некроза. Являясь одним из наиболее чувствительных маркеров острого воспаления, он также обладает достаточно низкой специфичностью, что необходимо учитывать при интерпретации данных.

В последние годы большое внимание уделяется изучению вариабельности (дисперсии) величины QT интервала электрокардиограммы – маркера негетерогенности процессов реполяризации, поскольку увеличенная дисперсия интервала QT также является предиктором развития ряда серьезных нарушений ритма, включая внезапную смерть. Дисперсия QT интервала – это разница между максимальными и минимальными значениями QT интервала, измеренного в 12 стандартных отведениях ЭКГ:  $dQT = QT_{max} - QT_{min}$  [5].

Статистический анализ полученных в ходе исследования данных проводился в программе STATISTICA 10.0 для Windows. Анализ количественных данных на нормальность распределения проводился с помощью критерия Шапиро-Уилка. С учетом отличного от нормального распределения полученных данных, для сравнения параметров исследуемых групп использовался критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с помощью ранговой корреляции

Спирмена. Для оценки различий критическим уровнем значимости принималось значение  $p < 0,05$ . Описательные характеристики приведены в виде медианы, первого и третьего квартиля (Me [Q1;Q3] или  $M \pm \sigma$  для непрерывных значений, где  $M$  – среднее арифметическое, а  $\sigma$  – стандартное отклонение.

## Результаты исследования и их обсуждение

Характеристика пациентов обеих групп представлена в табл. 1. В 1-й группе возраст пациентов составил 58 [52;63] лет и был выше, чем во второй, соответственно 53 [46;59,5] года ( $p = 0,014$ ).

Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика исследуемых групп пациентов, страдающих ревматоидным артритом

Характеристика пациентов	1-я группа	2-я группа	уровень p
стадия РА	2,936 $\pm$ 0,25	2,257 $\pm$ 0,68	$p < 0,0001$
активность РА	2,667 $\pm$ 0,56	2,645 $\pm$ 0,51	$p > 0,05$
рентгенологическая стадия РА	3,708 $\pm$ 0,58	2,9 $\pm$ 0,79	$p < 0,0001$
функциональный класс РА	2,727 $\pm$ 0,54	2,351 $\pm$ 0,62	$p < 0,0005$

Пациенты с РА, перенесшие эндопротезирование в связи со вторичным остеоартрозом, характеризовались более поздней клинической и рентгенологической стадиями ( $p < 0,0001$ ), а также более высоким функциональным классом по сравнению с пациентами 2-й группы ( $p < 0,0005$ ).

Обе группы различались между собой по уровню СОЭ (табл. 2). В 1-й группе активность воспалительного процесса была выше, чем во второй. При этом обращает на себя внимание, что уровень ЦИК незначительно, но был выше во 2-й группе. Иными словами, тяжесть остеоартроза, в большей степени, связана с воспалительным компонентом основного заболевания, чем с аутоиммунным. Согласно данным В.Н. Дроздова (2004), большое значение в развитии ОА имеет повреждение субхондральной пластинки с нарушением местного кровообращения, опосредуемое провоспалительными цитокинами, и возникающий вследствие этого синовит провоцирует и поддерживает иммунные механизмы повреждения хряща [2].

Таблица 2. Клинико-лабораторные параметры исследуемых групп пациентов, страдающих ревматоидным артритом

Параметры	1-я группа	2-я группа	уровень p
индекс DAS	5,62[5,08;6,32]	5,4[4,85;5,88]	$p > 0,05$
циркулирующие иммунные комплексы, усл. ед.	138[106;214]	153[108,5;202,5]	$p > 0,05$
ревматоидный фактор, МЕ/мл	48[8;256]	16[8;256]	$p > 0,05$
C-реактивный белок, мг/л	7[6;24]	6[6;24]	$p > 0,05$
СОЭ, мм/ч	29 [16;40]	20[12,5;31]	$p < 0,05$

В обеих группах у части пациентов имелись различные системные проявления РА: анемия, криоглобулинемия, ревматические узелки или синдром Шегрена. Предположив, что их наличие могло повлиять на конечные результаты, нами также было проведено сравнение двух подгрупп, в которые входили пациенты без системных проявлений РА: 1-я подгруппа – 17 пациентов без системных проявлений из первой группы; 2-я подгруппа – 99 пациентов без системных проявлений из второй группы.

При сравнении обеих подгрупп было обнаружено, что индекс DAS в 1-й подгруппе составил 5,62 [5,22; 6,28] и был достоверно выше, чем во 2-й, где он составил 5,32 [4,75; 5,64] ( $p = 0,046$ ). Кроме того, в 1-й подгруппе был повышен такой параметр, как относительная толщина стенки левого желудочка, определяемый при эхокардиографии. Он составил 0,44 [0,37; 0,47], а во 2-й подгруппе – 0,37 [0,34; 0,41] ( $p = 0,007$ ). Однако ни по СОЭ, ни по возрасту значимых различий между обеими подгруппами обнаружено не было. Судя по всему, эти параметры (возраст и СОЭ), в большей степени, определяли наличие системных проявлений ревматоидного артрита, чем тяжесть остеоартроза. Примечательно, что в работе Е.Н. Александровой и соавт. (2016) у большинства пациентов с активным РА отмечался нормальный уровень СОЭ, при этом он не всегда коррелировал с компонентами клинического индекса активности CDAI. В изученных медицинских источниках нам не встретились убедительные данные о корреляции возраста пациента с выраженностью вторичного ОА, при этом достоверная взаимосвязь активности и

длительности РА с тяжестью сопутствующего ОА подтверждается аналогичными результатами в работе И.А. Стародубцевой и соавт. (2014) [1, 7].

При проведении корреляционного анализа в 1-й группе (пациенты с РА и вторичным остеоартрозом, потребовавшим эндопротезирования) были обнаружены следующие корреляции: обратная, средняя и достоверная связь между возрастом и показателем E/a трансмитрального потока ( $r=-0,63$ ,  $p<0,0001$ ); прямая, средняя связь между уровнем DAS и относительной толщиной стенки левого желудочка ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ); обратная, средняя связь между уровнем ревматоидного фактора и векторкардиографическим параметром МВ-подъем ( $r=-0,32$ ,  $p<0,05$ ); прямая, сильная связь между относительной толщиной стенки левого желудочка и площадью петли Р на векторкардиографии ( $r=0,76$ ,  $p=0,01$ ); обратная, средняя связь между конечным диастолическим размером левого желудочка и площадью петли Т ( $r=-0,65$ ,  $p=0,03$ ).

Таким образом, в этой группе пациентов чем старше человек, тем больше нарушается диастолическая функция левого желудочка. На основании других источников, при РА значимо представлены все три типа патологического ремоделирования левого желудочка [4]. В данном исследовании мы выяснили, что с увеличением активности заболевания структурная геометрия сердца больше приобретает концентрическую форму, что сказывается и на результатах векторкардиографии.

Во 2-й группе (пациенты без эндопротезирования) была выявлена прямая, средняя корреляция между индексом DAS и значением максимального вектора по векторкардиографии ( $r=0,6$ ,  $p<0,05$ ), а также обратная, сильная связь между E/a трансмитрального потока и дисперсией интервала QT ( $r=-0,73$ ,  $p=0,02$ ). Из этого следует, что во 2-й группе увеличение активности заболевания сопровождается повышением электрической активности желудочков сердца, определяемому по максимальному вектору. А при нарастании диастолической дисфункции левого желудочка происходит рост готовности к инициации жизнеугрожающих аритмий и электрической нестабильности миокарда. Известно, что для больных ОА и РА характерно снижение variability ритма сердца. Установлено, что у данных пациентов имеется связь электрической нестабильности миокарда с эндотелиальной дисфункцией. Выявлена корреляция между эндотелий-зависимой вазодилатацией и показателями variability ритма сердца, отражающими парасимпатические влияния. Таким образом, у больных ОА и РА электрическая нестабильность миокарда чаще определяется дисрегуляцией вегетативной нервной системы [3].

## Заключение

Воспалительный компонент ревматоидного артрита влияет на тяжесть вторичного остеоартроза. С увеличением продолжительности, активности и с усилением рентгенологической стадии происходит и усугубление течения остеоартроза. Возраст также имеет значение, однако он в большей степени влиял на развитие системных проявлений, чем остеоартроза. Еще одним важным выводом является то, что у пациентов с ревматоидным артритом и тяжелым вторичным остеоартрозом высокая активность заболевания способствует структурно-геометрическому ремоделированию сердца, а при более легкой форме вторичного остеоартроза сопровождается электрофизиологическим ремоделированием в виде повышения электрической активности желудочков и риска злокачественных аритмий.

## Литература (references)

1. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических заболеваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т.54, №3. – С. 324-338. [Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. Rheumatology Science and Practice. – 2016. – V.54, N3. – P. 324-338. (in Russian)]
2. Дроздов В.Н. Остеоартроз (остеоартрит) // Consilium medicum. – 2004. – Т.6, №12. – С. 913-917. [Drozдов V.N. *Consilium medicum*. – 2004. – V.6, N12. – P. 913-917. (in Russian)]
3. Заводчиков А.А. Дисфункция эндотелия и электрическая нестабильность миокарда у пациентов с остеоартрозом и ревматоидным артритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2008. – 22 с. [Zavodchikov A.A. *Disfunktsiya endoteliya i elektricheskaya nestabil'nost' miokarda u patsientov s osteoartrozom i revmatoidnym artritom (kand. dis.)*. Endothelial dysfunction and electrical myocardial instability

- in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Volgograd, 2008. – 22 p. (in Russian)]
4. Касимова Т.Ю., Аршин Е.В., Туев А.В. и др. Ремоделирование левого желудочка сердца у больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. – 2008. – №1. – С. 17-21. [Kasimova T.Yu., Arshin E.V., Tuev A.V. i dr. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. Russian Journal of Cardiology. – 2008. – N1. – P. 17-21. (in Russian)]
  5. Мовчан Л.Н., Волкова Э.Г. Ранняя диагностика электрической нестабильности миокарда с помощью измерения дисперсии скорректированного интервала QT у лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т.7, №4S2. – С. 19-20. [Movchan L.N., Volkova E.G. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2008. – V.7, N4S2. – P. 19-20. (in Russian)]
  6. Никитина Н.М., Афанасьев И.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т.53, №2. – С. 149-154. [Nikitina N.M., Afanas'ev I.A., Rebrov A.P. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. Rheumatology Science and Practice. – 2015. – V.53, N2. – P. 149-154. (in Russian)]
  7. Стародубцева И.А., Васильева Л.В. Вторичный остеоартроз при ревматоидном артрите // Клиницист. – 2015. – Т.9, №1. – С. 24-29. [Starodubtseva I.A., Vasil'eva L.V. *Klinitsist*. The Clinician. – 2015. – V.9, N1. – P. 24-29. (in Russian)]
  8. Стародубцева И.А., Рыжкова Г.П. Вторичный остеоартроз у больных ревматоидным артритом, возможности ультразвуковой диагностики // Клиническая геронтология. – 2014. – Т.20, №5-6. – С. 31-34. [Starodubtseva I.A., Ryzhkova G.P. *Klinicheskaya gerontologiya*. Clinical Gerontology. – 2014. – V.20, N5-6. – P. 31-34. (in Russian)]
  9. Altman R., Asch E., Bloch D. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association // *Arthritis & Rheumatology*. – 1986. – V.29, N8. – P. 1039-1049.
  10. Avina-Zubieta J.A. Choi H.K., Sadatsafavi M. et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies // *Arthritis & Rheumatology*. – 2008. – V.59, N12. – P. 1690-1697.
  11. Dessein P.H., Joffe B.I., Veller M.G. et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis // *The Journal of rheumatology*. – 2005. – V.32, N3. – P. 435-442.
  12. Mathieu S., Couderc M., Tournadre A. et al. Cardiovascular profile in osteoarthritis: a meta-analysis of cardiovascular events and risk factors // *Joint Bone Spine*. – 2019. – V.86, N6. – P. 665-813.
  13. Michaud K., Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis // *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. – 2007. – V.21, N5. – P. 885-906.

### Информация об авторах

Фейсханова Люция Исхаковна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист по общей врачебной практике МЗ РТ. E-mail: ljuts@rambler.ru

Ибрагимова Ляйсан Гамировна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: lyaysangamirovna@gmail.com

Тютюгина Юлия Валерьевна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: seriesman06@gmail.com

**ОЦЕНКА РИСКА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ОБУЧАЮЩИХСЯ СМОЛЕНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА****© Иванишкина Е.В., Крикова А.В., Диденко В.Н., Волк С.В., Нанкевич И.Н., Евсеев А.В., Матюхина О.А., Ковалева А.С., Новикова М.Е.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

**Цель.** Оценить риск возникновения метаболического синдрома у обучающихся Смоленского государственного медицинского университета на основе изучения состояния здоровья и приверженности к здоровому образу жизни (рациональному питанию) для разработки мероприятий по профилактике его развития.

**Методика.** Практические мероприятия проекта включали проведение исследования, которое выполняли методом социологического опроса с использованием оригинальной анкеты. Анкета была размещена в 2019 г. на сайте с использованием google форм. В анкетирование приняло участие 60 обучающихся лечебного, педиатрического и фармацевтического факультетов Смоленского государственного медицинского университета 1-5 курсов. Результаты исследования обработаны с помощью математико-статистического метода.

**Результаты.** В ходе анкетирования установлено, что часть студентов Смоленского государственного медицинского университета (58%) имеют достаточную продолжительность сна, принимают пищу не менее 3 раз в день. Вечерний прием пищи происходит за 2-3 ч. до сна, причем предпочтение отдается самостоятельному приготовлению пищи в домашних условиях. Часть опрошенных (17%) позволяет себе питаться в кафе и столовых. В 33% случаев опрошенные считают свой режим питания правильным, 47% – признают потребность в диетическом питании. Препятствием на пути к рациональному питанию студенты СГМУ считают нехватку времени, недостаток денежных средств и отсутствие контроля. 70% – не обращает внимания на состав продуктов, соотношение белков, жиров, углеводов, наличие вредных пищевых добавок в их составе. Большинство студентов употребляют овощи и фрукты 1-2 раза в неделю и регулярно рыбу и мясо, могут употреблять фастфуд, но в ограниченном количестве. К сладостям опрошенные относятся более лояльно, и в рационе они присутствуют практически каждый день, выпивают в день 1 л воды и более. Основная часть опрошенных посещает занятия физкультурой или упражняется дома, уделяет большое внимание прогулкам на свежем воздухе и считает, что здоровый образ жизни – это не только алгебраическая сумма таких факторов, как правильное питание, достаточная физическая нагрузка и отсутствие вредных привычек, но и их тонкие взаимосвязи, переплетающиеся с эмоциональным состоянием.

**Заключение.** Из полученных данных можно сделать вывод, что часть студентов нашего университета старается придерживаться принципов здорового образа жизни, снижающего вероятность возникновения такого патологического состояния, как метаболический синдром и связанных с ним последствий. Однако, у студентов СГМУ выявлены нарушения структуры пищевого статуса: нарушение режима питания и его сбалансированности, недостаточное внимание к качеству пищевых продуктов, снижение содержания в рационе витаминов и микроэлементов из растительного сырья. Все это требует создания, совершенствования и внедрения образовательных профилактических программ для студентов СГМУ, а также проведения скрининговых мероприятий, включающих изучение анамнеза (в том числе наследственной отягощенности по избыточной массе тела), анализ антропометрических показателей (рост, вес, ИМТ, ОТ), исследование состояния углеводного, липидного, пуринового обменов, контроль артериального давления, пульса для раннего выявления факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

*Ключевые слова:* метаболический синдром, анкетирование, здоровый образ жизни

**ASSESSMENT OF THE RISK OF METABOLIC SYNDROME IN STUDENTS OF THE SMOLENSK STATE MEDICAL UNIVERSITY****Ivanishkina E.V., Krikova A.V., Didenko V.N., Volk S.V., Nankevich I.N., Evseev A.V., Matyuhina O.A., Kovaleva A.S., Novikova M.E.***Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*

### Abstract

**Objective.** To assess the risk of metabolic syndrome in students of Smolensk state medical university based on the study of health status and adherence to a healthy lifestyle (rational nutrition) for the development of measures to prevent the syndrome.

**Methods.** Practical activities of the project included a study conducted by a sociological survey using the original questionnaire. The questionnaire was posted in 2019 on the site using google forms. Sixty students from the medical, pediatric and pharmaceutical faculties of Smolensk state medical university took part in the questionnaire. The results of the study were processed using a mathematical and statistical method.

**Results.** The study revealed that some students of Smolensk state medical university (58%) have a sufficient sleep duration, take food at least 3 times a day, have evening meals 2-3 hours before sleep, with the preference given to self-cooking at home. Some respondents prefer to eat in cafes and canteens. 33% of the respondents consider their diet correct, but recognize the need for dietary nutrition. An obstacle to a rational diet is the lack of time, lack of money and lack of control. 70% of the respondent do not pay attention to the composition of products, the ratio of proteins, fats, carbohydrates and the presence of harmful dietary supplements in their composition. They eat vegetables and fruits 1-2 times a week and fish and meat regularly, but can also eat fast food in limited quantities. The respondents are loyal to sweets, so they are present in the diet almost every day, they drink not less than 1 liter of water a day, attend physical education classes or exercise at home, pay great attention to walks in the fresh air and believe that a healthy lifestyle is not only an algebraic amount of factors such as proper nutrition, a sufficient amount of physical loads and lack of bad habits, but also their subtle relationships intertwined with the emotional state.

**Conclusion.** The data obtained make it possible to conclude that some students of our university try to adhere to the principles of a healthy lifestyle, that reduces the likelihood of such a pathological condition as metabolic syndrome and its associated consequences. However, the study revealed the following violations in the structure of the nutritional status: violation of the diet and its balance, insufficient attention to the quality of food, a decrease in the content of vitamins and trace elements from plant raw materials in the diet. All this requires the development, improvement and implementation of educational prevention programs for SSMU students, as well as screening activities, including the study of anamnesis (hereditary burden on excess body weight), analysis of anthropometric indicators, study of carbohydrate, lipid, purine metabolism, blood pressure and pulse control for early detection of risk factors for the development of cardiovascular diseases.

*Keywords:* metabolic syndrome, questionnaire, healthy lifestyle

### Введение

Метаболический синдром (МС) представляет собой симптомокомплекс, объединивший в себе модифицируемые факторы риска развития и тяжелого течения ряда социально значимых заболеваний, что влечет снижение качества жизни трудоспособного населения [1]. В структуру синдрома в настоящее время включают абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, нарушенную толерантность к глюкозе, артериальную гипертензию, дислипидемию, нарушение гемостаза, микроальбуминурию, гиперурикемию. Метаболический синдром может быть полным, когда он манифестирует всеми известными нарушениями, или неполным, когда проявляются отдельные составляющие его факторы [3]. Ожирение, по мнению некоторых авторов, является наиболее ранним проявлением метаболического синдрома, запускающего его механизм. Другие авторы оценивают роль ожирения в развитии МС неоднозначно в связи с различными типами ожирения [10, 11]. Причины развития абдоминального ожирения до конца не изучены. Считают, что его происхождение многофакторное, и к наиболее частым причинам относят хаотичный прием пищи, ее избыточную калорийность, низкую физическую активность, прослеживается и генетическая предрасположенность [3]. Установлено, что повышенный индекс массы тела (ИМТ) является одним из основных факторов риска таких неинфекционных заболеваний, как сердечно-сосудистые, сахарный диабет, нарушения опорно-двигательной системы, некоторые онкологические заболевания: рак эндометрия, молочной железы, яичника, предстательной железы, печени, желчного пузыря, толстой кишки, почек [12]. Вместе с тем даже умеренное снижение массы тела (на 5-10%) позволяет существенно уменьшить клинические проявления, улучшить контроль и повысить эффективность терапии сопутствующих заболеваний [5].

По данным ВОЗ [12] в 2016 г. более 1,9 млрд. взрослых старше 18 лет имели избыточный вес, из них свыше 650 млн. страдали ожирением. С 1975 по 2016 г. число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое, и в 2016 г. около 13% взрослого населения планеты (11% мужчин и 15% женщин) страдали ожирением.

По данным Федеральной службы государственной статистики в России в 2017 г. впервые установлен диагноз по МКБ-10, в частности, болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ 2050 тыс. человек (на 1000 человек населения – 14,0).

Одной из целей Министерства здравоохранения Российской Федерации является обеспечение доступности медицинской помощи и повышение эффективности медицинских услуг, объемы, виды и качество которых должны соответствовать уровню заболеваемости и потребностям населения, передовым достижениям медицинской науки [5]. Перед Министерством стоит ряд задач при реализации данной цели, и это, в первую очередь, обеспечение достижения показателей, предусмотренных Указом Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. №204, в частности, обеспечение приоритета профилактики в сфере охраны здоровья и развития первичной медико-санитарной помощи. Для выполнения отдельных задач становится очевидным необходимость разработки и реализации комплекса мер по формированию у населения ответственного отношения к своему здоровью и изменению моделей поведения, направленных на профилактику заболеваний. На первый план выходят отказ от табакокурения и наркотиков, злоупотребления алкоголем, обеспечение условий для ведения здорового образа жизни. Коррекция и регулярный контроль поведенческих и биологических факторов риска неинфекционных заболеваний на популяционном, групповом и индивидуальном уровнях должны стать важнейшим направлением политики в области охраны здоровья. В рамках исполнения Указа Президента РФ Путина В.В. «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» на территории Смоленской области реализуется региональный проект «Формирование системы мотивации граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое питание и отказ от вредных привычек» («укрепление общественного здоровья»). Региональный проект направлен в первую очередь на увеличение количества лиц, ведущих здоровый образ жизни, особенно среди молодежи, так как формирование метаболического синдрома чаще относят к подростковому и юношескому возрасту [4]. Поскольку, согласно литературным данным, лишь в 2-3% случаях причину ожирения удастся связать с заболеванием: эндокринным, неврологическим или психическим. В остальных же 97-98% случаев причина лишних килограммов – смещение образа жизни в сторону большей атерогенности [5].

Цель исследования – оценить риск возникновения метаболического синдрома у обучающихся Смоленского государственного медицинского университета (СГМУ) на основе изучения состояния здоровья и приверженности к здоровому образу жизни (рациональному питанию) для разработки мероприятий по профилактике его развития.

## Методика

Научно-практическая деятельность проекта включала разработку самой концепции анкеты и анализ ее научных основ, планирование и оценку результатов, разработку конкретных мероприятий и прогнозирование их потенциальной эффективности.

Практические мероприятия проекта включали выполнение исследования, которое проводили методом социологического опроса с использованием оригинальной анкеты. Структура и последовательность вопросов в анкете представляли собой установку на развитие коммуникации с респондентом, в том числе пробуждали интерес к данной теме, направлены на завоевание доверия, подтверждение уверенности опрашиваемых в своих ответах, дальнейшее поддержание беседы. Анкета была размещена в 2019 г. на сайте с использованием google форм и доступна для всех желающих поучаствовать в проекте. В анкетирование приняло участие 60 обучающихся лечебного, педиатрического и фармацевтического факультетов Смоленского государственного медицинского университета 1-5 курсов. Результаты исследования обработаны с помощью математико-статистического метода.

## Результаты исследования

На первом этапе исследования провели анализ нормативно-правовой базы. В рамках приоритетного проекта «Формирование здорового образа жизни» (табл. 1) должно произойти увеличение доли граждан, приверженных здоровому образу жизни, до 50% к 2020 г. и до 60% к 2025 г. путем формирования у граждан ответственного отношения к своему здоровью.



Таблица 1. Содержание приоритетного проекта

Показатель	Тип показателя	Базовое значение	Год				
			2017	2018	2019	2020	2025
Доля граждан, приверженных здоровому образу жизни (%) основной	основной	–	36%	40%	45%	50%	60%
Распространенность потребления табака среди взрослого населения (%)	основной	32,0	30,5	30,0	29,5	28,0	27,0
Потребление алкогольной продукции на душу населения (л)	основной	10,3	10,0	9,7	9,3	9,0	8,0
Доля граждан, систематически занимающихся физической культурой и спортом	основной	34%	34%	36%	38%	40%	45%

Из таблицы 1 видно, что цель проекта заключается в увеличение доли граждан, приверженных здоровому образу жизни, до 50% к 2020 году и до 60% к 2025 г. путем формирования у граждан ответственного отношения к своему здоровью.

В литературе имеются различные новые научных данных о патогенетических механизмах развития ожирения [2]. Изучаются как центральные механизмы регуляции потребления и расхода энергии, так и влияние непосредственно самой жировой ткани на развитие и прогрессирование ожирения и ассоциированных с ним заболеваний.

На следующем этапе исследования изучили классификацию МКБ-10 и определили, что в международной классификации нет кода «Метаболический синдром», а основной признак (центральное ожирение) представлен следующими кодами: E66 Ожирение; E66.0 Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов; E66.1 Ожирение, вызванное приемом лекарственных средств; E66.2 Крайняя степень ожирения, сопровождаемая альвеолярной гиповентиляцией; E66.8 Другие формы ожирения; E66.9 Ожирение неуточненное; E67 Другие виды избыточности питания.

На сегодняшний день установлены факторы, провоцирующие развитие ожирения: гиподинамия; ситуации, провоцирующие употребление лишнего количества пищи; непосредственно эндокринные заболевания с первоначальным нарушением обмена веществ; длительный приём некоторых медикаментов, гормонотерапия; генетические нарушения; наследственность, возраст, пол; естественные изменения организма; социальный образ жизни.

В Российской Федерации действуют стандарты специализированной медицинской помощи при ожирении взрослых, детей и первичной медико-санитарной помощи при ожирении взрослых, детей [6-9]. Целью лечения ожирения является умеренное снижение массы тела с обязательным уменьшением риска развития сопутствующих ожирению заболеваний, стабилизация массы тела, адекватный контроль сопутствующих ожирению нарушений, улучшение качества и продолжительности жизни больных. Терапия метаболического синдрома [4] представляет собой сложную задачу и для врача, и для больного, нередко является пожизненной, поэтому данная категория пациентов должна быть правильно мотивирована на снижение массы тела и длительное соблюдение рекомендаций врача.

Научно-образовательные школы включают разнообразные аспекты современных принципов лечения ожирения, персонализированные подходы коррекции инсулинорезистентности и метаболических рисков при синдромальном ожирении, неалкогольной жировой болезни печени и др. В Смоленском государственном медицинском университете большое внимание уделяется вопросу просветительской работы среди молодежи в направлении здорового образа жизни, реализуется уникальный добровольческий проект «Межрегиональный центр по оказанию добровольческой помощи сельскому населению». В рамках проекта создан межрегиональный центр по оказанию добровольческой помощи сельскому населению. Основой профилактики развития метаболического синдрома должны быть психотерапевтическая подготовка и физические нагрузки.

Проведенное анкетирование обучающихся направлено на выявление факторов риска развития метаболического синдрома у данной категории опрошенных, поскольку показано, что преобладание отдельных факторов риска имеет четкую связь с образом жизни и возрастом. При анализе ответов было выявлено, что большинство студентов Российского университета (58%) имеют достаточную продолжительность сна (не менее 6 ч.), но 5% опрошенных спят менее 6 ч.

ежедневно, что нежелательно, так как недостаточный по времени сон является фактором риска увеличения массы тела.

Согласно общим принципам построения рационального питания, оптимальным считается кратность приема пищи не менее 3 раз в день. Большинство респондентов (80%) ответили, что принимают пищу 3 и более раз в день. Общеизвестно, что завтрак является одним из важнейших приёмов пищи, который даёт запас энергии на весь день и должен составлять 20-25% суточного калоража, рассчитанного индивидуально. Был проанализирован качественный состав завтрака студента. Часть опрошенных (30%) предпочитает сытный, полноценный завтрак, большинство же отдаёт предпочтение сухим завтракам или лёгкому перекусу, и только 8,3% студентов пренебрегают этим важным приёмом пищи. Наиболее рациональным считается совершать вечерний прием пищи не менее, чем за 2-3 ч. до сна, чтобы не перегружать менее активную в ночное время работу пищеварительной системы. Установлено, что не менее 75% опрошенных следуют этому принципу, и лишь некоторые студенты (2%) принимают пищу непосредственно перед сном.

Одним из негативных факторов современной жизни является недостаток свободного времени. И тем не менее, практически половине респондентов (48%) удается уделить внимание самостоятельному приготовлению пищи в домашних условиях. Часть опрошенных (17%) предпочитает питаться в кафе и столовых, и около 7% респондентов покупают полуфабрикаты, частое употребление которых является одним из факторов риска развития ожирения и других негативных последствий.

Крайне важным является сознательный подход к организации режима питания и его сбалансированности. В 33% случаев опрошенные считают свой режим питания правильным, остальные признают необходимость его корректировки. Около половины студентов (47%) признало потребность в диетическом питании. В вопросе оптимизации режима питания в университете следует уделять внимание взглядам студентов на то, что мешает им правильно питаться. В ходе опроса респондентам были предложены варианты различных факторов, которые на наш взгляд могут быть препятствием на пути к рациональному питанию. Тремя основными выбранными причинами явились нехватка времени, недостаток денежных средств и отсутствие контроля. Большинство студентов склонны просматривать состав приобретаемых продуктов питания, но не все ответственно подходят к вопросу их сбалансированности и безопасности. Так, преобладающее количество опрошенных (70%) ответило, что не обращают внимания на состав продуктов, соотношение белков, жиров, углеводов, наличие вредных пищевых добавок в их составе.

На территории нашего ВУЗа функционируют две столовые, в которых есть возможность приобрести качественно приготовленную и сбалансированную пищу, в том числе и диетическую. Но этим выбор не ограничивается. Рядом с медгородком также расположены несколько довольно популярных среди студентов кафе. Но большинство обучающихся (70%) во время перерыва предпочитают перекусывать в буфете. Часть опрошенных (65%) отдаёт предпочтение столовой в главном учебном корпусе. Некоторые студенты признают преимущество домашней пищи, и либо приносят еду с собой, либо успевают пообедать дома (5%). К сожалению, не всегда есть возможность посетить столовую, поэтому некоторые обучающиеся покупают продукты в снековом автомате.

Важное место в рационе каждого человека занимают свежие овощи и фрукты, являющиеся естественным источником витаминов и минеральных веществ, клетчатки. Большинство студентов (52%) употребляют овощи и фрукты 1-2 раза в нед. Источником животных белков и полиненасыщенных жирных кислот является рыба и мясо, которые регулярно употребляются 45% опрошенных студентов. Продукты фастфуда и сладости, напротив, содержат слишком много простых углеводов, в том числе сахарозы, а также консервантов, стабилизаторов и усилителей вкуса. Многие студенты употребляют фастфуд, но в ограниченном количестве, только лишь 6% респондентов ежедневно посещают заведения быстрого питания. Но к сладостям опрошенные относятся более лояльно, и в рационе большинства (47%) они присутствуют каждый день. Вода выполняет в организме человека самые разнообразные функции, поэтому ее присутствие в рационе является необходимой составляющей здорового образа жизни. Норма её потребления зависит от индивидуальных параметров конкретного человека, но в целом рекомендуется употреблять в сутки от 1 до 3 л чистой воды. Около 48% опрошенных выпивают в день 1 л воды и более.

Важную роль в поддержании оптимальной массы тела играют достаточные физические нагрузки. Это мнение разделяет большинство опрошенных нами студентов СГМУ (80%), некоторые из которых (60%) посещают занятия физкультурой или упражняются дома, а отдельные даже достигают профессиональных успехов в этой области (5%). Для нормального протекания

окислительно-восстановительных процессов необходимо постоянное поступление кислорода в организм, достаточное количество которого можно получить, находясь на улице, а не в душных помещениях. Преобладающее большинство респондентов (93%) уделяют большое внимание прогулкам на свежем воздухе.

Так же была оценена приверженность студентов привычным интоксикациям, таким как курение и употребление алкоголя. Было выявлено, что большее количество студентов (80%) осознают вред, наносимый компонентами табачного дыма, и не подвержены табакокурению. К сожалению, часть студентов (26%) употребляет алкоголь больше 1 раза в нед., но тот факт, что более четверти опрошенных не употребляет алкоголь вообще, позволяет сделать оптимистичные выводы.

Здоровый образ жизни – это не только алгебраическая сумма таких факторов, как правильное питание, достаточное количество физических нагрузок и отсутствие вредных привычек, но и их тонкие взаимосвязи, переплетающиеся с эмоциональным состоянием. Мы задались вопросом: как сильно эмоциональное состояние способно влиять на такие естественные физиологические потребности, как приём пищи? Студентам было предложено оценить это влияние по пятибалльной шкале и большинство признало его как достаточно сильное – 4 балла.

### **Обсуждение результатов исследования**

На сегодняшний день профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними уделяется большое внимание во всем мире. Огромное значение придается процессам снижения распространенности нездорового питания и низкой физической активности, как наиболее распространенным факторам риска развития метаболического синдрома. В декларации подтверждается приверженность дальнейшему осуществлению «Глобальной стратегии ВОЗ по питанию, физической активности и здоровью» [12], в том числе, необходимости осуществления политических мер и выполнения действий, направленных на пропаганду здорового питания и повышения уровня физической активности среди всего населения.

В принятом ВОЗ документе «Глобальный план действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013-2020 гг.» в рамках выполнения обязательств, провозглашенных в Политической декларации ООН по неинфекционным заболеваниям (НИЗ), одобренной главами государств и правительств в сентябре 2011 г., определены действия, способствующие прогрессу в достижении к 2025 г. 9 глобальных целей в области неинфекционных заболеваний, включая сокращение на 25% преждевременной смертности от НИЗ и стабилизацию глобального числа случаев ожирения на уровне 2010 г. Разработаны рекомендации относительно борьбы с условиями, способствующими ожирению, и касающиеся критических периодов жизни, когда следует вести борьбу с детским ожирением.

Проведенное анкетирование обучающихся направлено на выявление факторов риска развития метаболического синдрома у данной категории опрошенных, поскольку преобладание отдельных факторов риска имеет четкую связь с образом жизни и возрастом. Это в свою очередь позволит создать, внедрить, совершенствовать образовательные профилактические программы для студентов СГМУ и разработать мероприятия по модификации имеющихся факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний.

В ходе анкетирования установлено, что часть студентов СГМУ (58%) имеют достаточную продолжительность сна, принимает пищу не менее 3 раз в день. Вечерний прием пищи происходит за 23 ч. до сна, причем предпочтение отдается приготовлению пищи в домашних условиях. Часть студентов позволяет себе питаться в кафе и столовых (17%). Считают свой режим питания правильным менее половины студентов (33%), и признают потребность в диетическом питании. Препятствием на пути к рациональному питанию студенты отмечают нехватку времени, недостаток денежных средств и отсутствие контроля. Преобладающее количество студентов не обращает внимания на состав продуктов, соотношение белков, жиров, углеводов, наличие вредных пищевых добавок в их составе. Большинство студентов употребляют овощи и фрукты 1-2 раза в неделю, регулярно рыбу и мясо, могут употреблять фастфуд, но в ограниченном количестве. К сладостям опрошенные относятся более лояльно, и в рационе они присутствуют практически каждый день. Выпивают в день 1 л. воды и более. Посещает занятия физкультурой или упражняется дома, уделяет большое внимание прогулкам на свежем воздухе и считает, что здоровый образ жизни – это не только алгебраическая сумма таких факторов как, правильное питание, достаточное количество физических нагрузок и отсутствие вредных привычек, но и их тонкие взаимосвязи, переплетающиеся с эмоциональным состоянием.

## Заключение

Из полученных данных можно сделать вывод, что часть студентов нашего университета старается придерживаться принципов здорового образа жизни, снижающего вероятность возникновения такого патологического состояния, как метаболический синдром и связанных с ним последствий. Однако, у студентов СГМУ выявлены нарушения структуры пищевого статуса: нарушение режима питания и его сбалансированности, недостаточное внимание к качеству пищевых продуктов, снижение содержания витаминов в рационе и микроэлементов из растительного сырья. Все это требует создания, совершенствования и внедрения образовательных профилактических программ для студентов СГМУ, а также проведения скрининговых мероприятий, включающих изучение анамнеза (в том числе наследственной отягощенности по избыточной массе тела), анализ антропометрических показателей (рост, вес, ИМТ, ОТ), исследование состояния углеводного, липидного, пуринового обменов, контроль артериального давления, пульса для раннего выявления факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

## Литература (references)

1. Беспалова И.Д. Лептин как индуктор воспаления и окислительного стресса при метаболическом синдроме // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т.13, №1. – С. 20–26. [Bespalova I.D. *Byulleten' sibirskoj mediciny*. Bulletin of Siberian Medicine. – 2014. – Т.13, N1. – P. 20-26. (in Russian)]
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых // Ожирение и метаболизм. – 2018. – 15(1). – С. 53-70. [Dedov I.I., Mel'nicenko G.A., Shestakova M.V. i dr. *Ozhirenie i metabolizm*. Obesity and metabolism. – 2018. – 15(1). – P. 53-70. (in Russian)]
3. Колопкова Т.А., Блинова В.В., Скворцова Ю.И. Метаболический синдром X – пандемия XXI века // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – №3(21). – С. 130-134. [Kolopkova T.A., Blinova V.V., Skvorcova Yu.I. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. Saratov Scientific and Medical Journal. – 2008. – N3 (21). – P. 130-134. (in Russian)]
4. Кравец Е.Б. Метаболический синдром в общей врачебной практике / Е.Б. Кравец, Ю.Г. Самойлова, Н.Б. Матюшева и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – № 1. – С.80–88. [Kravec E.B. *Byulleten' sibirskoj mediciny*. Bulletin of Siberian Medicine. – 2008. – № 1. – P. 80-88. (in Russian)]
5. План деятельности Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2016 по 2021 годы. - <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/stranitsa-922> [Plan *deyatelnosti Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii s 2016 po 2021 gody*. The plan of activities of the Ministry of Health of the Russian Federation from 2016 to 2021. (in Russian)].
6. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 №850н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при ожирении» [Priказ *Minzdrava Rossii*. Order of the Russian Ministry of Health from 09.11.2012 N850n (in Russian)]
7. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 №752н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при ожирении» [Priказ *Minzdrava Rossii*. Order of the Russian Ministry of Health from 09.11.2012 N752n (in Russian)]
8. Приказ Минздрава России от 07.11.2012 №677н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при ожирении» [Priказ *Minzdrava Rossii*. Order of the Russian Ministry of Health from 07.11.2012 N677n (in Russian)].
9. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 №851н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при ожирении» [Priказ *Minzdrava Rossii*. Order of the Russian Ministry of Health from 09.11.2012 N851n (in Russian)].
10. Haffner S.M., Haffner S., Mykkanen L., Stern M. Relationship of proinsulin and insulin to cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects // *Diabetologia*. – 1993. – V.42. – P. 1297-1302.
11. Laakso M., Sarlung H., Mykkanen L. Insulinresistance associated with lipid and lipoprotein abnormalities in subjects with varying degrees of glucose tolerance // *Arteriosclerosis*. – 1990. – V.10. – P. 223-231.
12. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

## Информация об авторах

Иванишкина Елена Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elena\_ivanishkina@mail.ru

*Крикova Анна Вячеславовна* – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, декан фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anna.krikova@mail.ru

*Диденко Владислав Николаевич* – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mr.didenko@mail.ru

*Волк Сергей Витальевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: wolf100477@yandex.ru

*Нанкевич Игорь Николаевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России E-mail: proctor12@yandex.ru

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

*Матюхина Ольга Антоновна* – студентка фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: zinaplysh@gmail.com

*Ковалева Анастасия Станиславовна* – студентка фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: schnittke0@gmail.com

*Новикова Мария Евгеньевна* – студентка фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: marinova31@gmail.com

**РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ НА ФОНЕ ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ**

© Иванишкина Е.В., Диденко В.Н., Крикова А.В., Евсеев А.В., Дмитриева Е.В.,  
Зайцева В.М., Волк С.В., Нанкевич И.Н.

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

*Резюме*

**Цель.** Составить социально-психологический портрет больных с патологией гепатобилиарной системы на фоне зависимости от алкоголя и выявить отношения к употреблению спиртосодержащих напитков и частоту употребления и оценить результаты анкетирования больных с патологией гепатобилиарной системы на фоне зависимости от алкоголя.

**Методика.** В анкетировании приняло участие 70 (тест AUDIT) и 12 (тест CAGE) человек с заболеваниями гепатобилиарной системы на фоне зависимости от алкоголя. Статистическая обработка данных включала методы описательной статистики. Построение доверительного интервала 95% ДИ проводилось по формуле для долей и частот методом Вальда. Достоверность различия изучаемых признаков оценивалась с использованием углового преобразования Фишера. Статистическая значимость признавалась при вероятности >95% ( $p < 0,05$ ). Статистический анализ результатов выполнен в Microsoft Excel 16 с использованием надстройки «Анализ данных».

**Результаты.** Портрет пациента с патологией гепатобилиарной системы на фоне зависимости от алкоголя: употребляет алкогольные напитки 2-3 раза в неделю и кратность приема составляет 3-4 раза в день. Выпивает более 180 мл водки, 750 мл вина или 1 л пива от 7 до 10 раз и более 50% респондентов, не способен остановиться, начав пить. За последний год испытывал необходимость выпить утром, чтобы прийти в себя после предшествующей тяжелой выпивки (опохмелиться) и испытывает чувство вины и (или) раскаяния после выпивки, неспособен вспомнить, что было накануне, из-за того, что выпивал. Считает выпивку причиной телесных повреждений, как у него самого, так и у других людей. Окружающие проявляют озабоченность, по поводу употребления алкоголя и предлагают прекратить выпивать. Первичное обследование больного с зависимостью от алкоголя, включающее в том числе, анкетирование, дает возможность составить социально-психологический портрет больного с более объективной информацией, что поможет установить психотерапевтический контакт с больным, а это в свою очередь улучшить результат лечения.

**Заключение.** Известно, что в клинической практике диагноз – алкогольная болезнь печени устанавливается редко. Таким образом, ранняя оценка поражений гепатобилиарной системы, в том числе, у лиц, злоупотребляющих алкоголем с использованием современных информативных методов исследования, является актуальной. В исследовании применяли скрининг-тест и опросник на алкоголизм с целью выявления нарушений, связанных с употреблением алкоголя и позволяющей диагностировать на начальном этапе злоупотребление алкоголем. В ходе проведенного исследования установлен социально-психологический портрет больного с патологией гепатобилиарной системы на фоне зависимости от алкоголя, что, на наш взгляд, является важным разделом анамнеза. Больные имеют синдром алкогольной зависимости с выраженной психической и физической зависимостью. Часть больных, критически оценивающих свое состояние, отмечали нарастание толерантности, провалы в памяти о том, что было накануне, также умалчивали о вспышках гнева и возбуждения, о скандалах в семье, нарушении общественного порядка.

*Ключевые слова:* алкоголь, болезни печени, анкетирование

**RESULTS OF QUESTIONNAIRES OF PATIENTS WITH HEPATOBILIARY SYSTEM PATHOLOGY AGAINST THE BACKGROUND OF ALCOHOL DEPENDENCE**

Ivanichkina E.V., Didenko V.N., Krikova A.V., Evseev A.V., Zaitseva V.M., Dmitrieva E.V., Volk S.V., Nankevich I.N.

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

### Abstract

**Objective.** To make a socio-psychological portrait of patients with the pathology of the hepatobiliary system on the background of alcohol dependence and to identify attitudes to the consumption of alcohol-containing drinks and its frequency and assess the results of the survey of patients with the pathology of the hepatobiliary system on the background of alcohol dependence.

**Methods.** The questionnaire involved 70 (AUDIT) and 12 (CAGE) people with hepatobiliary system diseases against the background of alcohol dependence. Statistical processing included descriptive statistics. The construction of a trust interval of 95% of DI was carried out according to the formula for shares and frequencies by the Wald method. The validity of the difference in the studied features was assessed using Fisher's angular transformation. Statistical significance was recognized with a probability of 95% ( $p < 0.05$ ). Statistical analysis of the results was performed in Microsoft Excel 16 using the Data Analysis add-on.

**Results.** The portrait of a patient with hepatobiliary system pathology against the background of alcohol dependence is as follows: he or she consumes alcoholic beverages 2-3 times a week with the frequency of 3-4 times a day. The person drinks more than 180 ml of vodka, 750 ml of wine or 1 litre of beer 7 to 10 times. Over 50% of the respondents cannot stop having started to drink. Over the past year the person felt the need to drink in the morning to recover from the previous heavy drink (to get drunk) and feel guilty and/or remorse after a drink, unable to remember what happened the day before, as well as the reason for drinking. He or she considers drinking to be the cause of injuries, both for him/herself and for other people. Surrounding people are concerned about drinking alcohol and suggest to stop it. Primary examination of a patient with alcohol addiction, which includes, among other things, questionnaire, makes it possible to make a socio-psychological portrait of the patient with more objective information, which will help to establish psychotherapeutic contact with the patient, which in turn will increase the result of treatment.

**Conclusion.** It is known that in clinical practice the diagnosis of alcoholic liver disease is rarely made. Thus, early assessment of lesions of the hepatobiliary system, including those in persons abusing alcohol using modern information methods of research, is relevant. Screening test and alcoholism questionnaire were used in the study in order to detect violations related to alcohol consumption and allow to diagnose alcohol abuse at the initial stage. In the course of the conducted study a socio-psychological portrait of a patient with hepatobiliary system pathology on the background of alcohol addiction was established, which, in our opinion, is an important part of anamnesis. Patients have alcohol addiction syndrome with a pronounced mental and physical dependence. Some of the patients, critically assessing their condition, noted an increase of tolerance, failures in memory of what was the day before, also kept silent about the outbreaks of anger and excitement, about scandals in the family and disorderly conduct.

*Keywords:* alcohol, liver disease, questionnaire

### Введение

Известно, что алкогольная болезнь печени (АБП) представляет собой широко распространенное заболевание, выявляемое у 10-25% мужчин и несколько реже у женщин большинства развитых стран. Медицинская и социальная значимость АБП связана со значительным ростом хронических заболеваний печени в общей структуре заболеваемости и смертности [2]. Для смертности и заболеваемости, связанных с алкоголем, а также для уровней и моделей употребления алкоголя характерны гендерные различия. Процентная доля обусловленных алкоголем случаев смерти среди мужчин составляет 7,7% всех глобальных случаев смерти по сравнению с 2,6% случаев смерти среди женщин. Общее употребление алкоголя на душу населения в 2010 г. среди мужчин и женщин во всем мире составило, в среднем, 19,4 л и 7,0 л чистого спирта, соответственно [7]. По некоторым данным [6] в США диагностическим критериям алкоголизма отвечают 13,8 млн. человек. Среди них более чем у 2 млн. отмечается поражение печени и около 14 тыс. ежегодно умирают от цирроза печени.

Болезни печени [4], связанные с употреблением алкоголя, протекают по трем клинико-морфологическим вариантам (стадиям): жировая дистрофия печени (стеатоз), алкогольный гепатит с фиброзом (стеатогепатит) и цирроз печени. Стеатогепатит, развивающийся при регулярном приеме большого количества алкоголя, как правило, при условии обязательной абстиненции, обратим. Острый алкогольный гепатит, возникающий при алкогольных эксцессах, может протекать от бессимптомного «биохимического» расстройства, незаметного для больного, до молниеносной печеночной недостаточности и смерти. Цирроз печени в исходе

стеатоза/стеатогепатита предусматривает патологическую трансформацию структуры нормальной печеночной паренхимы, что приводит к клиническим проявлениям портальной гипертензии и печеночной недостаточности. Учитывая, что употребление алкоголя связано с риском развития тяжелых проблем со здоровьем цель работы – составить социально-психологический портрет больных с патологией гепатобилиарной системы на фоне зависимости от алкоголя и выявить отношения к употреблению спиртосодержащих напитков и частоту употребления и оценить результаты анкетирования больных с патологией гепатобилиарной системы на фоне зависимости от алкоголя.

## Методика

Тест AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) разработан Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и широко используется уже более 30 лет для выявления нарушений, связанных с употреблением алкоголя, как скрининг-тест на алкоголизм. Шкала оценки теста AUDIT: 1-7 баллов – безопасное употребление алкоголя (риск алкоголизма минимальный), если человек потребляет не более 2-х порций алкоголя в день (это 0,5 л пива = 300 мл вина = 50-60 г водки), и пьет не чаще 5 раз в неделю; 8-15 баллов – опасное потребление алкоголя (установившийся тип потребления), несущий с собой высокий риск будущего ущерба здоровью, который еще не привел к зависимости; Вас критикуют и не одобряют другие люди, что иногда приводят к социальным последствиям типа домашних конфликтов, финансовых трудностей и опозданий на работу; 16-19 баллов – вредное потребление алкоголя, он наносит ущерб Вашему физическому и психическому здоровью. Стадия окончательного формирования синдрома абстиненции (похмелья). Появление кратковременных запоев с выпадением из нормального хода жизни. Вас часто критикуют окружающие за неблагоприятные социальные последствия, разного вида.

20 баллов и выше – синдром алкогольной зависимости. Алкоголь занял центральное место в Вашей жизни. У Вас выраженная психическая и физическая зависимость. Такое состояние характеризуется наличием «тяги к выпивке», неконтролируемого употребления алкоголя, нарушением способности контролировать начало, прекращение и уровень использования алкоголя, а также возвратом к употреблению после периода воздержания и восстановлением прежнего уровня выпивки.

Тест «CAGE» оценивали следующим образом: 1) Положительный ответ на один из четырех вопросов (даже если таковым является последний – четвертый) не дает оснований для конкретных выводов; 2) Положительные ответы на два вопроса свидетельствуют об употреблении спиртных напитков; 3) Положительные ответы на три вопроса позволяют предполагать систематическое употребление алкоголя; 4) Положительные ответы на все четыре вопроса почти наверняка указывают на систематическое употребление алкоголя, приближающееся к состоянию зависимости (алкоголизму); 5) Отрицательные ответы на все 4 вопроса либо предполагают действительно трезвеннический образ жизни, либо нежелание пациента дать искренние ответы.

В анкетировании (тест AUDIT) приняло участие 70 человек, находящихся на стационарном лечении в ОГБУЗ СОКБ в 2018-2019 гг. с заболеваниями гепатобилиарной системы на фоне зависимости от алкоголя. Из 70 человек, прошедших первый этап анкетирования, добровольно согласились дать ответы на тест CAGE 12 человек.

Статистическая обработка данных включала методы описательной статистики. Построение доверительного интервала 95% ДИ проводилось по формуле для долей и частот методом Вальда. Достоверность различия изучаемых признаков оценивалась с использованием углового преобразования Фишера. Статистическая значимость признавалась при вероятности >95% ( $p < 0,05$ ). Статистический анализ результатов выполнен в Microsoft Excel 16 с использованием надстройки «Анализ данных».

## Результаты исследования

По данным ВОЗ вредное употребление алкоголя приводит к значительному бремени болезней, социальному и экономическому бремени в мире: в результате вредного употребления алкоголя ежегодно происходит 3 млн. смертей, что составляет 5,3% всех случаев смерти. Вредное употребление алкоголя является причинным фактором более чем 200 нарушений здоровья, связанных с болезнями и травмами. 5,1% общего глобального бремени болезней и травм обусловлено алкоголем, согласно оценкам в показателях ДАЛИ (годы жизни, утраченные в



результате инвалидности). Потребление алкоголя приводит к смерти и инвалидности относительно на более ранних стадиях жизни. Среди людей в возрасте 20-39 лет примерно 13,5% всех случаев смерти связаны с алкоголем; существует причинно-следственная связь между вредным употреблением алкоголя и целым рядом психических и поведенческих расстройств, других неинфекционных нарушений здоровья, а также травм. В последнее время установлены причинно-следственные связи между вредным употреблением алкоголя и заболеваемостью такими инфекционными болезнями, как туберкулез, а также течением ВИЧ/СПИДа. Помимо последствий для здоровья вредное употребление алкоголя наносит значительный социальный и экономический ущерб отдельным людям и обществу в целом.

На первом этапе была изучена классификация АБП по МКБ-10: алкогольная жировая дистрофия печени (K70.0), алкогольный гепатит (K70.1), алкогольный фиброз и склероз печени (K70.2), – алкогольный цирроз печени (K70.3), алкогольная печеночная недостаточность (K70.4), алкогольная болезнь печени неуточненная (K70.9). АБП может иметь различные клинические варианты – от бессимптомных, латентных форм, до тяжелых, прогностически неблагоприятных [1]. В ходе работы с официальными отчетными документами Федеральной службы государственной статистики (табл. 1) установили, что в первом полугодии 2019 г. (относительно такого периода 2018 г.) выросла летальность лиц с новообразованиями (+2,2), от случайных отравлений алкоголем (+0,7), болезнью органов пищеварения (+0,8).

По данным Минздрава России (табл. 2) наблюдается снижение количества лиц, взятых под диспансерное наблюдение, больных с впервые в жизни установленным диагнозом и численность больных, состоящих на учете в лечебно-профилактических организациях. Эта тенденция наблюдается с 2010 по 2018 г.

Таблица 1. Распределение умерших по причинам смерти (данные Федеральной службы государственной статистики)

Причины	Первое полугодие							справочно на 100 тыс. человек населения за 2018 г. в целом
	Тыс. человек			2019 г. в % ко всем умершим	На 100 тыс. человек населения			
	2019 г.	2018 г.	Прирост (+), снижение (-)		2019 г.	2018 г.	2019 г. в % к 2018 г.	
Всего умерших	918,5	946,9	-28,4	100	1262,8	1300,8	97,1	1245,6
из них от:								
болезней системы кровообращения	441,3	444,3	-3,0	48,0	606,7	610,3	99,4	583,1
новообразований	149,4	147,2	+2,2	16,3	205,4	202,2	101,6	203,0
внешних причин	64,8	66,6	-1,8	7,0	89,0	91,6	97,2	98,5
из них от:								
транспортных несчастных случаев	7,4	8,0	-0,6	0,8	10,2	11,0	92,7	13,0
случайных отравлений алкоголем	3,9	3,2	+0,7	0,4	5,4	4,5	120,0	7,5
самоубийств	8,8	9,5	-0,7	1,0	12,0	13,0	92,3	12,4
убийств	3,9	4,1	-0,2	0,4	5,4	5,6	96,4	5,4
болезней органов ЖКТ	48,5	47,7	+0,8	5,3	66,7	65,6	101,7	65,0
болезней органов дыхания	31,1	33,1	-2,0	3,4	42,8	45,5	94,1	41,6
некоторых инфекционных болезней и паразитарных инфекций	16,2	16,5	-0,3	1,8	22,2	22,7	97,8	23,6

Возможно, такая динамика является результатом антиалкогольной политики в Российской Федерации, которая в последние десятилетия нацелена на снижение количества лиц с алкогольной зависимостью: программа «Здоровое развитие» (2014 г.); снижение минимальной цены на водку; инициирование проекта социальной коммуникации «Фабрика здоровья», направленного на устранение факторов риска (в том числе расстройств, связанных с употреблением алкоголя) и нацеленных на активных людей трудоспособного возраста (2015 г.); увеличение минимальной цены на алкоголь; внедрение системы регистрации алкоголя на уровне розничной торговли (2016 г.). Тем не менее, в России количество лиц, страдающих алкоголизмом,

достигает 5 млн. человек, что обуславливает, в том числе 68% смертей от циррозов печени, 60% от панкреатитов, 23% смертей от сердечно-сосудистых патологий [5]. В клинической практике алкогольная болезнь печени устанавливается неоправданно редко. В связи с этим актуальным является ранняя оценка поражений гепатобилиарной системы, в том числе, у лиц, злоупотребляющих алкоголем с использованием современных методов исследования.

На втором этапе исследования был проведен скрининг-теста на алкоголизм с целью выявления нарушений, связанных с употреблением алкоголя. Добровольно согласились ответить на вопросы анкеты 70 больных с поражением гепатобилиарной системы на фоне зависимости от алкоголя, находящихся на лечении в стационаре ОГБУЗ СОКБ в 2018-2019 гг. Результаты эксперимента отражены в табл. 3.

Таблица 2. Заболеваемость населения алкоголизмом и алкогольными психозами (данные Минздрава России, расчет Росстата)

Показатели	Годы								
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Взято под диспансерное наблюдение больных с впервые в жизни установленным диагнозом в отчетном году									
всего, тыс. человек	153,9	138,1	122,8	112,2	109,1	103,6	95,0	78,2	75,8
на 100 тыс. населения	107,8	96,6	85,7	78,2	74,7	70,7	64,8	53,2	51,6
Численность больных, состоящих на учете в лечебно-профилактических организациях на конец отчетного года									
всего, тыс. человек	1953,1	1865,9	1807,9	1746,5	1690,0	1577,0	1444,5	1304,6	1208,6
на 100 тыс. населения	1367,1	1304,3	1261,2	1215,7	1155,4	1076,2	984,0	888,2	823,4

Таблица 3. Оценка теста AUDIT, (n=70)

Вопросы	Варианты ответов	Экстенсивный показатель положительных ответов, %	95%
Как часто Вы употребляете алкогольные напитки?	Никогда	0,00	0,00-0,00
	Примерно раз в мес.	25,00	0,50-49,50
	2-4 раза в мес.	25,00	0,50-49,50
	2-3 раза в нед.	41,67	13,77-69,56
	4 раза в нед. или чаще	8,33	7,30-23,97
Какова Ваша обычная доза алкогольных напитков в день выпивки?	1-2 раза	16,67	4,42-37,75
	3-4 раза	33,33	6,66-60,01
	5-6 раза	0,00	0,00-0,00
	7-9 раза	25,00	0,50-49,50
	10+раз	25,00	0,50-49,50
Как часто Вы выпиваете более 180 мл водки, 750 мл вина или 1 л пива?	никогда	8,33	7,30-23,97
	реже раза в мес.	25,00	0,50-49,50
	раз в мес.	16,67	4,42-37,75
	раз в нед.	41,67	13,77-69,56
	каждый или почти каждый день	8,33	7,30-23,97
к часто за последний год Вы чувствовали, что не способны остановиться, начав пить?	никогда	33,33	6,66-60,01
	реже раза в мес.	16,67	4,42-37,75
	раз в мес.	33,33	6,66-60,01
	раз в нед.	8,33	7,30-23,97
	каждый или почти каждый день	8,33	7,30-23,97
Как часто за последний год Вы из-за выпивки не сделали то, что от Вас обычно ожидают?	никогда	66,67	39,99-93,34
	реже раза в мес.	8,33	7,30-23,97
	раз в мес.	25,00	0,50-49,50
	раз в нед.	0,00	0,00-0,00
	каждый или почти каждый день	0,00	0,00-0,00
Как часто за последний год Вам необходимо было выпить утром, чтобы прийти в себя после предшествующей тяжелой выпивки (опохмелиться)?	никогда	33,33	6,66-60,01
	реже раза в мес.	25,00	0,50-49,50
	раз в мес.	16,67	4,42-37,75
	раз в нед.	25,00	0,50-49,50
	каждый или почти каждый день	0,00	0,00-0,00
Как часто за последний год у Вас было чувство вины и (или) раскаяния после	никогда	50,00	21,71-78,29
	реже раза в мес.	8,33	7,30-23,97

выпивки?	раз в мес.	0,00	0,00-0,00
	раз в нед.	41,67	13,77-69,56
	каждый или почти каждый день	0,00	0,00-0,00
Как часто за последний год Вы были неспособны вспомнить, что было накануне, из-за того, что Вы выпивали?	никогда	58,33	30,44-86,23
	реже раза в мес.	16,67	4,42-37,75
	раз в мес.	8,33	7,30-23,97
	раз в нед.	16,67	4,42-37,75
	каждый или почти каждый день	0,00	0,00-0,00
Являлись ли когда-нибудь Ваши выпивки причиной телесных повреждений у Вас или других людей?	нет	58,33	30,44-86,23
	да, но не в течение последнего года	16,67	4,42-37,75
	да, в течение последнего года	25,00	0,50-49,50
Случалось ли, что Ваш родственник, знакомый, доктор или другой медицинский работник проявлял озабоченность по поводу Вашего употребления алкоголя либо предлагал прекратить выпивать?	нет	41,67	13,77-69,56
	да, но не в течение последнего года	0,00	0,00-0,00
	да, в течение последнего года	58,33	30,44 -86,23

Примечание. 95% – доверительный интервал экстенсивного показателя положительных ответов,  $p < 0,05$

При анализе результатов анкетирования установили, что 41,67% (95% ДИ 13,77% – 69,56%) респондентов употребляет алкогольные напитки 2-3 раза в неделю и кратность приема составляет 3-4 раза в день – 33,33% случаев (95% ДИ 6,66% – 60,01%). Выпивают более 180 мл водки, 750 мл вина или 1 л пива от 7 до 10 раз и более 50% респондентов, 33,33% опрошенных (95% ДИ 6,66% – 60,01%) респондентов, не способны остановиться, начав пить – 1 раз в месяц. В 25,00% (95% ДИ 0,50% – 49,50%)

случаев отметили, что за последний год раз в неделю испытывали необходимость выпить утром, чтобы прийти в себя после предшествующей тяжелой выпивки (опохмелиться). Чувство вины и (или) раскаяния после выпивки никогда не испытывали 66,67% случаев (95% ДИ 39,99% – 93,34%).

Неспособность вспомнить, что было накануне, из-за того, что человек выпивал 1 раз в неделю отметили 16,67% случаев (95% ДИ 4,42% – 37,75%), были и те, кто отметил, что никогда такого не случалось 58,33% (95% ДИ 30,44% – 86,23%). В 25,00% (95% ДИ 0,50% – 49,50%) случаев респонденты отметили выпивку причиной телесных повреждений, как у них самих, так и у других людей. На вопрос о том, случалось ли, чтобы родственник, знакомый, доктор или другой медицинский работник проявлял озабоченность по поводу употребления алкоголя либо предлагал прекратить выпивать, более половины респондентов (58,33% (95% ДИ 30,44% – 86,23%)) ответили утвердительно.

Вторым этапом эксперимента было проведение анкетирования по опроснику CAGE, позволяющему диагностировать на начальном этапе злоупотребление алкоголем. В ходе анализа анкет установлено, что ответ «да» на первые два вопроса выбрали 50% опрошенных, что свидетельствует о проблеме с алкоголем (табл. 4).

Таблица 4. Оценка теста CAGE (n=12)

Вопросы	Варианты ответов	Экстенсивный показатель положительных ответов в %	95% Доверительный интервал
1. Возникло ли у Вас ощущение того, что Вам следует сократить употребление спиртных напитков?	Да	50,0	21,71-78,29
	Нет	50,0	21,71-78,29
2. Вызывало ли у Вас чувство раздражения, если кто-то из окружающих (друзья, родственники) говорил Вам о необходимости сократить употребление спиртных напитков?	Да	50,0	21,71-78,29
	Нет	50,0	21,71-78,29
3. Испытывали ли Вы чувство вины, связанное с употреблением спиртных напитков?	Да	41,67	13,77-69,56
	Нет	58,33	30,44-86,23
4. Возникло ли у Вас желание принять спиртное, как только Вы просыпались после имевшего места употребления алкогольных напитков?	Да	41,67	13,77-69,56
	Нет	58,33	30,44-86,23

Примечание. 95% – доверительный интервал экстенсивного показателя, выявленного анамнеза,  $p < 0,05$

Таким образом, первичное обследование больного с зависимостью от алкоголя, включающее в том числе, анкетирование, дает возможность составить социально-психологический портрет больного

с более объективной информацией, что поможет установить психотерапевтический контакт с больным, что в свою очередь улучшит результат лечения.

### Обсуждение результатов исследования

По данным Федеральной службы государственной статистики в первом полугодии 2019 г. (относительно тоже периода 2018 г.) выросла летальность лиц от случайных отравлений алкоголем (+0,7), болезней органов пищеварения (+0,8). В течении и прогрессировании алкогольной болезни выделяют три стадии. На первой формируется психическая зависимость, на второй – развивается физическая зависимость, а третья стадия являет собой классический вариант хронического алкоголизма в медицинском понимании [3]. Одно из ведущих мест среди висцеральных поражений при злоупотреблении алкоголем занимает патология печени. Алкоголь, являясь гепатотропным токсином, оказывает на печень, как прямое повреждающее действие, так и опосредованное [1]. Алкогольная болезнь печени представляет собой прогрессирующее заболевание, развивающееся в зависимости от длительности, частоты, степени алкогольного воздействия от стеатоза до цирроза печени с его осложнениями. В ходе эксперимента установлено, что больше половины опрошенных употребляют алкоголь, наносящий ущерб физическому и психическому здоровью респондента, находятся в стадии окончательного формирования синдрома абстиненции (похмелья), отмечают появление запоев с выпадением из нормального хода жизни. Респондентов часто критикуют окружающие за неблагоприятные социальные последствия, разного вида.

По ответам можно заключить, что респонденты имеют синдром алкогольной зависимости. Алкоголь занял центральное место в их жизни. Наблюдается выраженная психическая и физическая зависимость. Такое состояние характеризуется наличием «тяги к выпивке», неконтролируемого употребления алкоголя, нарушением способности контролировать начало, прекращение и уровень использования алкоголя, а также возвратом к употреблению после периода воздержания и восстановлением прежнего уровня выпивки. У многих отмечается опасное потребление алкоголя (установившийся тип потребления), несущий с собой высокий риск будущего ущерба здоровью, который еще не привел к зависимости.

### Заключение

Известно, что в клинической практике диагноз – алкогольная болезнь печени устанавливается редко. Таким образом, ранняя оценка поражений гепатобилиарной системы, в том числе, у лиц, злоупотребляющих алкоголем с использованием современных информативных методов исследования, является актуальной. В исследовании применяли скрининг-тест и опросник на алкоголизм с целью выявления нарушений, связанных с употреблением алкоголя и позволяющей диагностировать на начальном этапе злоупотребление алкоголем. В ходе проведенного исследования установлен социально-психологический портрет больного с патологией гепатобилиарной системы на фоне зависимости от алкоголя, что, на наш взгляд, является важным разделом анамнеза. Больные имеют синдром алкогольной зависимости с выраженной психической и физической зависимостью. Часть больных, критически оценивающих свое состояние, отмечали нарастание толерантности, провалы в памяти о том, что было накануне, также умалчивали о вспышках гнева и возбуждения, о скандалах в семье, нарушении общественного порядка.

### Литература (references)

1. Винникова М.А., Жиров И.В., Ненастьева А.Ю. Алкогольная болезнь печени: вопросы диагностики и лечения // Уральский медицинский журнал. – 2007. – №5. – С. 24-30. [Vinnikova M.A., ZHirov I.V., Nenast'eva A.YU. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. Ural Medical Journal. – 2007. – N5. – P. 24-30. (in Russian)]
2. Винницкая Е.В., Киселева А.В. Алкогольная болезнь печени в практике // Гастроэнтерология. – №7. – 2014. – С. 22-28. [Vinnickaya E.V., Kiseleva A.V. *Gastroenterologiya*. Gastroenterology. – N7. – 2014. – P. 22-28. (in Russian)]
3. Москаленко В. Д. Медицинские последствия алкоголизма и наркомании // Наркология. – 2007. – №7. – С. 52-53. [Moskalenko V.D. *Narkologiya*. Drugs. – 2007. – N7. – P. 52-53. (in Russian)]
4. Самсонов А.А., Плотникова Е.Ю., Никушкина И.Н. и др. Алкогольная болезнь печени и алкоголизм – две болезни и одна проблема // Медицинский совет. – №10. – 2013. – С. 38-41. [Samsonov A.A., Plotnikova E.Ju., Nikushkina I.N. i dr. *Medicinskij sovet*. Medical advice. – N10. – 2013. – P.38-41. (in Russian)]
5. Специальный доклад Уполномоченного по правам человека в Смоленской области. – [http://map.rightsrf.ru/Karta\\_Yadro/prav\\_z\\_karta/sub\\_fed/centraln\\_fed/smolenskaya\\_oblast/dokument\\_smolensk/](http://map.rightsrf.ru/Karta_Yadro/prav_z_karta/sub_fed/centraln_fed/smolenskaya_oblast/dokument_smolensk/)

dokument\_9/dokument\_9web.pdf [*Special'nyj doklad Upolnomochennogo po pravam cheloveka v Smolenskoj oblasti*. Special report of the Commissioner for Human Rights in the Smolensk region. [http://map.rightsrf.ru/Karta\\_Yadro/prav\\_z\\_karta/sub\\_fed/centraln\\_fed/smolenskaya\\_oblast/dokument\\_smolensk/dokument\\_9/dokument\\_9web.pdf](http://map.rightsrf.ru/Karta_Yadro/prav_z_karta/sub_fed/centraln_fed/smolenskaya_oblast/dokument_smolensk/dokument_9/dokument_9web.pdf) (in Russian)]

6. Kim W.R., Brown R.S., Terrault N.A., El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop // *Hepatology*. – 2002. – V.36. – P. 227-242.
7. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>

### **Информация об авторах**

*Иванишкина Елена Владимировна* – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elena\_ivanishkina@mail.ru

*Диденко Владислав Николаевич* – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mr.didenko@mail.ru

*Крикова Анна Вячеславовна* – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, декан фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anna.krikova@mail.ru

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

*Дмитриева Елена Владимировна* – старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vernulas@mail.ru

*Зайцева Вера Михайловна* – кандидат психологических наук, доцент кафедры иностранных языков, начальник международного управления ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: verazaytseva@yandex.ru

*Волк Сергей Витальевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: wolf100477@yandex.ru

*Нанкевич Игорь Николаевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: proctor12@yandex.ru

УДК 616-053.9-07-084

14.01.04 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.11

**ГЕРИАТРИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ – РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА**

© Подковина М.И., Костючкова Е.С., Баженова Д.С., Голованова Е.Д.

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

**Цель.** Изучить распространенность гериатрических синдромов – старческой астении и депрессии в сравнении у жителей города и села Смоленского региона.

**Методика.** Проведен анализ данных состояние здоровья, полученных с помощью метода комплексной гериатрической оценки (КГО) у 380 человек (200 пациентов – жители города, 180 пациентов – жители села), разделенных на 2 возрастные группы (65-74 года, 75-85 лет). В каждой возрастной группе по скрининговой шкале «Возраст не помеха» проведен отбор пациентов с предполагаемым синдромом старческой астении (сумма баллов 3 и более). Для диагностики депрессии использовалась гериатрическая шкала депрессии (GDS-15), включающая 15 вопросов. Депрессия диагностировалась при количестве положительных ответов 5 и более.

**Результаты.** В ходе работы выяснилось, что частота распространенности синдрома старческой астении значительно увеличивается в возрасте старше 75 лет, что требует коррекции медикаментозной терапии с учетом «гериатрического компонента» в структуре диагноза, но частота ее распространенности ниже у жителей села, по сравнению с городскими пациентами. В структуре больных преобладают женщины в обеих возрастных когортах вне зависимости от места проживания. Депрессия выявляется у каждого третьего пациента в возрасте 65-74 лет, а к 75-годам она встречается у более чем половины пациентов, обращающихся на амбулаторный прием. Наличие старческой астении значительно влияет на распространённость депрессии.

**Заключение.** Высокая распространенность наиболее социально значимых гериатрических синдромов – старческой астении и депрессии требует широкого внедрения в клиническую практику методики комплексного гериатрического осмотра у пациентов старших возрастных групп и подготовку врачей первичного звена по профилю «гериатрия» для увеличения времени «здорового функционирования», снижения смертности и увеличение продолжительности жизни пациентов пожилого и старческого возраста.

*Ключевые слова:* гериатрические синдромы, старческая астения, депрессия

## GERIATRIC SYNDROMES – PREVALENCE, DIAGNOSIS, PREVENTION

Podkovina M.I., Kostyuchkova E.S., Bazhenova D.S., Golovanova E.D.

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

**Objective.** To study the prevalence of geriatric syndromes – senile asthenia and depression in comparison with residents of the city and village of the Smolensk region.

**Methods.** The analysis of health status data obtained using the method of integrated geriatric assessment (CGI) in 380 people (200 patients - residents of the city, 180 patients - residents of the village) were divided into 2 age groups (65-74 years, 75-85 years). In each age group, according to the screening scale “Age is not a hindrance,” the selection of patients with the presumed syndrome of senile asthenia (total score of 3 or more) was performed. The geriatric Depression Scale (GDS-15), including 15 questions, was used to diagnose depression. Depression was diagnosed with a positive response of 5 or more.

**Results.** In the course of the work, it became clear that the prevalence of senile asthenia syndrome is significantly increased at the age of over 75, which requires correction of drug therapy taking into account the “geriatric component” in the diagnosis structure, but its prevalence is lower in rural residents compared with urban patients. The structure of patients is dominated by women in both age cohorts, regardless of the place of residence. Depression is detected in every third patient aged 65-74 years, and by the age of 75 it occurs in more than half of the patients who are referred to outpatient departments. The presence of senile asthenia significantly affects the prevalence of depression.

**Conclusions.** The high prevalence of the most socially significant geriatric syndromes - senile asthenia and depression requires the widespread introduction in clinical practice of a comprehensive geriatric

examination technique for patients of older age groups and the training of primary care physicians in the geriatrics profile to increase the duration of «healthy functioning», reduce mortality and increase the duration of the lives of elderly and senile patients.

*Keywords:* geriatric syndromes, senile asthenia, depression

## Введение

В Российской Федерации происходит стремительное «постарение» населения – прирост старшей возрастной группы в течение 5 лет (с 2013 по 2017 г.) составил почти 12%, и в конце 2017 г. удельный вес этой категории граждан уже составлял 20,8% от общей численности населения. Динамика «постарения» населения Смоленской области, входящего в ЦФО, наглядно отражает этот системный процесс – при сокращении общей численности со скоростью более 5 тыс. в год, за последние 5 лет практически в два раза выросла численность тех, кому «за 90 лет», а количество населения старше 60 лет составило в 2019 г. 25,5% от общей численности населения региона. Старение населения вносит существенный вклад в распространение синдрома старческой астении (СА), тяжелых расстройств эмоциональной и когнитивной сферы. Синдром «старческой астении» («хрупкости») является ведущим и наиболее значимым по своим последствиям в современной гериатрии [1, 2]. Депрессия и деменция – наиболее значимые психические расстройства у гериатрических пациентов, снижающие их способность к самообслуживанию [3-5]. Важным для лечебно-профилактических учреждений, оказывающих помощь пациентам пожилого и старческого возраста, является широкое применение комплексного гериатрического осмотра (КГО) для своевременного выявления и коррекции гериатрических синдромов – саркопении, падений, мальнутриции, тревожно-депрессивного синдрома, когнитивной дисфункции, что будет способствовать более ранней диагностике и предупреждению старческой астении.

Для оказания более квалифицированной помощи, улучшения качества жизни и социальной адаптации лиц данной возрастной группы, представляет особый интерес изучение распространенности гериатрических синдромов, в частности старческой астении и депрессии и разработка мероприятий по их профилактике и реабилитации, что особенно важно для врачей первичного звена (участковых терапевтов, врачей общей практики, гериатров поликлиник), оказывающих основную помощь пациентам старших возрастных групп [6, 7].

## Методика

Обследование пациентов гериатрического профиля с помощью метода комплексной гериатрической оценки (КГО) проводилось на базе ОГБУЗ «Поликлиника № 3» и ОГБУЗ «Смоленский областной клинический госпиталь для ветеранов войн» в период 1.09.2018 – 31.03.2019. В 1 исследуемую выборку (жители города) было включено 200 пациентов, разделенных на 2 возрастные группы: I группа (N=100) от 65 до 74 лет (мужчин - 22, женщин – 78 чел.); II группа (N=100) от 75 до 84 лет (мужчин - 15, женщин - 85 чел.). Во 2 выборку (жители села) включено 180 пациентов старше 65 лет (35 мужчин, 145 женщин в возрасте 60-85 лет) из близлежащих населенных пунктов районных центров Смоленской области (г. Рудня, г. Демидов, г. Велиж). Пациенты 2 выборки также были разделены на две возрастные группы: I – от 65 до 74 лет (N=120), и II – от 75 до 84 лет (N=60). Обследование проводилось на базах Центров комплексного социального обслуживания населения в период с февраля 2019 по ноябрь 2019 гг.

Со всеми участниками подписывалось информированное согласие. Для диагностики старческой астении (СА) использовалась скрининговая шкала «Возраст не помеха». СА верифицировалась при 3 и более положительных ответах. В дальнейшем всем пациентам исследуемых групп для верификации/опровержения «синдрома старческой астении» проводилась динамометрия и тест «скорости ходьбы на 4 метра» (за популяционные нормы принимались: сила сжатия правой или левой кисти для мужчин – 30 кг, для женщин – 20 кг; и скорость ходьбы при значениях >0,8 м/с). Тесты проводились в рамках КГО.

Для диагностики депрессии использовалась гериатрическая шкала депрессии (GDS-15), включающая 15 вопросов. Депрессия диагностировалась при количестве положительных ответов 5 и более.

Протоколы КГО заполнялись студентами 6 курса лечебного факультета и клиническими ординаторами кафедры. Консультации пациентов с заполнением заключения гериатра и рекомендациями по коррекции гериатрических синдромов проводились сотрудниками кафедры и врачами-гериатрами.

На третьем этапе изучалась частота назначения гипотензивных, антидепрессантов, препаратов группы витаминов (D и Ca) у пациентов старших возрастных групп по данным КГО, амбулаторных карт и историй болезни. С каждым участником исследования подписывалось информированное согласие, одобренное Этическим комитетом СГМУ. По структуре исследование было одномоментным, нерандомизированным. Результаты исследования обрабатывались с помощью программных пакетов Statistica 10 и MS Excel 10. Достоверность отличий средних оценивалась с помощью критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

При анализе полученных данных было установлено, что синдром «старческой астении» (СА), диагностированный только по скрининговой шкале «Возраст не помеха» встречался среди городских жителей в 1 группе у 31,3% обследуемых, во 2 группе – у 46,4%. Среди сельских жителей распространенность СА была выше и составила в 1 гр. – 41,5 %, во 2 группе – 54,5%. Однако, синдром «старческой астении» не подтверждался данными динамометрии и тестами на скорость походки, которые входят в комплексный гериатрический осмотр и в обязательном порядке проводятся гериатрами. Задачей участкового терапевта и врача общей практики является определение показаний для направления пациентов старше 60 лет на консультацию к гериатру. Показанием является сумма баллов 3 и более по шкале «Возраст не помеха» Таким образом, при проведении первичного скрининга врачами первичного звена каждый третий пациент в пожилом возрасте и старше, как в городе, так и на селе будет нуждаться в консультации гериатра, и у половины пациентов в старческом возрасте требуется проведение КГО.

В дальнейшем, при проведении КГО у пациентов с 3 и более баллами по шкале «Возраст не помеха» была проведена динамометрия и тест на скорость ходьбы (4 м). Данные тесты, используются для оценки функции скелетных мышц (рекомендации EWGSOP 2010 – Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей). После верификации старческой астении подтверждалась у городских жителей уже только в 17,6% случаев в 1 группе, и 39,2% – во 2 группе. А среди жителей села распространенность СА оказалась еще ниже: в 1 группе – 7,3%; во 2 группе – 27,5%. Таким образом, данные полученные при изучении параметров, определяющих мышечную силу (динамометрия) и мышечную функцию (тест на скорость походки) показали, что у сельских жителей распространенность СА значительно ниже, чем у аналогичного контингента городских жителей.

В настоящее время существуют проблемы недостаточной диагностики и лечения депрессии (ДП) у пожилых людей, поскольку она распознается менее чем у четверти страдающих ей и только около половины тех, у кого была диагностирована депрессия, получают адекватное лечение.

Изучение частоты распространенности депрессии по шкале GDS-15 среди городских жителей показало, что она встречалась у 31% пациентов в I группе у 52% – во II группе. Анализ гендерных особенностей частоты встречаемости депрессии обнаружил, что в I группе она была диагностирована у 23,7% мужчин и 31,4% лиц женского пола, во II группе – у 15% мужчин и 60% женщин. Наличие депрессии было тесно связано с синдромом старческой астении. У городских пациентов со СА с увеличением возраста наблюдается плавный рост частоты встречаемости депрессии: в 1 группе – она была выявлена в 65% случаев, во 2 группе в 70%. В то время как при отсутствии СА депрессия встречалась только у 15 % пациентов в возрасте 65-74г, и 37% в возрасте 75-84 г. У жителей села в I гр. частота встречаемости депрессии была сопоставима с городскими жителями (29,7%;  $p > 0,05$ ), однако во II группе ее распространенность была ниже, (35,5% у жителей села против 52,3% у жителей города,  $p < 0,05$ ). У жителей села частота встречаемости депрессии была в два раза выше у пациентов со СА в обеих возрастных группах. Что касается гендерных особенностей, то у жителей села депрессия также ассоциировалась с женским полом, особенно во II группе, где она встречалась у 68% женщин со старческой астенией.

Можно предположить, что по мере старения, депрессия вносит все больший вклад в развитие СА, снижая физическую активность и когнитивные способности пациента, а также способствует прогрессии других гериатрических синдромов.

Одной из задач исследования явился анализ некоторых аспектов медикаментозной терапии у пациентов старших возрастных групп. При оценке частоты назначения гипотензивных препаратов, а именно ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторов (ББ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРАП), оказалось, что в 1 возрастной группе как среди городских жителей, так и среди жителей села назначение иАПФ и ББ встречалось с одинаковой частотой, но начиная со 2-ой группы частота назначения иАПФ и БРАП увеличивалась и составляла уже более 75%, что было связано с ростом распространенности ХСН у лиц старческого возраста вне зависимости от места проживания. Диуретики использовались приблизительно у 50%



пациентов в каждой возрастной группе. Частота использования антагонистов кальция была значительно ниже (1 группа – 17%, 2 группа – 21%)

Анализ частоты назначения фиксированных комбинаций гипотензивных лекарственных средств показал, что наиболее часто использовалась комбинация: иАПФ + диуретик, от 14% в 1 группе. до 30% во 2 группе. Все остальные фиксированные комбинации использовались реже – от 4 до 10%. Использование фиксированных комбинаций является оптимальным у пациентов без старческой астении. Что касается возрастной группы старше 75 лет, особенно при наличии более чем у половины пациентов СА, то оптимальной тактикой является монотерапия. Следует отметить, что и в стационаре, и в амбулаторной практике у пациентов старше 85 лет врачи придерживались тактики «монотерапии», за исключением пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, нарушениями ритма и перенесенным мозговым инсультом.

Поэтому проведение КГО необходимо для уменьшения риска полипрагмазии, развития ортостатической гипотензии у пациентов со старческой астенией. Следует отметить, что назначение фиксированных комбинаций, включающих более 2 препаратов проводилось как у жителей села, так и у городских пациентов по конкретным показаниям: вторичная профилактика сердечно-сосудистых катастроф, наличие ХСН, фибрилляции предсердий и др. осложнений. Врачи-терапевты и врачи общей практики следовали клиническим рекомендациям. Поэтому широкое внедрение методики КГО у пациентов старших возрастных групп позволит еще более четко определить показания и противопоказания для моно- и комбинированной терапии гипотензивными препаратами, особенно у больных с СА.

Что касается назначения витаминов группы D и препаратов Са, то среди городских жителей, госпитализированных в Госпиталь для Ветеранов Войн, являющееся городским «Гериатрическим центром», где все пациенты со старческой астенией проходят КГО и осмотр гериатра, назначение этих препаратов зафиксировано практически в 100% случаев. Среди амбулаторных пациентов и среди жителей села назначение витамина D и препаратов Са не превышало 11-15% от необходимого, несмотря на то, что распространенность СА достигала 27-39% среди лиц старше 75 лет. Этот факт еще раз подчеркивает необходимость развития гериатрической службы и подготовки гериатров для амбулаторного звена и сельской местности, с учетом демографической ситуации.

Среди антидепрессантов у гериатрических больных препаратами первой линии являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Они хорошо переносятся и сочетаются с другими препаратами, применяемыми в этой возрастной категории при коморбидной патологии, за исключением флуоксетина, способствующего прогрессированию мальнутриции и саркопении. СИОЗС рекомендуется гериатрическим пациентам в половинной дозе курсами не менее 6 мес, до стойкого развития состояния, свойственного им до болезни с медленной отменой в дальнейшем. У части больных требуется пожизненная терапия. Анализ показал, что среди городских жителей доступность консультаций невролога и психиатра позволила получать адекватную терапию при диагностике депрессии с использованием современных антидепрессантов, в то время как сельские жители «узнавали» о наличии у них этого синдрома впервые, после проведения КГО, и соответственно не получали адекватной терапии. Поэтому следует направить усилия в регионах на подготовку врачей первичного звена, особенно врачей общей практики в плане оказания помощи гериатрическим пациентам с психосоматической патологией, особенно в тех районах, где психиатры и неврологи не предусмотрены из-за малочисленности населения и отсутствия ЦРБ.

В настоящее время на государственном уровне ведется работа по развитию «стратегии здорового и активного старения», направленной на укрепление здоровья людей пожилого возраста для предотвращения развития хронических заболеваний, снижения смертности и увеличение продолжительности жизни. Понимание проблем пожилого возраста, развитие общества, приоритетом которого является человек, послужили основанием для принятия Правительством Российской Федерации «Стратегии действий в интересах граждан пожилого возраста до 2025 года», утвержденной распоряжением Правительства РФ от 5 февраля 2016 г. № 164-р. Одним из приоритетных направлений данной Стратегии является обеспечение сохранения здоровья людей пожилого возраста с целью увеличения продолжительности их активной жизни. В связи с этим развитие гериатрической службы во всех регионах является приоритетным направлением для здравоохранения. Гериатры должны тесно взаимодействовать с участковыми терапевтами и врачами общей практики в связи с резким увеличением количества пациентов старших возрастных групп, обслуживаемых врачами первичного звена. Поэтому изучение распространенности гериатрических синдромов и разработка мер по их профилактике для увеличения времени «здорового функционирования» и предотвращения преждевременного старения является актуальной проблемой.

## Выводы

1. Частота распространённости гериатрических синдромов – старческой астении и депрессии резко увеличивается с возрастом, в структуре больных преобладают женщины. Среди жителей села во всех возрастных группах частота распространённости СА была ниже в сравнении с городскими жителями. Наличие СА значительно влияет на распространённость депрессии, что требует особого подхода к лечению как СА, так и депрессии, особенно у пациентов старше 75 лет.
2. Подготовка врачей первичного звена, особенно врачей общей практики, должна включать в обязательном порядке изучение гериатрических синдромов, клинических рекомендаций по их лечению и профилактике с целью улучшения оказания медицинской помощи пациентам старших возрастных групп.

## Литература (references)

1. Зарудский А.А., Прощаев К.И. Старческая астения и сердечно-сосудистые болезни как факторы взаимоотношения // Современные проблемы науки и образования: научно – практический журнал. – 2014. №1. [Zarudskij A.A., Proshhaev K.I. Senile asthenia and cardiovascular diseases as factors of mutual complication // Modern problems of science and education: scientific and practical journal. – 2014. – N1. (in Russian)]
2. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии // ГЕРОНТОЛОГИЯ: научно-практический журнал. – 2013. – Т.1, № 1. – С. 8. [Il'nickij A.N., Proshhaev K.I. Senile asthenia (frailty) as a concept of modern gerontology // GERONTOLOGY: scientific and practical journal. – 2013. – V.1, N1. – P. 8. (in Russian)]
3. Костюк Г.П., Курмышев М.В., Савилов В.Б и др. Восстановление когнитивных функций у лиц пожилого возраста в условиях специализированного медико-реабилитационного подразделения "клиника памяти" // Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. – Т.27, №4 – С. 25-31 [Kostjuk G.P., Kurmyshev M.V., Savilov V.B I dr. The restoration of cognitive functions in the elderly in a specialized medical rehabilitation unit "memory clinic" // Social and clinical psychiatry. – 2017. – V.27, N4 – P. 25-31 (in Russian)]
4. Разводовский Ю.Е., Переверзева Е.В., Нечай О.Н. и др. Депрессия у пожилых пациентов кардиологического стационара: гендерные особенности // Научный форум. Сибирь. – 2016. – V.2, №2 – P. 34-35 [Razvodovskij Ju.E., Pereverzeva E.V., Nechaj O.N. I dr. Depression in elderly patients at a cardiological hospital: gender features // Scientific Forum. Siberia. – 2016. – V.2, N2 – P. 34-35 (in Russian)]
5. Турушева А.В., Фролова Е.В. Взаимосвязь депрессии и когнитивных нарушений в российской популяции лиц старше 65 лет: результаты исследования «хрусталь» // Врач. – 2018. – V. 29, №9 – P. 26-30 [Turusheva A.V., Frolova E.V. The relationship of depression and cognitive impairment in the Russian population of people over 65 years old: the results of the "crystal" study // Doctor. – 2018. – V. 29, N9 – P. 26-30 (in Russian)]
6. Чукаева И.И., Ларина В.Н. Возраст-ассоциированные состояния (гериатрические синдромы) в практике врача-терапевта поликлиники // Лечебное дело. – 2017. – №1 – С. 6-15 [Chukaeva I.I., Larina V.N. Age-associated conditions (geriatric syndromes) in the practice of a general practitioner of a polyclinic // General Medicine. – 2017. – №1 – P. 6-15 (in Russian)]
7. Шлепцова М.В., Фролова Е.В. Распространенность основных гериатрических синдромов в практике врача-гериатра амбулаторного этапа и возможности их коррекции // Российский семейный врач. – 2018. – Т.22, №2 – С. 30-36 [Shlepцова M.V., Frolova E.V. The prevalence of major geriatric syndromes in the practice of an outpatient geriatrician and the possibility of their correction // Russian Family Doctor. – 2018. – V.22, N2 – P 30-36 (in Russian)]

## Информация об авторах

*Подковина Милана Исаевна* – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: podkovina.milana@yandex.ru

*Костюčkova Елена Сергеевна* – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kovaleva.len4o@gmail.com

*Баженова Дарья Сергеевна* – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: benbarnes2014@yandex.ru

*Голованова Елена Дмитриевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: golovanovaed@rambler.ru

УДК 616-053.3:618.3-06:612.89

14.01.08 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.12

**ОЦЕНКА ПЕРСПЕКТИВ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У МЛАДЕНЦЕВ, РОЖДЕННЫХ С ЗАМЕДЛЕНИЕМ ВНУТРИУТРОБНОГО РОСТА**© **Иванов Д.О.<sup>1</sup>, Деревцов В.В.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2<sup>2</sup>Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38*Резюме***Цель.** Оценить перспективы реабилитационных мероприятий у младенцев, рожденных с легкой степенью тяжести замедления внутриутробного роста.**Методика.** Проведено 736 комплексных обследований младенцев. С рождения под наблюдением 166 детей, из них рождены в исходе осложненных беременностей и родов, в том числе с замедлением роста плода легкой степени тяжести – 72 (1-я группа) и без таковой – 69 (2-я группа) от матерей с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом. Практически здоровые дети, рожденные практически здоровыми матерями, составили 3 группу – 25 детей. Дети доношенные, зрелые, осматривались в 1 (156), 3 (144), 6 (135), 12 (135 детей) мес. жизни. Комплексный анализ данных анамнеза, физикального осмотра, электрокардиографии, кардиоинтервалографии. Непараметрические методы статистического анализа.**Результаты.** Выявлена корреляционная связь ( $p < 0,05$ ) на 2-3 сут. между массой и длиной тела ( $r=0,64$ ), массой тела и внутрипредсердной проводимостью ( $r=0,29$ ), длиной тела и внутрипредсердной проводимостью ( $r=0,32$ ), длиной тела и внутрижелудочковой проводимостью ( $r=0,25$ ), длиной тела и электрической систолой ( $r=0,91$ ), внутрипредсердной и предсердножелудочковой проводимостью ( $r=0,44$ ); в 1 месяц между массой и длиной тела ( $r=0,57$ ), длиной тела и электрической систолой ( $r=0,73$ ), внутрипредсердной и предсердножелудочковой проводимостью ( $r=0,37$ ), внутрипредсердной проводимостью и электрической систолой ( $r=0,38$ ); в 3 мес. между массой и длиной тела ( $r=0,68$ ), длиной тела и внутрижелудочковой проводимостью ( $r=0,3$ ), длиной тела и электрической систолой ( $r=0,81$ ), внутрипредсердной и предсердножелудочковой проводимостью ( $r=0,5$ ), внутрипредсердной и внутрижелудочковой проводимостью ( $r=0,39$ ); в 6 мес. между массой и длиной тела ( $r=0,68$ ), длиной тела и электрической систолой ( $r=0,9$ ), внутрипредсердной и предсердножелудочковой проводимостью ( $r=0,38$ ); в 12 мес. между массой и длиной тела ( $r=0,62$ ), длиной тела и внутрижелудочковой проводимостью ( $r=0,32$ ), длиной тела и электрической систолой ( $r=0,91$ ), адаптационными возможностями и внутрижелудочковой проводимостью ( $r=0,29$ ), внутрипредсердной и предсердножелудочковой проводимостью ( $r=0,49$ ), внутрипредсердной и внутрижелудочковой проводимостью ( $r=0,35$ ).**Заключение.** Выявленные корреляционные связи между исследованными параметрами здоровья позволят выделить группы диспансерного наблюдения, диагностировать изменения на ранних этапах, проводить дифференциальную диагностику с началом заболеваний, коррекционные мероприятия с оценкой их эффективности.*Ключевые слова:* замедление внутриутробного роста, адаптация, младенцы**ASSESSMENT OF PROSPECTS OF REHABILITATION ACTIONS IN BABIES BORN WITH DELAY OF PRENATAL GROWTH**Ivanov D.O.<sup>1</sup>, Derevtsov V.V.<sup>2</sup><sup>1</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaja St., 194100, St.-Petersburg, Russia<sup>2</sup>St. Luka's Clinical Research Center for Children, 38, Aviatorov St., 119620, Moscow, Russia*Abstract***Objective.** To estimate prospects of rehabilitation actions in babies born with light severity of pre-natal growth delay.

**Methods.** 736 comprehensive examinations of babies were conducted. Since the birth 166 children were under observation, including 72 (gr. 1) with growth inhibition of light severity and 69 (gr. 2) without that, all born from mothers with the burdened somatic and obstetric and gynecologic anamnesis as a result of the complicated pregnancy and childbirth. Almost healthy children born by almost healthy mothers composed the 3rd group – 25 children. The full-term, mature children were examined in 1 (156), 3 (144), 6 (135), 12 (135 children) months. The outcome recording methods were a comprehensive case history analysis, physical examination, assessment of electrocardiography and cardiointervalography, distribution-free statistical analysis methods.

**Results.** A correlation was found ( $p < 0,05$ ) at 2-3 days between the weight and body length ( $r=0.64$ ), body weight and intraatrial conductivity ( $r=0.29$ ), body length and intraatrial conductivity ( $r=0.32$ ), body length and intraventricular conduction ( $r=0.25$ ), body length and electric systole ( $r=0.91$ ), intraatrial and atrioventricular conduction ( $r=0.44$ ); at 1 month between the weight and body length ( $r=0.57$ ), body length and electric systole ( $r=0.73$ ), intraatrial and atrioventricular conductivity ( $r=0.37$ ), intraatrial conductivity and electric systole ( $r=0.38$ ); at 3 months between the weight and body length ( $r=0.68$ ), body length and intraventricular conduction ( $r=0.3$ ), body length and electrical systole ( $r=0.81$ ), intraatrial and atrioventricular conduction ( $r=0.5$ ), intraatrial and intraventricular conduction ( $r=0.39$ ); at 6 months between the weight and body length ( $r=0.68$ ), body length and electric systole ( $r=0.9$ ), intraatrial and atrioventricular conductivity ( $r=0.38$ ); at 12 months between the weight and body length ( $r=0.62$ ), body length and intraventricular conductivity ( $r=0.32$ ), body length and electric systole ( $r=0.91$ ), adaptabilities and intraventricular conductivity ( $r=0.29$ ), intraatrial and atrioventricular conductivity ( $r=0.49$ ), intraatrial and intraventricular conductivity ( $r=0.35$ ).

**Conclusion.** The revealed correlation communications between some studied parameters of health allow doctors to allocate groups of dispensary observation, to diagnose changes at early stages, to carry out differential diagnostics between the beginning of diseases, correctional actions with the assessment of their efficiency.

*Keywords:* intrauterine growth and development retardation, adaptation, infants

## Введение

Актуальность проблемы оценки перспектив реабилитационных мероприятий у младенцев, рожденных с замедлением внутриутробного роста, обусловлена значимым вкладом последствий данной нозологической формы в состояние здоровья на последующих этапах роста организма индивида [1-3, 6-8, 10-13, 15-17]. Как видно из опыта работы учреждений здравоохранения Российской Федерации подавляющее большинство детей, рожденных с замедлением внутриутробного роста, из отделений физиологии новорожденных перинатальных центров выписываются как практически здоровые на 3-5 сут. жизни и также наблюдаются в амбулаторно-поликлинических условиях. Реабилитационные мероприятия у таких детей проводятся по стандартным схемам. Установленные факты приводят к усугублению проблемы заболеваемости и инвалидизации взрослых, определяя социальные и экономические затраты.

Цель – оценить перспективы реабилитационных мероприятий у младенцев, рожденных с легкой степенью тяжести замедления внутриутробного роста.

## Методика

Проведено исследование на базах отделений физиологии новорожденных и консультативно-диагностических отделений Перинатальных центров клиник Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России и Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Критериями включения в сравниваемые группы было наличие физиологически протекавших беременностей у практически здоровых матерей и осложненных беременностей, в том числе с легкой степенью тяжести замедления роста плода, а также без таковой, родоразрешенных в срок, у женщин, имевших отягощенный соматический и гинекологический анамнез, а также

добровольного информированного согласия. В исследование не включали новорожденных, рожденных с замедлением внутриутробного роста, обусловленным наследственными и инфекционными факторами. Участие в исследовании было прекращено по добровольному желанию законных представителей и с окончанием запланированного срока наблюдения.

Диагноз «замедление роста плода» изначально был выставлен врачами-гинекологами, а в последующем диагноз «замедление внутриутробного роста» подтвержден врачами-неонатологами, что отражено документально. Врачи-неонатологи диагностировали замедление внутриутробного роста у новорожденного при снижении массы тела на два и более стандартных отклонений (или ниже 10-го центиля) по сравнению с должествующей для гестационного возраста (то есть срока беременности, при котором ребенок родился). Асимметричный тип легкой степени тяжести замедления внутриутробного роста диагностировался при дефиците массы тела 1,5-2,0 стандартных отклонения (в интервале центилей P<sub>10</sub>-P<sub>3</sub>) при нормальной или умеренно сниженной длине тела по отношению к сроку гестации. Симметричный тип легкой степени тяжести замедления внутриутробного роста диагностировался при снижении как массы тела, так и длины тела более 2 стандартных отклонений (ниже 3-го центиля) по отношению к сроку гестации.

С рождения в динамике года жизни под наблюдением находились 3 группы зрелых доношенных новорожденных, из них 1-я группа – дети, рожденные в исходе осложненных беременностей, в том числе с замедлением роста плода легкой степени тяжести, 2-я группа – дети, рожденные в исходе осложненных беременностей, но без таковой, матерями, имевшими отягощенный соматический и гинекологический анамнез, 3-я группа – практически здоровые дети, рожденные от практически здоровых матерей в исходе физиологически протекавших беременностей. Группу 1 составили дети 1а подгруппы, рожденные с асимметричным типом замедления внутриутробного роста, и дети 1б подгруппы, рожденные с симметричным типом замедления внутриутробного роста. Количество, оценка массы и длины тела новорожденных, включенных в исследование, представлена в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Количество, оценка результата описательной статистики массы тела (г) и длины тела (см) новорожденных при рождении

Параметры		N	Me	Min	Max	Q <sub>25</sub>	Q <sub>75</sub>	Размах	Интерквартильный размах
Масса тела, г	1а подгруппа	57	2770	2120	3100	2600	2900	980	300
	1б подгруппа	15	2390	1960	2870	2300	2590	910	290
	2-я группа	69	3350	2630	4070	3020	3610	1440	590
	1-я группа	72	2720	1960	3100	2540	2840	1140	300
	3-я группа	25	3350	3100	3650	3250	3450	550	200
Длина тела, см	1а группа	57	49,00	47	52	48	50	5,00	2,00
	1б группа	15	48,00	45	50	47	49	5,00	2,00
	2-я группа	69	52,00	49	57	50	53	8,00	3,00
	1-я группа	72	49,00	45	52	48	50	7,00	2,00
	3-я группа	25	51,00	49,5	53	50,5	52	3,50	1,50

Таблица 2. Оценка результата сравнительного статистического анализа массы тела (г) и длины тела (см) у новорожденных при рождении

Параметры		N	Me	Q <sub>25</sub>	Q <sub>75</sub>	Критерий Колмогорова-Смирнова
Масса тела, г	1а & 1б подгруппа	57 & 15	2770 & 2390	2600 & 2300	2900 & 2590	p<0,01
	1а подгруппа & 2-я группа	57 & 69	2770 & 3350	2300 & 3020	2590 & 3610	p<0,01
	1б подгруппа & 2-я группа	15 & 69	2390 & 3350	2300 & 3020	2590 & 3610	p<0,01
	1б подгруппа & 3-я группа	15 & 25	2390 & 3350	2300 & 3250	2590 & 3450	p<0,01
	1-я & 2-я группа	72 & 69	2720 & 3350	2540 & 3020	2840 & 3610	p<0,01
Длина тела, см						
1б подгруппа & 2-я группа		15 & 69	48 & 52	47 & 50	49 & 53	p<0,01

Через естественные родовые пути рождены 55 (76,39%) детей 1-й группы, 59 (85,51%) детей 2-й группы, 25 (100%) детей 3-й группы. Все обследованные дети рождены в срок 37-42 нед. беременности. Подавляющее большинство новорожденных, включенных в исследование, выписаны из отделений физиологии новорожденных перинатальных центров на 3-5 сут. жизни. В последующем дети осматривались в 1, 3, 6, 12 мес. жизни. Количество детей в изучаемые возрастные периоды роста представлено в табл. 3.

Таблица 3. Количество обследованных детей в изучаемые возрастные периоды роста организма

Количество пациентов, n (абс)	1-я группа			2-я группа	3-я группа	Всего
	1-я группа	1а подгруппа	1б подгруппа			
При рождении	72	57	15	69	25	166
1 мес. жизни	66	52	14	65	25	156
3 мес. жизни	58	46	12	61	25	144
6 мес. жизни	56	43	13	54	25	135
12 мес. жизни	52	41	11	58	25	135
Итого	304	239	65	307	125	736

На грудном вскармливании до 3-х мес. жизни находились 49 (85,96%) детей 1-й группы, 48 (78,69%) детей 2-й группы, 22 (88%) ребенка 3-й группы; до 6-ти мес. жизни 42 (76,36%) ребенка 1-й группы, 38 (70,37%) детей 2-й группы, 20 (80%) детей 3-й группы; до 12-ти мес. жизни 12 (23,07%) детей 1-й группы, 12 (20,69%) детей 2-й группы, 7 (28%) детей 3-й группы.

Запланирована продолжительность периода включения в исследование 6 мес. Продолжительность периода наблюдения составила 18 мес. В ходе исследования не произошло смещения временных интервалов. Медицинское вмешательство проводилось по необходимости. Регистрацию показателей осуществлял В.В. Деревцов, что включало комплексный анализ и оценку данных анамнеза, по стандартным методикам проводилось измерение массы тела и длины тела с использованием весов и ростомера [5], а также проведение электрокардиографии [9] и кардиоинтервалографии [4, 14] с использованием электрокардиографа ЭКГТ-1/3-07 «Аксион» (АО «Ижевский мотозавод «Аксион-Холдинг»). Ижевск)

Все стадии исследования соответствовали законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, а также одобрены соответствующими комитетами, в том числе этическими комитетами Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (выписка из протокола №59 от 17 марта 2014 г.) и Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола №12/3 от 04 декабря 2017 г.).

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Использован пакет компьютерных программ для статистического анализа StatSoft Statistica v 6.1. Подсчитывались следующие параметры: количество (n), медиана (Me), квартили (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>), минимальное (Min) и максимальное (Max) значения, размах, интерквартильный размах, доверительный интервал (p). Цифровые значения анализируемых данных в тексте статьи представлены в виде n; Me; Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>; Min-Max; размах; интерквартильный размах. Сравнение двух независимых групп осуществлялось при помощи непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова. Оценивали результаты корреляционного анализа некоторых показателей здоровья с использованием статистического анализа ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при p<0,05.

## Результаты исследования и их обсуждение

Оценивая результаты корреляционного анализа некоторых показателей здоровья с использованием статистического анализа ранговой корреляции Спирмена, p<0,05, у младенцев 1-й группы в сравнении с младенцами 2-й и 3-й группы, представленные в табл. 4-6, установлено, что: 1) В возрасте 2-3 сут. жизни имела место: а) положительная корреляционная связь умеренной степени (r=0,64) между массой тела, г (72; 2720; 1960-3100; 2540-2840; 1140; 300) и длиной тела, см (72; 49; 45-52; 48-50; 7; 2); б) положительная корреляционная связь умеренной степени (r=0,29) между массой тела, г (72; 2720; 1960-3100; 2540-2840; 1140; 300) и внутрисердечной

проводимостью (ширина зубца Р, с) (71; 0,04; 0,04-0,07; 0,04-0,05; 0,03; 0,01); в) положительная корреляционная связь умеренной степени ( $r=0,32$ ) между длиной тела, см (72; 49; 45-52; 48-50; 7; 2) и внутрипредсердной проводимостью (ширина зубца Р, с) (71; 0,04; 0,04-0,07; 0,04-0,05; 0,03; 0,01); г) положительная корреляционная связь слабой степени ( $r=0,25$ ) между длиной тела, см (72; 49; 45-52; 48-50; 7; 2) и внутрижелудочковой проводимостью (ширина комплекса QRS, с) (71; 0,05; 0,03-0,08; 0,05-0,06; 0,05; 0,01); д) положительная корреляционная связь сильной степени ( $r=0,91$ ) между длиной тела, см (72; 49; 45-52; 48-50; 7; 2) и электрической систолой (ширина интервала QT, с) (60; 0,24; 0,18-0,32; 0,22-0,27; 0,14; 0,05); е) положительная корреляционная связь умеренной степени ( $r=0,44$ ) между внутрипредсердной проводимостью (ширина зубца Р, с) (71; 0,04; 0,04-0,07; 0,04-0,05; 0,03; 0,01) и предсердножелудочковой проводимостью (ширина интервала PQ, с) (71; 0,09; 0,06-0,12; 0,08-0,1; 0,06; 0,02).

Таблица 4. Оценка некоторых показателей здоровья с использованием сравнительного статистического анализа ранговой корреляции Спирмена,  $p<0,05$ , у младенцев 1-й группы

Параметр	Период жизни, месяцы				
	2-3 сут.	1	3	6	12
Масса тела (г) & длина тела (см)	0,64	0,57	0,68	0,68	0,62
Масса тела (г) & ширина зубца Р (с)	0,29	-	-	-	-
Длина тела (см) & ширина зубца Р (с)	0,32	-	-	-	-
Длина тела (см) & ширина комплекса QRS (с)	0,25	-	0,3	-	0,32
Длина тела (см) & ширина интервала QT (с)	0,91	0,73	0,81	0,9	0,91
Индекс напряжения & ширина комплекса QRS (с)	-	-	-	-	0,29
Ширина зубца Р (с) & ширина интервала PQ (с)	0,44	0,37	0,5	0,38	0,49
Ширина зубца Р (с) & ширина комплекса QRS (с)	-	-	0,39	-	0,35
Ширина зубца Р (с) & ширина интервала QT (с)	-	0,38	-	-	-

Таблица 5. Оценка некоторых показателей здоровья с использованием сравнительного статистического анализа ранговой корреляции Спирмена,  $p<0,05$ , у младенцев 2-й группы

Параметр	Период жизни, месяцы				
	2-3 сут.	1	3	6	12
Масса тела (г) & длина тела (см)	0,77	0,54	0,59	0,77	0,61
Масса тела (г) & ширина интервала PQ (с)	-0,38	-	-	-	-
Масса тела (г) & ширина интервала QT (с)	-	-0,27	-	-	-
Длина тела (см) & амплитуда моды (усл. ед.)	-	-	-	-	-0,43
Длина тела (см) & индекс напряжения	-	-	-	-	-0,43
Длина тела (см) & ширина интервала PQ (с)	-	-	-	-	0,29
Длина тела (см) & ширина интервала QT (с)	-	-	-	0,38	-
Амплитуда моды (усл. ед.) & ширина интервала QT (с)	-	-	-0,31	-0,39	-
Индекс напряжения & ширина интервала QT (с)	-	-	-	-0,29	-
Ширина зубца Р (с) & ширина интервала QT (с)	-	-	-	0,61	-
Ширина интервала PQ (с) & ширина интервала QT (с)	0,31	-	-	-	-
Ширина комплекса QRS (с) & ширина интервала QT (с)	-	-	0,3	0,31	0,35

Как видно из данных, представленных в табл. 4-6, в этом возрастном периоде роста организма у новорожденных 1-й и 2-й группы установлена корреляционная связь умеренной степени только между массой тела, г и длиной тела, см.

2) В возрасте 1 мес. жизни имела место: а) положительная корреляционная связь умеренной степени ( $r=0,57$ ) между массой тела, г (64; 3655; 2316-4800; 3465-4000; 2484; 535) и длиной тела, см (64; 53; 47-56,5; 51,5-54,5; 9,5; 3); б) положительная корреляционная связь умеренной степени ( $r=0,73$ ) между длиной тела, см (64; 53; 47-56,5; 51,5-54,5; 9,5; 3) и электрической систолой (ширина интервала QT, с) (61; 0,24; 0,2-0,34; 0,22-0,26; 0,14; 0,04); в) положительная корреляционная связь умеренной степени ( $r=0,37$ ) между внутрипредсердной проводимостью (ширина зубца Р, с) (63; 0,05; 0,04-0,1; 0,04-0,05; 0,06; 0,01) и предсердножелудочковой проводимостью (ширина интервала PQ, с) (63; 0,09; 0,07-0,14; 0,08-0,10; 0,07; 0,02); г) положительная корреляционная связь умеренной степени ( $r=0,38$ ) между внутрипредсердной проводимостью (ширина зубца Р, с) (63; 0,05; 0,04-0,1; 0,04-0,05; 0,06; 0,01) и электрической систолой (ширина интервала QT, с) (61; 0,24; 0,2-0,34; 0,22-0,26; 0,14; 0,04).

Как видно из данных, представленных в табл. 4-6, в этом возрастном периоде роста организма у новорожденных 1-й и 2-й группы установлена корреляционная связь умеренной степени только между массой тела, г и длиной тела, см.

Таблица 6. Оценка некоторых показателей здоровья с использованием сравнительного статистического анализа ранговой корреляции Спирмена,  $p < 0,05$ , у младенцев 3-й группы

Параметр	Период жизни, месяцы				
	2-3 сут.	1	3	6	12
Масса тела (г) & длина тела (см)	-	-	-	0,6	0,48
Масса тела (г) & ширина зубца Р (с)	-	0,42	-	-	-
Масса тела (г) & ширина комплекса QRS (с)	0,42	0,51	-	-	-
Масса тела (г) & ширина интервала QT (с)	-	0,44	-	-	-
Амплитуда моды (усл. ед.) & ширина интервала QT (с)	0,75	-	-	-	-0,43
Индекс напряжения & ширина комплекса QRS (с)	-	-	-	0,68	-0,61
Индекс напряжения & ширина интервала QT (с)	-	-	-	0,45	-
Ширина зубца Р (с) & ширина интервала PQ (с)	-	-	-	-	0,44
Ширина интервала PQ (с) & ширина комплекса QRS (с)	-	0,53	-	-	-
Ширина интервала PQ (с) & ширина интервала QT (с)	-	-	0,46	-	-
Ширина комплекса QRS (с) & ширина интервала QT (с)	-	0,4	0,43	-	0,65

3) В возрасте 3 мес. жизни имела место: а) положительная корреляционная связь умеренной степени ( $r=0,68$ ) между массой тела, г (58; 5535; 3550-7300; 5106-5950; 3750; 844) и длиной тела, см (58; 59,75; 56-63; 58,5-61; 7; 2,5); б) положительная корреляционная связь умеренной степени ( $r=0,3$ ) между длиной тела, см (58; 59,75; 56-63; 58,5-61; 7; 2,5) и внутрижелудочковой проводимостью (ширина комплекса QRS, с) (56; 0,06; 0,04-0,07; 0,05-0,06; 0,03; 0,01); в) положительная корреляционная связь сильной степени ( $r=0,81$ ) между длиной тела, см (58; 59,75; 56-63; 58,5-61; 7; 2,5) и электрической систолой (ширина интервала QT, с) (55; 0,25; 0,2-0,3; 0,24-0,26; 0,1; 0,02); г) положительная корреляционная связь умеренной степени ( $r=0,5$ ) между внутрипредсердной проводимостью (ширина зубца Р, с) (56; 0,05; 0,03-0,08; 0,04-0,06; 0,05; 0,02) и предсердножелудочковой проводимостью (ширина интервала PQ, с) (56; 0,09; 0,06-0,14; 0,08-0,1; 0,08; 0,02); д) положительная корреляционная связь умеренной степени ( $r=0,39$ ) между внутрипредсердной проводимостью (ширина зубца Р, с) (56; 0,05; 0,03-0,08; 0,04-0,06; 0,05; 0,02) и внутрижелудочковой проводимостью (ширина комплекса QRS, с) (56; 0,06; 0,04-0,07; 0,05-0,06; 0,03; 0,01). Как видно из данных, представленных в табл. 4-6, в этом возрастном периоде роста организма у детей 1-й и 2-й группы установлена корреляционная связь умеренной степени только между массой тела, г и длиной тела, см.

4) В возрасте 6 мес. жизни имела место: а) положительная корреляционная связь умеренной степени ( $r=0,68$ ) между массой тела, г (56; 7100; 5000-8900; 6529-7675; 3900; 1146) и длиной тела, см (56; 66,1; 61-72; 64,5-67,5; 11; 3); б) положительная корреляционная связь сильной степени ( $r=0,9$ ) между длиной тела, см (56; 66,1; 61-72; 64,5-67,5; 11; 3) и электрической систолой (ширина интервала QT, с) (56; 0,26; 0,19-0,29; 0,24-0,27; 0,1; 0,03); в) положительная корреляционная связь умеренной степени ( $r=0,38$ ) между внутрипредсердной проводимостью (ширина зубца Р, с) (56; 0,06; 0,02-0,07; 0,05-0,06; 0,05; 0,01) и предсердножелудочковой проводимостью (ширина интервала PQ, с) (56; 0,1; 0,06-0,13; 0,09-0,11; 0,07; 0,02). Как видно из данных, представленных в табл. 4-6, в этом возрастном периоде роста организма у детей 1-й, 2-й и 3-й группы установлена корреляционная связь умеренной степени только между массой тела, г и длиной тела, см.

5) В возрасте 12 мес. жизни имела место: а) положительная корреляционная связь умеренной степени ( $r=0,62$ ) между массой тела, г (46; 8968; 7110-11000; 8440-9500; 3890; 1060) и длиной тела, см (46; 74; 68,5-81; 72,5-76; 12,5; 3,5); б) положительная корреляционная связь умеренной степени ( $r=0,32$ ) между длиной тела, см (46; 74; 68,5-81; 72,5-76; 12,5; 3,5) и внутрижелудочковой проводимостью (ширина комплекса QRS, с) (49; 0,06; 0,04-0,08; 0,05-0,07; 0,04; 0,02); в) положительная корреляционная связь сильной степени ( $r=0,91$ ) между длиной тела, см (46; 74; 68,5-81; 72,5-76; 12,5; 3,5) и электрической систолой (ширина интервала QT, с) (48; 0,26; 0,18-0,32; 0,25-0,27; 0,14; 0,02); г) положительная корреляционная связь умеренной степени ( $r=0,29$ ) между адаптационными возможностями (индекс напряжения) (52; 258,78; 38,46-1805,56; 144,97-443,87; 1767,09; 298,9) и внутрижелудочковой проводимостью (ширина комплекса QRS, с) (49; 0,06; 0,04-0,08; 0,05-0,07; 0,04; 0,02); д) положительная корреляционная связь умеренной степени ( $r=0,49$ ) между внутрипредсердной проводимостью (ширина зубца Р, с) (49; 0,06; 0,04-0,09; 0,05-0,06; 0,05;



0,01) и предсердножелудочковой проводимостью (ширина интервала PQ, с) (49; 0,09; 0,07-0,16; 0,09-0,1; 0,09; 0,01); е) положительная корреляционная связь умеренной степени ( $r=0,35$ ) между внутрипредсердной проводимостью (ширина зубца P, с) (49; 0,06; 0,04-0,09; 0,05-0,06; 0,05; 0,01) и внутрижелудочковой проводимостью (ширина комплекса QRS, с) (49; 0,06; 0,04-0,08; 0,05-0,07; 0,04; 0,02) Как видно из данных, представленных в табл. 4-6, в этом возрастном периоде роста организма у детей 1-й, 2-й и 3-й группы установлена корреляционная связь умеренной степени только между массой тела, г и длиной тела, см. У детей 1-й и 3-й группы установлена корреляционная связь умеренной степени только между внутрипредсердной проводимостью (ширина зубца P, с) и предсердножелудочковой проводимостью (ширина интервала PQ, с); корреляционная связь разного характера умеренной степени установлена между адаптационными возможностями (индекс напряжения, усл. ед.) и внутрижелудочковой проводимостью (ширина комплекса QRS, с).

Оценка сравнительного статистического анализа ранговой корреляции Спирмена некоторых параметров здоровья у младенцев 1-й группы в сравнении с младенцами 2-й и 3-й группы свидетельствовала в подавляющем большинстве случаев о наличии иных корреляционных связей (табл. 4-6).

### Обсуждение результатов исследования

В работах показано, что заболеваемость детей, рожденных с ЗВУР, во все периоды детства выше, чем у их сверстников [2, 10]. По 7 классам (болезни крови и иммунной системы, эндокринной системы и обмена веществ, нервной системы, глаза, органов слуха, психические расстройства, врожденные аномалии) она выше во всех возрастных группах, по другим классам в отдельных возрастных группах занимает лидирующее место. Комплексная оценка состояния здоровья свидетельствует, что III-IV группы здоровья чаще определяются у детей, рожденных с ЗВУР, – 60,7%. У детей, рожденных с ЗВУР, характерно выраженное увеличение удельного веса III-IV группы здоровья от дошкольного к подростковому возрасту от 45,5 до 68,5% [2]. Большинство подростков относились к III группе здоровья (72%, в 2 раза больше), а к II группе здоровья – 60%, в 2 раза больше [10]. Установлено, что значительное влияние ЗВУР на социально-психологическую адаптацию детей на отдаленных этапах онтогенеза при сохранении интеллекта. Такие дети подвержены школьной дезадаптации, гиперактивности, повышенному уровню тревожности и страхов. При этом с возрастом не происходит компенсации дезадаптивных расстройств, что усугубляет протекание процесса социально-психологической адаптации, оказывает влияние на психологическое здоровье личности [1]. Изменение соматического и психологического здоровья индивида тесно связано с качеством жизни. Исследователи доказали у подростков, рожденных с ЗВУР, снижение физического, психического и социального функционирования, что повышает риск развития нарушений социально-психологической адаптации, невротических расстройств, аддиктивного поведения [10]. У этих детей значительно снижены уровень физической активности и повседневной жизнедеятельности, психического здоровья и социальной адаптации [12]. Несомненно, изменения в соматическом, психическом здоровье сказываются на качестве жизни и в целом на общем состоянии здоровья организма индивида. Однако, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что подавляющее большинство новорожденных из отделения физиологии новорожденных перинатальных центров выписываются на 3-5 сут. жизни, а затем наблюдаются в амбулаторно-поликлинических условиях оказания медицинской помощи как практически здоровые дети. Несмотря на то, что ЗВУР – интегральный показатель внутриутробного неблагополучия, фактор риска повышенной смертности и заболеваемости, развития хронической и инвалидизирующей патологии врачами до сих пор не учитываются индивидуальные особенности этих детей и не проводятся своевременные диагностические и лечебно-профилактические мероприятия.

### Заключение

В исследовании впервые доказано у детей грудного возраста, рожденных в срок с ЗВУР легкой степени тяжести, наличие корреляционных связей ( $p<0,05$ ) на 2-3 сут. жизни между массой и длиной тела ( $r=0,64$ ), массой тела и внутрипредсердной проводимостью ( $r=0,29$ ), длиной тела и внутрипредсердной проводимостью ( $r=0,32$ ), длиной тела и внутрижелудочковой проводимостью ( $r=0,25$ ), длиной тела и электрической систолой ( $r=0,91$ ), внутрипредсердной и предсердножелудочковой проводимостью ( $r=0,44$ ); в 1 месяц жизни между массой и длиной тела

( $r=0,57$ ), длиной тела и электрической систолой ( $r=0,73$ ), внутрисердечной и предсердножелудочковой проводимостью ( $r=0,37$ ), внутрисердечной проводимостью и электрической систолой ( $r=0,38$ ); в 3 мес. жизни между массой и длиной тела ( $r=0,68$ ), длиной тела и внутрижелудочковой проводимостью ( $r=0,3$ ), длиной тела и электрической систолой ( $r=0,81$ ), внутрисердечной и предсердножелудочковой проводимостью ( $r=0,5$ ), внутрисердечной и внутрижелудочковой проводимостью ( $r=0,39$ ); в 6 мес. жизни между массой и длиной тела ( $r=0,68$ ), длиной тела и электрической систолой ( $r=0,9$ ), внутрисердечной и предсердножелудочковой проводимостью ( $r=0,38$ ); в 12 мес. жизни между массой и длиной тела ( $r=0,62$ ), длиной тела и внутрижелудочковой проводимостью ( $r=0,32$ ), длиной тела и электрической систолой ( $r=0,91$ ), индексом напряжения и внутрижелудочковой проводимостью ( $r=0,29$ ), внутрисердечной и предсердножелудочковой проводимостью ( $r=0,49$ ), внутрисердечной и внутрижелудочковой проводимостью ( $r=0,35$ ).

Доказанные корреляционные связи между исследованными параметрами здоровья позволят диагностировать изменения на ранних этапах патологического процесса при осуществлении диспансерного наблюдения для своевременного выявления возможных нарушений в отдаленном периоде роста и развития индивида с целью решения вопроса о целесообразности проведения корректирующих мероприятий и оценкой их эффективности.

## Литература (references)

1. Богомаз С.Л., Ковалевская Т.Н. Школьная дезадаптация как предпосылка нарушения психологического здоровья личности у детей с синдромом задержки внутриутробного роста и развития плода // Вектор науки тольяттинского государственного университета. – 2014. – №2. – С. 31-33. [Bogomaz S.L., Kovalevskaya T.N. *Vektor nauki tol'yattinskogo gosudarstvennogo universiteta*. Vector of science of the Tolyatti state university. – 2014. – N2. – P. 31-33. (in Russian)]
2. Бушуева Э.В. Состояние здоровья доношенных детей с задержкой внутриутробного развития и крупной массой тела при рождении в отдаленные периоды жизни (комплексное клинко-социальное исследование по материалам Чувашской Республики): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Казань, 2010. – 28 с. [Bushueva E.V. *Sostoyanie zdorov'ya donoshennyh detej s zaderzhkoj vnutriutrobnogo razvitiya i krupnoj massoj tela pri rozhdenii v otdalennye periody zhizni (kompleksnoe kliniko-social'noe issledovanie po materialam Chuvashskoj Respubliki) (kand. dis.)*. The state of health of the fullterm children with a delay of prenatal development and large body weight at the birth during the remote periods of life (a complex kliniko-social research on materials of the Chuvash Republic) (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Kazan, 2010. – 28 p. (in Russian)]
3. Володин Н.Н. Неонатология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 750 с. [Volodin N.N. *Neonatologiya*. Neonatology. – M.: GEOTAR-media, 2014. – 750 p. (in Russian)]
4. Деревцов В.В. Состояние здоровья и адаптационно-резервные возможности у новорожденных от матерей с анемиями в динамике первого года жизни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2011. – 42 с. [Derevtsov V.V. *Sostoyanie zdorov'ya i adaptacionno-rezervnye vozmozhnosti u novorozhdennyh ot materej s anemiyami v dinamike pervogo goda zhizni (kand. dis.)*. The state of health and adaptation and reserve opportunities at newborns from mothers with anemias in dynamics of the first year of life (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Smolensk, 2011. – 42 p. (in Russian)]
5. Капитан Т.В. Пропедевтика детских болезней с уходом за детьми. М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 656 с. [Captain T.V. *Propedevtika detskih boleznej s uhodom za det'mi*. Propedeutics of children's diseases with child care. M.: Medpress-inform, 2009. – 656 p. (in Russian)]
6. Королева Л.И., Колобов А.В. Морфофункциональные изменения в плаценте при задержке внутриутробного развития у доношенных новорожденных детей, инфицированных герпесвирусами // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. LV, №3. – С. 25-30. [Koroleva L.I., Kolobov A.V. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. Magazine of obstetrics and female diseases. – 2006. – V.55, N3. – P. 25-30. (in Russian)]
7. Кузмичев Ю.Г., Орлова М.И., Бурова О.Н. и др. Оценочные таблицы физического развития доношенных новорожденных детей г. Н. Новгород // Врач-аспирант. – 2013. – Т.4.3, №59. – С. 494-498. [Kuzmichev M.G., Orlova O.N., Gurenko S.P. i dr. *Vrach-aspirant*. Doctor-Postgraduate. – 2013. – V.4.3, N59. – P. 494-498 (in Russian)]
8. Ларина Е.Б., Мамедов Н.Н., Неведова Н.А. и др. Синдром задержки роста плода: клинко-морфологические аспекты // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т.12, №1. – С. 22–27. [Larina E.B., Mamedov N.N., Nefedova N.A. etc. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. Questions of gynecology, obstetrics and Perinatology. – 2013. – V.12, N1. – P. 22-27. (in Russian)]

9. Макаров Л.М. ЭКГ в педиатрии. М.: Мед-практика–М., 2013. – 696 с. [Makarov L.M. EKG v pediatrii. The ECG in Pediatrics. M.: Medical Practice–M., 2013. – 696 p. (in Russian)]
10. Смирнова М.В. Здоровье детей подросткового возраста, рожденных с задержкой внутриутробного развития // Врач-аспирант. – 2013. – Т.56, №1. – С. 92-97. [Smirnova M.V. *Vrach-aspirant*. Doctor-graduate student. – 2013. – V.56, N1. – P. 92-97. (in Russian)]
11. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В. Синдром задержки роста плода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 120 с. [Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timokhina E.V. *Sindrom zaderzhki rosta ploda. Sindrom of a fruit growth inhibition*. – M.: GEOTAR-media, 2013. – 120 p. (in Russian)]
12. Хохлова С.П. Исследование качества жизни детей с синдромом задержки внутриутробного развития // Педиатрия. – 2004. – №12 (40). – С. 38-41. [Hohlova S.P. *Pediatriya*. Pediatrics. – 2004. – N12 (40). – P. 38-41 (in Russian)]
13. Шабалов Н.П. Неонатология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – Т.1. – 704 с. [Shabalov N.P. *Neonatologiya*. Neonatology. – M.: GEOTAR-media, 2016. – V.1. – 704 p. (in Russian)]
14. Шиляев Р.Р., Неудахин Е.В. Детская вегетология. Москва: Медпрактика-М, 2008. – 408 с. [Shilyaev R.R., Neudakhin E.V. *Detskaya vegetologiya*. Children's vegetologiya. – Moscow: Medpraktika-M, 2008. – 408 p. (in Russian)]
15. Щуров В.А., Сафонова А.В. Влияние различных форм внутриутробной задержки развития на динамику роста детей // Успехи современного естествознания. – 2013. – №2. – С. 17–21. [Shchurov V.A., Safonova A.V. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. Successes of modern natural science. – 2013. – N2. – P. 17-21. (in Russian)]
16. Bjarnegård N., Morsing E., Cinthio M. Cardiovascular function in adulthood following intrauterine growth restriction with abnormal fetal blood flow // *Ultrasound in obstetrics and gynecology*. – 2013. – V.41, N2. – P. 177-184.
17. Ivanov D.O., Derevtsov V.V. Modern Technologies of Improving Output Outcome of Delay of Intra-Growth and Development in Babies // *International Journal of Pregnancy & Child Birth*. – 2017. – V.3, N3. – P. 67.

### Информация об авторах

*Иванов Дмитрий Олегович* – доктор медицинских наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doivanov@yandex.ru

*Деревцов Виталий Викторович* – старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук, заведующий консультативно-диагностическим отделением, врач-детский кардиолог консультативно-диагностического центра ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: VitalyDerevtsov@gmail.com

УДК 616-022.1-033; 616-092.18; 618.36

14.00.01 Акушерство и гинекология

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.13

**МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ ВОСХОДЯЩЕМ ИНФИЦИРОВАНИИ ПОСЛЕДА**© Синюкова Т.А.<sup>1</sup>, Коваленко Л.В.<sup>1</sup>, Каспарова А.Э.<sup>1</sup>, Мордовина И.И.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>БУ ВО «Сургутский государственный университет» Медицинский институт, Россия, 628412,

Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Сургут, пр. Ленина, 1

<sup>2</sup>БУ «Сургутский клинический перинатальный центр», 628415, Россия, Тюменская область,

Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Сургут, ул. Губкина, здание 1/2

*Резюме*

**Цель.** Установить прогностическую значимость и корреляцию между качественным и количественным составом микробиоты урогенитального тракта беременных и степенью инфицирования плаценты при его морфологическом исследовании.

**Методика.** Проведен сравнительный ретроспективный/проспективный анализ беременности и родов у женщин с признаками инфекции, на основании морфологического исследования последа в сопоставлении с бактериологическим исследованием микробиоты урогенитальной области и цитологическим изучением эпителия цервикального канала.

**Результаты.** Женщины основной группы исследования в цервикальном канале имели статистически значимые признаки воспаления. Микробная флора урогенитального тракта у всех беременных была представлена условными патогенами, однако при третьей стадии инфицирования статистически значимо чаще диагностировались *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*. Уровень отрицательных бактериальных высевов с плаценты основной группы имел низкую чувствительность и высокую специфичность, однако морфологически были выявлены признаки восходящего инфицирования.

Воспалительный процесс при различных стадиях восходящего инфицирования характеризовался от лейкоцитарной инфильтрации децидуального слоя до диффузной инфильтрации плацентарной ткани и вартоновского студня пуповины. При 3 стадии инфицирования плаценты чаще диагностировались признаки нарушения кровообращения в плаценте, тромбоз сосудов ворсин и межворсинчатого пространства, а также выявлены признаки системного воспалительного ответа и внутриутробной гипоксии у плода.

**Заключение.** Рекомендуются использовать современные методы оценки микробных маркеров у беременных высокого риска восходящего инфицирования. Клинические признаки хронического вагинита/вагиноза вызванные неспецифической полимикробной флорой при низком титре лактобацилл, могут быть причиной развития типового воспалительного процесса с его генерализацией до восходящего инфицирования последа. Гистологическое исследование последа является подтверждающим методом восходящего бактериального инфицирования.

*Ключевые слова:* урогенитальные инфекции, стадии восходящего инфицирования, морфология плаценты

**MICROBIOLOGICAL AND MORPHOLOGICAL PARALLELS IN ASCENDING INFECTION OF THE AFTERBIRTH**Sinjukova T.A.<sup>1</sup>, Kovalenko L.V.<sup>1</sup>, Kasparova A.Je.<sup>1</sup>, Mordovina I.I.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Surgut state University Medical Institute, 1, Lenina Av., 1628412, Surgut, Tyumen region,

Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra, Russia

<sup>2</sup>Surgut clinical perinatal center, building 1/2, Gubkina St., 628415, Surgut, Tyumen region,

Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra, Russia

*Abstract*

**Objective.** To establish the prognostic significance and correlation between the qualitative and quantitative composition of the microbiota of the urogenital tract of pregnant women and the degree of infection of the placenta during its morphological study.

**Methods.** A comparative retrospective / prospective analysis of pregnancy and childbirth in women with signs of infection, based on the morphological study of the afterbirth in comparison with the bacteriological study of the urogenital microbiota and cytological study of the epithelium of the cervical canal.

**Results.** Women in the main study group had statistically significant signs of inflammation in the cervical canal. The microbial flora of the urogenital tract in all pregnant women was represented by conditional pathogens, but at the third stage of infection, *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* were diagnosed atistically significantly more often. The level of negative bacterial seeding from the placenta of the main group had low sensitivity and high specificity, but morphologically there were signs of ascending infection.

The inflammatory process at various stages of ascending infection was characterized from leukocyte infiltration of the decidual layer to diffuse infiltration of placental tissue and Warton jelly of the umbilical cord. At stage 3 of infection of the placenta, signs of circulatory disorders in the placenta, vascular thrombosis of the villi and the interstitial space were more often diagnosed, as well as signs of a systemic inflammatory response and intrauterine hypoxia in the fetus.

**Conclusions.** It is recommended to use modern methods for evaluating microbial markers in pregnant women with a high risk of ascending infection. Clinical signs of chronic vaginitis / vaginosis caused by non-specific polymicrobial flora with a low titer of lactobacilli may cause the development of a typical inflammatory process with its generalization before ascending infection of the afterbirth. Histological examination of the afterbirth is a confirmatory method of ascending bacterial infection

*Keywords:* urogenital infections, stages of ascending infection, placental morphology

## Введение

За последние годы в изучении микробиоты уrogenитального тракта произошли идеологические сдвиги и изменение подходов к их трактовке [4]. Однако проблема внутриутробных инфекций остается открытой, так как существует ряд спорных, противоречивых и малоизученных вопросов в данной области. Между тем внутриутробное инфицирование занимают лидирующие позиции среди причин формирования больших акушерских синдромов – плацентарных нарушений, преэклампсии, невынашивания беременности и преждевременных родов [1, 5, 6].

Распространенность внутриутробного инфицирования (ВУИ) в популяции может достигать 10%, истинная частота неизвестна. Доля внутриутробных инфекций в структуре перинатальной смертности в нашей стране составляет почти 25%, вместе с тем трансплацентарное инфицирование плода считается одной из наиболее вероятных причин врождённых пороков развития, младенческой смертности и инвалидности детей [4, 8, 9-11].

Среди путей проникновения инфекции к плоду большое значение принадлежит распространению инфекции из полости рта, восходящему, гематогенному и лимфогенному инфицированию, спектру возбудителей инфекции (монобактерии, полимикробные ассоциации, вирусы). Пути проникновения инфектантов в околоплодную среду до конца не изучены. Итогом инфицирования является воспалительный процесс, который может быть локализован в плодных оболочках, плаценте и пуповине [2, 7]. Специфических клинических проявлений внутриутробное инфицирование почти не имеет, что затрудняет его диагностику. Признаки и степень выраженности восходящего инфицирования впервые могут быть выявлены при патоморфологическом исследовании последа [2]. При этом известен факт, что инфицирование плода напрямую зависит от морфофункционального состояния плаценты и развития в ней компенсаторно-приспособительных реакций на всех уровнях организации [1, 9].

Учитывая социальную значимость проблемы инфекции при беременности, настоятельную необходимость оценки роли восходящего инфицирования в развитии воспаления плаценты, было проведено сопоставление результатов морфологического исследования плаценты у беременных с признаками ее инфицирования в соотношении с составом микробиоты уrogenитального тракта беременной в первом триместре.

Цель исследования – установить прогностическую значимость и корреляцию между качественным и количественным составом микробиоты уrogenитального тракта беременных и степенью инфицирования плаценты при его морфологическом исследовании.

## Методика

В основу исследования положены результаты сравнительного ретроспективного/проспективного анализа 57 случаев беременности и родов у женщин с признаками инфекции, выявленными при морфологическом исследовании последа в сопоставлении с анамнестическими, клиническими показателями, бактериологическим исследованием микробиоты урогенитальной области и цитологическим изучением признаков воспаления в эпителии цервикального канала. В ходе анализа предложено деление материала на контрольную (1) и основную (2) группы. Основная группа в зависимости от стадии инфицирования плаценты по результатам ее морфологического исследования была разделена на 3 подгруппы: 2А (n=27) – с 1-й стадией инфицирования последа (только плодных оболочек), 2Б (n=18) – 2-й стадией (развитие инфекции оболочек и плаценты), 2С (n=23) – с 3-й стадией (инфицирование оболочек, плаценты и пуповины). В первую контрольную группу (n=30) вошли женщины, последы, которых не имели морфологических признаков инфицирования. Для проведения исследования было получено одобрение комитета по этике БУ ВО «Сургутский государственный университет».

Во время беременности на сроке 10-12 нед. методом бактериологического исследования была проведена оценка микробиоты нижнего отдела урогенитального тракта с использованием тест-систем LACHEMA (Чехия) на аппаратах Vitek 2, BacT/ALERT 3D и цитологическое исследование материала из цервикального канала для определения состава микрофлоры и наличия патогенных микроорганизмов слизистых оболочек влагалища и шейки матки с оценкой результатов по Папаниколау.

Морфологическое исследование последов проводили у этой же группы пациенток после завершения беременности. Исследование проведено по стандартной методике – биоптаты фиксировали в растворе PPS (PreProcessingSolutions) с последующей проводкой в аппарате Xpress 50 (Sakura, Япония) по расширенной программе с заливкой в гомогенизированную парафиновую среду. Гистологические срезы толщиной 3-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Результаты оценивались с помощью бинокулярного микроскопа Olympus BX51.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 10. Для оценки статистической значимости между процентными долями двух выборок оценивался критерий углового распределения Фишера ( $\phi$ ), а также непараметрический метод U-критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми показателями считались значения  $p < 0,05$ . Для оценки диагностической значимости бактериологического метода в диагностике внутриутробного инфицирования проведено определение чувствительности (Se), специфичности (Sp), прогностичности положительного (PVP) и отрицательного (PNP) результатов, диагностической эффективности. Для оценки факторов в возникновении ВУИ производили расчет отношения шансов с 95% доверительным интервалом.

## Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст женщин в группах исследования был сопоставим и не имел статистических различий. Беременность у всех пациенток была спонтанной, не планируемой, но желанной.

Большинство женщин контрольной и основной групп в анамнезе имели гинекологические заболевания, в контрольной 86,00% (n=26), в основных – 88,8% (n=24), 77,77% (n=14) и 95,00% (n=22). На клинические признаки инфекции урогенитального тракта во время беременности указывали треть женщин всех групп исследования. Предъявляли жалобы на выделения из половых путей, жжение и зуд 33,33% (n=9); 27,78% (n=5); 34,78% (n=8) пациенток основной группы, со статистически значимыми отличиями от женщин контрольного исследования – 10% (n=3) (1-2,4  $p < 0,05$ ). Признаки воспаления в цервикальном канале беременных по данным цитологического исследования имели 70,37% (n=19), 72,22% (n=13), 91,30% (n=21) женщин с признаками инфицирования последа, причем этот показатель был статистически значимыми в сравнение с группой контроля 36,67% (n=11) ( $p_{1-2,3,4} < 0,01$ ). Показатель отношения шансов (ОШ) позволил оценить связь между наличием аэробного неспецифического вагинита/вагиноза и развитием воспалительного процесса в плодных оболочках, а также связь между реактивными изменениями клеток цервикального канала с инфекционно-воспалительными изменениями в последе (табл. 1).

Таблица 1. Состояние микробиоценоза влагалища и цитологические признаки воспаления у женщин с инфекционным поражением плаценты (абс., %)

Название качественного признака / группа	Контрольная (n=30)	2А группа 1 стадия (n=27)	2Б группа 2 стадия (n=18)	2С группа 3 стадия (n=23)	ОШ (95% ДИ)
	1	2	3	4	
Нормоциноз	19 (63,33%) *3**2	8 (29,63%)	7 (38,89%)	12 (52,17%)	-
Аэробный неспецифический вагинит/вагиноз	11 (36,67%) *3**2	19 (70,37%)	11 (61,11%)	11 (47,83%)	4,10 (1,35-12,46) <sup>4и1</sup>
Реактивные изменения клеток, связанные с воспалением по данным цитологического исследования	11 (36,67%) **2,3,4	19 (70,37%)	13 (72,22%)	21 (91,30%)*2	4,49 (1,26-16,00) <sup>3и1</sup> 18,13 (3,55-92,51) <sup>4и1</sup>

Примечание: \* – различия статистически значимы при  $p < 0,05$  по отношению к группам 2, 3. \*\* – при  $p < 0,01$  по отношению к группам 2, 3, 4

Оценка спектра микробной флоры при бактериологическом исследовании указывала на нормоциноз в цервикальном канале в I триместре беременности с наибольшим показателем у пациенток контрольной группы. В группах с воспалительными изменениями в последе нормоциноз был выявлен менее чем у половины женщин, со статистическим значимым снижением показателя к основной группе последов с 3 стадией инфекционного поражения – 66,67% (n=18), 50,00% (n=9), 30,43% (n=7), 53,33% (n=16) ( $p_{2-4} < 0,01$ ;  $p_{1-4} < 0,05$ ).

Во всех группах исследования облигатные патогены не выявлены ни в одном случае (табл. 2). Спектр микробной флоры у всех беременных был представлен условными патогенами.

Таблица 2. Спектр микробной флоры и ее ассоциаций в цервикальном канале в начале беременности у женщин с инфекционным поражением плаценты (абс., %)

Название качественного признака / группа	Контрольная (n=30)	2А группа 1 стадия (n=27)	2Б группа 2 стадия (n=18)	2С группа 3 стадия (n=23)
	1	2	3	4
Нет роста микробной флоры	16 (53,33%)*4	18 (66,67%)**4	9 (50,00%)	7 (30,43%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (3,33%)	2 (7,41%)	-	1 (4,35%)
<i>Gardnerella vaginalis</i>			1 (5,55%)	
<i>Candida albicans</i>	2 (6,67%)		3 (16,67%)	2 (8,70%)
<i>Escherichia coli</i> с гемолитическими свойствами	-	-	1 (5,55%)	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	1 (5,55%)	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (3,33%)	-	-	
<i>Ureaplasma urealyticum</i> и <i>Mycoplasma hominis</i>	2 (6,67%)	2 (7,41%)	1 (5,55%)	8 (34,78%)*1,2,3
Другие инфекции	-	-		1 (4,35%)
Микст инфекции	8 (26,67%)	5 (18,51%)	2 (11,11%)	4 (17,39%)

Примечание: \* – различия статистически значимы при  $p < 0,05$  по отношению к группе 4. \*\* – при  $p < 0,01$  по отношению к группам 1, 2, 3, 4

Для сопоставления наличия степени инфицированности плаценты и характера микробиоты урогенитальной области у беременной, в том числе в составе полимикробных ассоциаций, была определена чувствительность и специфичность между сравниваемыми показателями. Низкая чувствительность ( $Se=50,00\%$ ) и низкая специфичность ( $Sp=53,33\%$ ) показали отсутствие взаимосвязи между инфекционным агентом урогенитальной области и возникновением восходящего инфицирования околоплодной среды.

Однако обращал на себя внимание, тот факт, что *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* хоть и отнесены к условным патогенам, однако были обнаружены в значимом диагностическом титре в цервикальном канале (более  $10^4$ ), причем в группе с третьей стадией поражения последа, при его тотальном инфицировании, выявление этого возбудителя в высоком диагностическом титре имели 34,78%, беременных и этот показатель имел статистические отличия по отношению к контрольной и другим группам исследования ( $p_{4-1,2,3} < 0,01$ ).

То есть, по мере утяжеления воспалительного процесса с поражением большего числа структурных единиц плаценты и пуповины, в нижнем отделе урогенитального тракта статистически значимо чаще диагностировались *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*.

Для проверки диагностической гипотезы участия 2-х видов генитальных микоплазм в развитии воспалительного процесса в плаценте, также были изучены чувствительность и специфичность, а также прогностическая значимость влияния генитальных микоплазм на развитие инфицирования плаценты. Чувствительность частоты обнаружения микоплазм в качестве этиологического фактора восходящего инфицирования плаценты (при факте инфицирования) была низкой ( $Se=34,78\%$ ), а специфичность (получение истинно отрицательных результатов от общего числа пациентов с инфицированием плаценты) высокой ( $Sp=93,33\%$ ). Высокая специфичность метода сопровождается его высокой надежностью. В нашем исследовании прогностичность (точность) положительных высевов в случаях восходящего инфицирования плаценты составила  $80,0\%$ , а отрицательных высевов –  $65,0\%$ , с достаточно высокой диагностической эффективностью –  $81,43\%$ . Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3. Операционные характеристики результатов положительных высевов *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* у женщин с тотальным восходящим инфицированием

Результаты теста	Наличие инфицирования		Прогностичность результатов
	2С группа 3 стадия (n=23)	Контрольная (n=30)	
Положительный высев	8	2	$PVP=8:(8+2)\times 100\%=80,00\%$
Отрицательный высев	15	28	$PVN=28:(28+15)\times 100\%=65,00\%$
Операционные характеристики	$Se=8:(8+15)\times 100=34,78\%$	$Sp=28:(28+2)\times 100\%=93,33\%$	-

Примечание: Se – чувствительность; Sp – специфичность; PVP – прогностичность положительного, PVN – отрицательного результата. Диагностическая эффективность =  $Se + Sp/2$

В связи с вышесказанным, учитывая чувствительность метода менее  $90,0\%$ , а также недостаточную прогностическую его значимость и факт инфицирования плацентарной ткани, возможно, предположить два варианта событий – либо имел место быть другой путь инфицирования последа (из полости рта, кишечника, межклеточный, гематогенный, лимфогенный), либо использована низкая чувствительность и специфичность методов исследования. В этом случае для оценки состояния микрофлоры влагалища и выявления ассоциаций микробной условно-патогенной или патогенной микрофлоры, для исключения/подтверждения восходящего инфицирования микробной флорой при наличии клинических признаков воспаления, должны быть использованы современные методы диагностики, такие как хромато-масс-спектрометрия, метод ПЦР в режиме реального времени – Фемофлор и др.

Полученные результаты согласуются с выводами других исследователей в области урогенитальных инфекций. Так, по мнению А.Е. Гущина и соавт. (2019), с целью оценки дисбиозов и инфекционных агентов воспаления при наличии патологических белей и других признаков инфицирования существует настоятельная необходимость комплексной оценки состояния микрофлоры влагалища усовершенствованными методами диагностики.

В целом с учетом клинических признаков инфекции урогенитальной области, спектра ее возбудителей в группе пациенток с инфицированием последа, в первом триместре беременности, по всей вероятности, имело место развитие признаков бактериального вагиноза/вагинита и восходящего инфицирования.

Вторым этапом исследования было изучение признаков воспаления околоплодной среды и последа, как проявлений восходящего внутриутробного инфицирования. При влагалищных родах методика забора материала с материнской и плодовой части плаценты и проведение бактериологического исследования не может обеспечить чистоту исследования микробиоты околоплодной среды, с учетом наслаивания материнской флоры на результаты исследования. Были проанализированы только случаи отсутствия высевов микрофлоры с материнской и плодовой части плаценты у женщин с воспалительным поражением плаценты (табл. 4).



Таблица 4. Удельный вес случаев отсутствия роста микрофлоры с материнской и плодовой части плаценты у женщин с инфекционным поражением плаценты (абс.,%)

Название качественного признака / группа	Контрольная группа (n=30)	2А группа 1 стадия (n=27)	2Б группа 2 стадия (n=18)	2С группа 3 стадия (n=23)
	1	2	3	4
Результаты отсутствия роста микрофлоры с материнской части плаценты				
Нет роста	25 (83,33%)	22 (81,50%)	15 (83,33%)	17 (73,91%)
Результаты отсутствия роста микрофлоры с плодовой части плаценты				
Нет роста	27 (90,00%)	22 (81,50%)	16 (88,90%)	19 (82,60%)

Примечание: статистически значимых различий не выявлено

При анализе высевок микрофлоры с материнской и плодовой части плаценты у женщин с воспалительным ее поражением, выявлен тот факт, что уровень отрицательных бактериальных высевок имел низкую чувствительность ( $Se=46,15\%$ ) и высокую специфичность ( $Sp=83,33\%$ ). При этом при морфологическом исследовании плаценты у всех женщин были выявлены признаки восходящего инфицирования с прогрессированием процесса в группах.

Макроскопические показатели последа во всех случаях соответствовали доношенному сроку беременности и не имели статистически значимых различий. Незначительное увеличение плацентарно-плодового коэффициента при третьей стадии инфицирования, возможно, было обусловлено субкомпенсацией приспособительных функций плаценты при хроническом внутриутробном страдании плода. Высокий показатель линейной массы пуповины в контрольной группе не имел статистических отличий от других групп исследования и возможно, был детерминирован нарастанием отека и фиброза спонгиозного слоя при плацентарных нарушениях (табл. 5).

Таблица 5. Показатели макроскопического исследования последа, у женщин с инфекционным поражением плаценты, Me (Q25-Q75)

Название качественного признака / группа	Контрольная группа (n=30)	2А группа 1 стадия (n=27)	2Б группа 2 стадия (n=18)	2С группа 3 стадия (n=23)
	1	2	3	4
Масса плаценты (г)	452 (411-511)	481 (388-540)	451 (345-548)	456,5 (389-507)
Плацентарно-плодовый коэффициент	0,12 (0,12-0,16)	0,10 (0,12-0,14)	0,12 (0,12-0,14)	0,13 (0,12-0,14)
Линейная масса пуповины (г/см)	0,88 (0,64-1,10)	0,83 (0,65-1,12)	0,75 (0,52-0,92)	0,73 (0,63-0,93)
Длина пуповины (см)	43,20 (16,50-54,00)	42,00 (16,00-50,00)	41,00 (19,50-52,50)	49,50 (35,50-61,50)

Примечание: статистически значимых различий не выявлено

Воспалительный процесс плодных оболочек при первой стадии восходящего инфицирования наиболее часто характеризовался лейкоцитарной инфильтрацией только децидуального слоя (44,44%, n=12; p2-4<0,01) с постепенным прогрессированием инфекционного процесса. При второй стадии инфицирования отмечено развитие диффузной инфильтрации с вовлечением уже плацентарной ткани в воспалительный процесс (44,44%, n=8). При третьей стадии инфицирования, когда поражались все структуры последа, включая сосуды пуповины, была отмечена диффузная инфильтрация всех слоев плацентарной ткани (73,91%, n=17; p<0,05-0,01) и лейкоцитарная инфильтрация вартоновского студня пуповины – 52,17% (n=12) (табл. 6). Крупноочаговые полиморфноядерные лейкоциты (ПЯЛ) также встречались чаще при третьей стадии инфекционного поражения (43%, n=10; p4-2<0,01). В контрольной группе признаков инфекционного поражения плаценты и ее структур не выявлено.

Клинические проявления хронической плацентарной недостаточности выявлялись более чем у половины беременных (у 80,00% (n=24), 59,26% (n=22), 66,66% (n=12), 65,21% (n=15)) женщин и были подтверждены гистологическим исследованием плацент в 83,33% (n=25), 92,59% (n=25), 77,77% (n=14), 82,60% (n=19) во всех группах исследования. При этом в группе контроля, также выявлены гистологические признаки плацентарных нарушений в стадии компенсации (83,3%, n=25), что указывает на поликомпонентность причин формирования данного синдрома.

Таблица 6. Показатели степени инфильтрации лейкоцитами плодных оболочек, плаценты и пуповины у женщин с инфекционным поражением плаценты (абс.,%)

Название качественного признака / группа	2А группа 1 стадия (n=27)	2Б группа 2 стадия (n=18)	2С группа 3 стадия (n=23)
	2	3	4
Лейкоцитарная инфильтрация децидуального слоя	12 (44,44%)* <sup>4</sup>	5 (27,77%)	2 (8,69%)
Лейкоцитарная инфильтрация децидуального и трофобластического слоев	7 (25,92%)	5 (27,77%)	3 (13,04%)
Диффузная инфильтрация всех слоев	7 (25,92%)	8 (44,44%)	17 (73,91%)* <sup>2, *3</sup>
Лейкоцитарная инфильтрация вартонова студня	-	-	12 (52,17%)
Крупноочаговые полиморфноядерные лейкоциты	4 (14,81%)	6 (33,33%)	10 (43,47%)* <sup>2</sup>
Наличие микробов	-	2 (11,11%)	2 (8,69%)

Примечание: \* – различия статистически значимы при  $p < 0,05$ , по отношению к группе 3. \*\* – при  $p < 0,01$ , по отношению к группам 2 и 4

Среди морфологических маркеров плацентарной недостаточности выявлялись: ее ангиоспастическая форма (повышение показателя при инфицировании плаценты); гипертрофия стенок артериол стволовых ворсин в виде облитерационной ангиопатии (максимально выявлялся в группе с инфицированием плодных оболочек). Нарушения капиллярогенеза ворсин в виде хорангиоза (гиперкапилляризации ворсин), который является адаптивной реакцией на гипоксию и выявлялся как в контрольной, так и в группах с инфицированием (табл. 7).

Таблица 7. Показатели микроскопического исследования последа, у женщин с инфекционным поражением плаценты (абс., %)

Название качественного признака / группа	Контрольная группа (n=30)	2А группа 1 стадия (n=27)	2Б группа 2 стадия (n=18)	2С группа 3 стадия (n=23)
	1	2	3	4
Плацентарная недостаточность компенсация	23 (76,66%)	22 (81,48%)	11 (61,11%)	15 (65,21%)
Плацентарная недостаточность субкомпенсация	2 (6,66%)	3 (11,11%)	3 (16,66%)	4 (17,39%)
Нормопластическая плацентарная недостаточность	11 (36,66%)* <sup>2,4**3</sup>	4 (14,81)	1 (5,55%)	3 (13,04%)
Гиперпластическая плацентарная недостаточность	10(33,33%)	10 (37,03%)	4 (22,22%)	6 (26,08%)
Ангиоспастическая плацентарная недостаточность	2(6,66%)	5 (15,51%)	5 (27,77%)* <sup>1</sup>	4 (17,39%)
Хорангиоз	15 (50,00%)* <sup>4</sup>	11 (40,74%)	10 (55,55%)* <sup>4</sup>	6 (26,08%)
Признаки облитеративной ангиопатии	7 (23,33%)	11 (40,74%)* <sup>3</sup>	3 (16,66%)	6 (26,08%)

Примечание: \* – различия статистически значимы при  $p < 0,05$ , по отношению к группам 1, 3, 4

При наличии выраженного инфекционного поражения плаценты с вовлечением в процесс всех ее структур в 2,5 раза чаще, чем в контрольной группе диагностировались признаки нарушения кровообращения в плаценте с развитием тромбоза сосудов ворсин и межворсинчатого пространства – 10,00% (n=3); 3,70% (n=1); 11,11% (n=2) и 26,08% (n=6) соответственно ( $p < 0,01$ ). Данные признаки, по-видимому, связаны с развитием эндотелиальной дисфункции и микротромбообразования на фоне прогрессирующего инфекционного процесса.

Кроме того, при пуповинной стадии поражения (3 ст. инфицирования) были выявлены признаки системного воспалительного ответа у плода (8,69%, n=2) и признаки внутриутробной гипоксии (8,69%, n=2), которые не были характерны для других стадий инфицирования и пациентов контрольной группы. Несмотря на изменения в плацентарной ткани в виде воспаления и плацентарных нарушений, все эти признаки в основном имели субклиническое течение, и были выявлены после родов при гистологическом исследовании последа.

Во всех группах исследования роды были срочными - 93,33% (n=30), 100% (n=27), 94,44% (n=18) и, 100% (n=23), в контрольной и группе со второй стадией инфицирования были единичные случаи запоздалых родов.

Резюмируя вышесказанное можно отметить, что во всех группах исследования наличие хронического воспаления в цервикальном канале, которое часто развивается на фоне бактериального вагиноза/вагинита, обеспечивает наличие так называемых «входных ворот» для восходящего инфицирования. Этому процессу способствует и увеличение доли полимикробной флоры, агрессивно участвующей в восходящей воспалительной реакции. Тяжесть воспалительного процесса в последе обусловлена синергизмом условно-патогенной микрофлоры, которая приводит к диффузной инфильтрации лейкоцитами всех структур последа, включая пуповину. Единичное обнаружение микробной флоры в последе и крупноочаговое скопление ПЯЛ свидетельствует об активной реакции местной иммунной защиты, успешном фагоцитозе, что, скорее всего, привело к элиминации возбудителей инфекции после запуска этапов типового воспалительного процесса.

Для всех стадий восходящего инфицирования характерны инфекционно-воспалительные изменения последа. Причем при первой стадии лейкоцитарная инфильтрация большей частью ограничивается децидуальным слоем, с далее – диффузной инфильтрации всех слоев плаценты и поражением пуповины при третьей стадии инфицирования. Полученные результаты согласуются с исследованиями, проведенными ранее другими учеными [1, 2]. Закономерно, что развитие типового воспалительного процесса на фоне бактериального инфицирования, приводят к нарушению созревания плаценты, патологии формирования ее сосудов и расстройству кровообращения в виде плацентарной гипертензии первой и второй стадии и внутриутробной гипоксии плода.

## Выводы

1. Несмотря на внедрение в клиническую практику высокоинформативных молекулярных технологий, использование микроскопических и цитологических методов исследования из влагалища и цервикального канала, являются основными методами выявления беременных групп высокого риска восходящего инфицирования. В группе риска восходящего инфицирования для полного представления о составе вагинального микробиома и влиянии его на течение и исход беременности необходимо использовать современные методы оценки микробных маркеров.
2. Клинические признаки хронического вагинита/вагиноза вызванные неспецифической полимикробной флорой, в том числе в ассоциации с условно-патогенными формами генитальных микоплазм в диагностическом титре, при низком диагностическом титре лактобацилл, могут выступать в качестве причины развития типового воспалительного процесса с генерализацией процесса до восходящего инфицирования плаценты и ее структур.
3. Гистологическое исследование последа позволяет выявить признаки восходящего бактериального инфицирования плаценты и ее структур на основании экссудативной воспалительной реакции в плодных оболочках (мембранит), в плаценте (плацентит) и пуповине (фуникулит) и является методом подтверждающей диагностики инфицирования и рисков для дальнейшей жизни ребенка.

## Литература (references)

1. Белоцерковцева Л.Д., Каспарова А.Э., Коваленко Л.В. и др. Факторы риска развития плацентарных нарушений и исходы беременности у пациенток с клиническими признаками недостаточности плаценты // Вестник СурГУ. Медицина. – 2015. – № 1(23). – С. 12-18. [Belocerkovceva L.D., Kasparova A.E., Kovalenko L.V. i dr. *Vestnik SurGU. Medicina*. Bulletin of Surgu. Medicine. – 2015. – N1(23). – P. 12-18. (in Russian)]
2. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Восходящее инфицирование фето-плацентарной системы. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 240 с. [Gluhovec B.I., Gluhovec N.G. *Voshodjashhee inficirovanie fetoplacentarnoj sistemy*. Ascending infection of the fetoplacental system. – Moscow: Medpress-inform, 2006. – 240 p. (in Russian)]

3. Гушин А.Е., Дьяконов С.Е., Раевская О.А. Большие трудности маленьких бактерий. Генитальные микоплазмы: время сменить парадигму // *StatusPraesens*. – 2019. – №5(61)10. – С. 27-30. [Gushhin A.E., D'jakonov S.E., Raevskaja O.A. *StatusPraesens*. *StatusPraesens*. – 2019. – N5(61)10. – P. 27-30. (in Russian)]
4. Радзинский В.Е., Добрецова Т.А. Пероральные пробиотики: клиническая эффективность доказана. Пероральные пробиотики в коррекции вагинальных дисбиозов. – М.: StatusPraesens, 2015. – 16 с. [Radzinskij V.E., Dobrecova T.A. *Peroral'nye probiotiki: klinicheskaja jeffektivnost' dokazana. Peroral'nye probiotiki v korrekcii vaginal'nyh disbiozov*. Oral probiotics: clinical efficacy has been proven. Oral probiotics in the correction of vaginal dysbiosis. – Moscow: StatusPraesens, 2015. – 16 p. (in Russian)]
5. Цинзерлинг В.А. Внутритрубные инфекции: современный взгляд на проблему // Журнал инфектологии. – 2014. – Т.6, №4. – С. 5-10. [Cinzerling V.A. *Zhurnal infektologii*. *Journal of Infectology*. – 2014. – V.6, N4. – P. 5-10. (in Russian)]
6. Чёрная Е.Е., Попов А.Д., Каспарова А.Э. и др. Беременность и адаптация в условиях субарктического региона // *Экология человека*. – 2018. – №12. – С. 46-54. [Chyornaya E.E., Popov A.D., Kasparova A.E. i dr. *Jekologija cheloveka*. *Human ecology*. – 2018. – N12. – P. 46-54. (in Russian)]
7. Щеголев А.И. Современная морфологическая классификация поврежденных плаценты // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – №4. – С.16-23. [Shhegolev A.I. *Akusherstvo i ginekologija*. *Obstetrics and gynecology*. – 2016. – N4. – P. 16-23. (in Russian)].
8. Graham J. Burton, Abigail L. Fowden, Kent L. Thornburg. Placental Origins of Chronic Disease // *Physiology*. – 2016. – V.96, N4. – P. 1509-1565.
9. Lisa A. Vrooman, Frances Xin, Marisa S. Bartolomei. Morphological and molecular changes in the placenta: What we can learn from environmental exposures // *Fertility and Sterility*. – 2016. – V.106, N4. – P. 930-940.
10. Mucci M.J., Cuestas M.L., Cervetto M.M., Landaburu M.F., Mujica M.T. A prospective observational study of vulvovaginitis in pregnant women in Argentina, with special reference to candidiasis // *Mycoses*. – 2016. – V.59, N7. – P. 429-435.
11. Nitin Arora, Yoel Sadovsky, Terence S. Dermody, Carolyn B. Coyne. Microbial vertical transmission during human pregnancy // *Cell Host Microbe*. – 2017. – V.21, N5. – P. 561-567.

### Информация об авторах

Синюкова Татьяна Александровна – аспирант кафедры патофизиологии и общей патологии Медицинского института, БУ ВО «Сургутский государственный университет». E-mail: proles@bk.ru

Коваленко Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии, Медицинского института, БУ ВО «Сургутский государственный университет». E-mail: lvkhome@yandex.ru

Каспарова Анжелика Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинского института, БУ ВО «Сургутский государственный университет». E-mail: anzkasparova@yandex.ru.

Мордовина Инна Игоревна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинского института, БУ ВО «Сургутский государственный университет, врач акушер-гинеколог БУ «Сургутский клинический перинатальный центр». E-mail: mar-mariot@yandex.ru

**ИЗУЧЕНИЕ ГУМОРАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ПАРОДОНТИТЕ У ИНСУЛИНЗАВИСИМЫХ ПАЦИЕНТОВ****© Чайковская И.В., Забродняя В.К.***Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, ДНР, 83003, пр. Ильича, 16**Резюме*

**Цель.** Повышение эффективности лечения генерализованного пародонтита у пациентов с сахарным диабетом за счёт патогенетически обоснованного использования иммунотерапии.

**Методика.** В настоящем исследовании была набрана основная группа исследования, в которую вошли 60 инсулинзависимых пациентов с генерализованным пародонтитом. В последующем данная группа была разделена на 2 равнозначные, рандомизированные подгруппы: I (А) подгруппа – 30 пациентов, которым в составе комплексного лечения назначалась разработанная схема лечения, в состав которой входила сорбентотерапия, иммунотерапия, и авторская фитокомпозиция; и I (В) подгруппа – 30 пациентов, которым проводились стандартные методы комплексного лечения.

**Результаты.** Оценку эффективности проведенного лечения оценивали по проведенным клиническим индексам и пробам в динамике (до, после, и через 6 мес. после лечения). По полученным и обработанным результатам исследования можно предположить, что в патогенезе ГП у инсулинзависимых пациентов имеет место дисбаланс показателей системы гуморального иммунитета, который проявляется: гипои иммуноглобулинемией А и снижением концентрации ИЛ-4 на фоне резкой гипериммуноглобулинемии G и M, что соотносится с возрастными изменениями и совпадает с данными других исследователей.

**Заключение.** Таким образом, используемая терапия способствует повышению в крови ИЛ-4 и IgA, что отражается и соотносится с клиническими индексами и пробами.

*Ключевые слова:* генерализованный пародонтит, инсулинзависимый сахарный диабет, иммунотерапия

**STUDY OF HUMORAL PROTECTION IN GENERALIZED PARODONTITIS IN INSULIN-DEPENDENT PATIENTS****Chaykovskaya I.V., Zabrodnyaya V.K.***Donetsk national medical University named after M. Gorky, 16, Ilyicha Av., 83003, Donetsk, DNR**Abstract*

**Objective.** Improving the effectiveness of treatment of generalized parodontitis in patients with diabetes due to pathogenetically justified use of immunotherapy.

**Methods.** This study recruited a core study group that included 60 insulin-dependent patients with generalized parodontitis. Subsequently, this group was divided into 2 equivalent, randomized subgroups: I (A) subgroup-30 patients, which as part of the complex treatment was assigned to the developed treatment regimen, which included sorbent therapy, immunotherapy, and the author's phytocomposition; and I (B) subgroup – 30 patients, which followed standard methods of complex treatment.

**Results.** Evaluation of the effectiveness of the treatment was assessed by clinical indices and samples in dynamics (before, after, and 6 months after treatment). The obtained and processed results of the study suggest that in the pathogenesis of GP in insulin-dependent patients there is an imbalance of performance of the system of humoral immunity, which is manifested by hypogammaglobulinemia and lower concentrations of IL-4 on the background of a sharp hyperimmunoglobulinemia G and M, which correlates with age-related changes and coincides with the data of other researchers.

*Key words:* generalized parodontitis, insulin-dependent diabetes mellitus, immunotherapy

## Введение

Заболевания пародонта из-за высокой распространенности, сложности определения характера течения заболевания, потребности комплексного подхода к лечению, диагностики, а также реабилитации больных образуют довольно серьезную проблему в современной стоматологии [1-3].

По данным ВОЗ у более 90% населения планеты диагностированы заболевания пародонта, значительный рост заболеваемости отмечается последние 30 лет. У больных сахарным диабетом (СД) практически в 100% случаев выявляются воспалительные заболевания пародонта различной степени тяжести [4, 5].

Изучая статистические данные МЗ РФ на 01.01.2014, число больных СД, составляет 3 964 889 человека (больных СД II типа – 3 625 529 человека) и, согласно прогнозу, за ближайшие два десятилетия будет зарегистрировано 5,81 млн., при этом такое же число больных не будет выявлено [6].

Принимая во внимание данные статистики, можно с уверенностью констатировать глобальные масштабы эпидемии, поскольку процентное соотношение увеличивается в первую очередь в возрастных группах старше 40 лет и каждые 10-15 лет число больных СД с воспалительными заболеваниями пародонта удваивается. Это происходит в основном за счёт прироста больных, страдающих СД 2 типа, на долю которого приходится около 7% общей популяции. Расчёты показывают, что в случае увеличения средней продолжительности жизни до 80 лет количество больных СД 2 типа превысит 17% населения [7-9].

Распространённость заболеваний пародонта у пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) достигала 95,3%. Наибольший удельный вес занимают пациенты с генерализованным пародонтитом, количество которых в 6 раз больше, чем пациентов с гингивитом. Основное увеличение количества лиц с заболеваниями пародонта происходит в I-II возрастных группах, прирост распространённости в этот период в 4,6 раза превышает таковой после 35 лет, а его скорость больше в 2,6 раза. В этот же период более чем в четыре раза снижается количество больных начальной – I степенью генерализованного пародонтита, количество лиц с I-II степенью увеличивается в 6,89; а с II-III – в 1,61 раз быстрее, чем в более старшем возрасте. У лиц с ИЗСД заболевания пародонта наблюдается в 95,3 % случаев. Наибольший удельный вес среди них занимает генерализованный пародонтит – 80,28 %. Основные изменения в структуре заболеваний пародонта происходят в возрасте до 35-ти лет. Установлена прямая корреляционная связь между тяжестью поражения пародонта и продолжительностью ИЗСД, где пик прогрессирования отмечается при длительности эндокринной патологии от 6 до 10-ти лет. Изученные закономерности позволяют вовремя планировать и проводить ранние профилактические и лечебные стоматологические мероприятия. Распространённость воспалительных заболеваний пародонта у больных СД наглядно демонстрируют актуальность данного направления, что позволит стоматологам и эндокринологам специализированно подходить к лечению, учитывая обе патологии [10].

Целью исследования явилось повышение эффективности лечения генерализованного пародонтита у пациентов с сахарным диабетом за счёт патогенетически обоснованного использования иммунотерапии.

## Методика

В ходе выполнения работы была набрана основная группа исследования, в которую вошли 60 инсулинзависимых пациентов с генерализованным пародонтитом. Среди них 38 женщин (63,3±6,2 %) и 22 мужчины (36,7±6,2%). При сравнении среднего возраста мужчин (47,5±2,7 лет) и женщин (49,9±1,7 лет) различие средних не является статистически значимым ( $p=0,439$ ). Длительность заболевания в группе мужчин составила 7,6±0,6 лет, в группе женщин – 6,7±0,8 лет ( $p=0,399$ ).

В последующем данная группа была разделена на 2 равнозначные, рандомизированные подгруппы: I (А) подгруппа – 30 пациентов, из них 19 женщин (63,3±6,2%) и 11 мужчин (36,7±6,2%), которым в составе комплексного лечения назначалась разработанная схема лечения, в состав которой входила сорбентотерапия и авторская фитокомпозиция; и I (В) подгруппа – 30 пациентов, из них 19 женщин (63,3±6,2%) и 11 мужчин (36,7±6,2%), которым проводились стандартные методы комплексного лечения. Оценку эффективности проведенного лечения

оценивали по проведенным клиническим индексам и пробам в динамике (до, после, и через 6 месяцев после лечения).

Обследование пациентов проводилось с использованием клинико-лабораторных методов исследования. Постановку диагноза генерализованного пародонтита (ГП), осуществляли на основании данных клинического осмотра, по степени и характере изменений структурно-функционального состояния костной ткани с использованием рентгенологических методов исследования (обзорная и прицельная рентгенография).

Оценка состояния тканей пародонтального комплекса проводилась на основании определения пародонтальных индексов и проб в соответствии с систематикой болезней пародонта Н.Ф. Данилевского (2006).

Клиническое обследование пациентов проводилось по общепринятой методике с учётом анамнестических данных: состояние зубных рядов, состояние тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта. Степень распространённости и активности воспалительного процесса, а также гигиеническое состояние полости рта оценивали с помощью стандартных пародонтологических индексов и проб: индекса Грина-Вермильона, Фёдорова-Володкиной, пародонтального индекса (PI) по Russel, папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА) в модификации Рамта, индекса СРITN, проба Кулаженко. Полученные клинико-диагностические данные вносили в карту пародонтологического обследования. Диагноз СД инсулинзависимая форма, устанавливался врачом-эндокринологом и врачами смежных специальностей.

Местную антимикробную терапию, входящую в состав комплексной терапии ГП проводили по следующей схеме: полоскания полости рта 0,05% раствором хлоргексидина биглюканата. После этого на слизистую оболочку десны накладывали аппликации следующего состава: из кремнийорганического сорбента получали 20% гидрогелевый раствор «Атоксил», который накладывали в виде аппликации на 20 мин. на *locus morbi*, меняя ватные турунды каждые 4-6 мин. Параллельно системно назначали сорбент «Энтеросгель» *per os* с целью профилактики эндогенной интоксикации.

После проведения сорбентотерапии проводили инстилляцию в пародонтальные карманы ватных турунд, пропитанных лекарственной композицией на основе спиртово-эфирного раствора прополиса, метронидазола, эфирного масла чайного дерева, эфирного масла сибирской пихты, пчелиного маточного молочка. Результаты проведенного комплексного лечения по разным методикам оценивались на основании клинико-лабораторных исследований, проведенных до лечения, после, а также через 6 мес. после лечения.

Анализ статистических данных, полученных при проведении исследования, был проведен на кафедре медицинской физики, математики и информатики в Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького с применением общепринятых методов математической статистики. Для предварительного анализа и окончательного анализа и построения графических элементов работы был использован универсальный пакет для статистического анализа «Statistica 6.0» [7].

Для статистической обработки результатов исследования были применены базовые методы математической статистики: описательная статистика, парные и множественные сравнения. Обязательным этапом обработки результатов была проверка выборочных распределений на предмет отличия от нормального закона с использованием критериев W-Шапиро-Уилка (в случае если  $n < 30$ ) или Хи-квадрат (в случае если  $n \geq 30$ ). При парном сравнении выборочных совокупностей в случае нормального закона распределения использовались параметрические критерии (t-критерий Стьюдента и F-критерий Фишера). В случае отличия закона распределения от нормального, применялись непараметрические критерии сравнения (W- и T-критерий Вилкоксона, и критерий Хи-квадрат). Во всех случаях в качестве критического уровня значимости принималось значение 0,05.

Для точечной характеристики количественных признаков в работе приводится среднее выборочное значение, стандартная ошибка анализируемого признака ( $X \pm m$ ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Для качественных признаков в работе используется показатель частоты встречаемости, выраженный в %, и его стандартная ошибка ( $m \%$ ).

При сравнении частоты встречаемости качественных признаков использовался критерий Хи-квадрат (анализ таблиц сопряженности). Для множественных сравнений частоты встречаемости качественных признаков в группах применялась процедура МЛГ (Мараскуило-Ляха-Гурьянова). Для сравнения средних значений в 3-х и более группах в работе использовались методы множественных сравнений [12].

В случае проведения сравнений средних трех или более групп были использованы однофакторный дисперсионный анализ, а при наличии статистически значимого различия между группами, применялся метод парного сравнения Шеффе (в случае нормального закона распределения). В случае отличия закона распределения от нормального для множественных сравнений использовался ранговый однофакторный дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса и парное сравнение с применением критерия Данна. Парное сравнение с контрольной группой проводилось с использованием критерия Даннета [7, 12]. Нулевая гипотеза во всех случаях отвергалась и различия между сравниваемыми групповыми показателями считались статистически значимыми на уровне значимости  $p < 0,05$ . Выявление линейной связи между парой признаков осуществлялось с применением корреляционного анализа. Для оценки силы связи между парой признаков использовался коэффициент корреляции Пирсона (при нормальном распределении признаков), и коэффициент ранговой корреляции Спирмена (при альтернативном распределении признаков).

Для анализа корреляционной связи пары признаков использовалась общая классификация силы корреляционных связей: 1) сильная или тесная при коэффициенте корреляции  $r \geq 0,75$ ; 2) средняя при  $0,50 \leq r < 0,75$ ; 3) умеренная при  $0,30 \leq r < 0,49$ ; 4) слабая при  $0,20 \leq r < 0,29$ ; 5) очень слабая при  $r \leq 0,19$ .

Частная классификация корреляционных связей: высокая значимая корреляционная связь при  $r$ , соответствующем уровню статистической значимости  $p < 0,01$ ; значимая корреляционная связь при  $r$ , соответствующем уровню статистической значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

По результатам исследования установлено, что средние показатели гуморального иммунитета в крови у инсулинзависимых пациентов отличались от показателей практически здоровых пациентов и пациентов с ГП и соответственно составили: IgA –  $0,97 \pm 0,04$  г/л, IgG –  $15,5 \pm 0,1$  г/л, IgM –  $3,1 \pm 0$  г/л, IL-4,  $0-1,5 \pm 0,03$  пг/мл. Наибольшее статистически значимое отличие составляет показатель IgA ( $p < 0,01$ ) (табл. 1).

Таблица 1. Факторы гуморального иммунитета в крови у пациентов с генерализованным пародонтитом (ГП),  $M \pm m$

Показатели, единицы измерения	Группы обследованных пациентов		
	Здоровые (n=45)	ГП (n=30)	ГП+ИЗСД (n=60)
IgA (г/л)	$1,9 \pm 0,1$ (1,9-2,0)	$1,4 \pm 0,2$ (0,9-1,8) *	$0,97 \pm 0,04$ (0,9-1) *#
IgG (г/л)	$12,3 \pm 0,1$ (12-12,6)	$15,6 \pm 0,1$ (15,3-15,9) *	$15,5 \pm 0,1$ (15,3-15,8) *
IgM (г/л)	$1,7 \pm 0,1$ (1,5-1,9)	$3,4 \pm 0,2$ (3,0-3,7) *	$3,1 \pm 0,1$ (2,9-3,2) *
IL-4 (пг/мл)	$2,4 \pm 0,1$ (2,3-2,6)	$1,5 \pm 0,1$ (1,3-1,6) *	$1,5 \pm 0,03$ (1,5-1,6) *

Примечание. \* – различие средних с группой здоровых статистически значимо на уровне  $p < 0,01$ ; # – различие средних с группой пациентов с ГП статистически значимо на уровне  $p < 0,01$

Необходимо отметить, что IL-4 является противовоспалительным цитокином, сдерживающим деструктивно-воспалительный процесс в пародонте. Уровень IL-4 в десневой жидкости и зубной бляшке у больных при хроническом воспалительном процессе снижается, в других же исследованиях приводятся данные о его повышении [12].

У больных в период обострения хронического генерализованного пародонтита выявлена поликлональная активация адаптивного иммунитета с высоким уровнем иммуноглобулинов (sIgA, IgA, IgG, IgM) в слюне и крови, выраженный цитокиновый дисбаланс с увеличением IL-8, IL-1 в крови и слюне, снижением уровня IL-4 в слюне и увеличением последнего в крови [13].

По данным, представленным в таблице 2 и на рисунке можно удостовериться, что с возрастом у пациентов снижается концентрация IgA и IL-4 на фоне резкого увеличения уровня IgG и IgM. Так, если у лиц моложе 35 лет средние показатели IgA и IL-4 составляют  $1,1 \pm 0,1$  г/л и  $1,6 \pm 0,1$  пг/мл, у пациентов старше 50 лет – соответственно возрастают ( $p < 0,01$ ). Установлено, что продолжительность заболевания оказывает влияние на изученные показатели, но по данным статистической обработки они являются не столь существенными.



Таблица 2. Показатели гуморального иммунитета в крови у инсулинзависимых пациентов с генерализованным пародонтитом (ГП) в зависимости от их возраста и длительности заболевания, М±m

Показатели, единицы измерения	Возраст больных (годы)		
	<35 (n=11)	От 36 до50 (n=16)	>50 (n=33)
IgA (г/л)	1,1±0,1 (0,9-1,3)	1,0±0,1 (0,9-1,2)	0,8±0,1 (0,7-1,0) <sup>1</sup>
IgG (г/л)	14,7±0,3 (14,1-15,2)	15,7±0,2 (15,3-16,2) <sup>1</sup>	15,9±0,2 (15,5-16,3) <sup>1</sup>
IgM (г/л)	2,9±0,2 (2,6-3,3)	3,0±0,1 (2,8-3,3)	3,3±0,1 (3,0-3,5)
IL-4 (пг/мл)	1,6±0,1 (1,5-1,8)	1,5±0,1 (1,4-1,6)	1,4±0,04 (1,3-1,5) <sup>1</sup>
Показатели, единицы измерения	Длительность заболевания (годы)		
	<1	1-5	>5
IgA (г/л)	0,9±0,2 (0,6-1,2)	1,1±0,1 (0,9-1,2)	1,0±0 (0,9-1,1)
IgG (г/л)	15,6±0,5 (14,7-16,6)	15,3±0,2 (15-15,7)	15,3±0,1 (15-15,6)
IgM (г/л)	3,2±0,3 (2,7-3,8)	2,9±0,1 (2,7-3,2)	3,0±0,1 (2,9-3,2)
IL-4 (пг/мл)	1,4±0,1 (1,2-1,6)	1,6±0 (1,5-1,7)	1,5±0 (1,4-1,6)

Примечание. <sup>1</sup> – различие средних с возрастной группой (<35) статистически значимо на уровне p<0,01; <sup>2</sup> – различие средних с возрастной группой (35-50) статистически значимо на уровне p<0,01; <sup>3</sup> – различие средних с группой по длительности заболевания (менее 1 года) статистически значимо на уровне p<0,01; <sup>4</sup> – различие средних с группой по длительности заболевания (1-5 лет) статистически значимо на уровне p<0,01

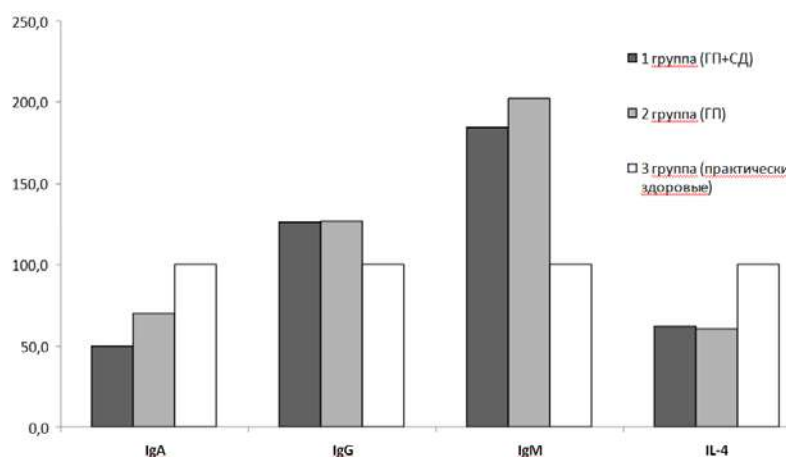


Рис. 1. Сопоставление уровней гуморальной защиты в крови у обследованных пациентов к показателям у практически здоровых людей, которые приняты за 100%

## Обсуждение результатов исследования

Генерализованный пародонтит (ГП) представляет собой дистрофически-воспалительный процесс, возникающий в тканях пародонта вследствие сочетанного действия различных общих и местных факторов. При этом происходит каскад биохимических, иммунологических и функциональных нарушений, микроциркуляторных и метаболических изменений, развиваются нарушения практически всех видов обмена веществ: белкового, липидного, углеводного, минерального, приводящих к необратимой деструкции пародонтальной связки и альвеолярной кости [3-7]. На сегодня разнонаправленного изучения приобрел фактор влияния на развитие ГП – микробный, травматический, иммунный, сосудистый и другие [8-10].

Одной из причин роста данной патологии и отсутствия стойкого эффекта после проведенной терапии служит нарушение стабильности нормальной индигенной микрофлоры пародонтальных карманов (ПК). Этому способствует рост агрессивности окружающей среды, увеличение разного рода иммунодефицита, нерациональное использование антибиотиков, влияние факторов стресса, что может способствовать тотальному угнетению микрофлоры полости рта. Все эти обстоятельства обеспечивают формирование идеальных условий для заселения пародонтальной экониши патогенными и условно-патогенными микроорганизмами [11-13].

Многочисленными исследованиями установлено, что формирование и прогрессирование генерализованного пародонтита нередко наблюдается на фоне разнообразных заболеваний, таких как: заболевания сердечно-сосудистой системы, хронические заболевания органов дыхания, сахарный диабет [14]. СД также самостоятельно отягощает течение остеопороза. Длительное течение пародонтита приводит к декомпенсации диабета, повышению уровня сахара в крови, увеличению потребности в сахароснижающих препаратах.

Данные по лечению пародонтита у больных СД малочисленны и зачастую малоэффективны, так как используются в основном стандартные методы лечения, не учитывающие специфику изменений в полости рта при сахарном диабете, а также изменений, происходящих в организме больного СД. В основном применяются консервативные местные методы лечения, т.к. хирургическое лечение у таких больных связано с осложнениями, вызванными основным заболеванием, а значит, комплексное лечение затруднено.

Изучение литературы по лечению пародонтита у больных СД показало, что большинство авторов сводят все методы специфического лечения больных к рациональной терапии, назначаемой эндокринологом, не принимая собственного участия в комплексном специфическом лечении этой патологии.

Большое значение имеет коррекция иммунологических и биохимических показателей крови и ротовой жидкости, обеспечивающая клинико-рентгенологическую эффективность и благоприятно влияющая на результаты местного лечения. Рационально оценивая состояние проблемы, приходится констатировать, что вопросы лечения и профилактики пародонтита и гингивита у больных СД являются практически «бесхозными». Несмотря на 100% распространенность этого неспецифического осложнения СД, ни стоматологи, ни диabetологи системно проблемой не занимаются. Статистические данные эпидемиологических исследований о состоянии полости рта у жителей РФ свидетельствуют: степень тяжести выраженности пародонтита снизилась, а его распространенность в более ранних стадиях, напротив, выросла и «омолодилась». Следовательно, центр тяжести в борьбе с пародонтитом (в том числе и при сахарном диабете) все более смещается из области стоматологического лечения в область профилактики. Хронический пародонтит может усиливать уже начавшийся цитокиновый ответ и провоцировать, тем самым развитие системного воспаления [15].

Таким образом, правильная оценка и интерпретация иммунного гомеостаза при течении сахарного диабета позволит не только установить прогностические критерии течения и исхода заболевания, но и разработать новые, более эффективные схемы иммунокоррекции, что улучшит результаты лечения стоматологической патологии у больных с осложненной формой сахарного диабета.

## Заключение

В соответствии с результатами исследования можно предположить, что в патогенезе генерализованного пародонтита у инсулинзависимых пациентов имеет место дисбаланс показателей системы гуморального иммунитета, который проявляется: гипои иммуноглобулинемией А и снижением концентрации ИЛ-4 на фоне резкой гипериммуноглобулинемии G и М, что соотносится с возрастными изменениями и совпадает с данными других исследователей.

## Литература (references)

1. Барер Г.М., Григорян К.Р. Пародонтит у больных сахарным диабетом 1 типа // Пародонтология. – 2006. – Т.39, № 2. – С. 6-10. [Barer G.M., Grigoryan K.R. *Parodontologija*. Parodontology. – 2006. – V.39, N2. – P. 6-10. (in Russian)]
2. Горбачева И.А., Шестакова И.А. Патогенетическая коморбидность заболеваний внутренних органов и полости рта // Пародонтология. – 2008. – №3. – С. 3-5. [Gorbacheva I.A., Shestakova I.A. *Parodontologija*. Parodontology. – 2008. – N3. – P. 3-5. (in Russian)]
3. Дубровская Е.Н. Современный взгляд на взаимосвязь сахарного диабета и воспалительных заболеваний пародонта // Медицинский алфавит. – 2016. – Т.2, №9. – С. 10-11. [Dubrovskaya E.N. *Medicinskij alfavit*. Medical Alphabet. – 2016. – V.2, N9. – P. 10-11. (in Russian)]
4. Иванова Л.А., Рединова Т.Л., Мартюшева О.В. и др. Микробиологические и клинические характеристики дисбиотического состояния в полости рта // Стоматология. – 2009. – Т.2, №6. – С. 12-18. [Ivanova L.A., Redinova T.L., Martyusheva O.V. i dr. *Stomatologija*. Dentistry. – 2009. – V.2, N6. – P. 12-18. (in Russian)]

5. Колесова Н.А., Политун А.М., Колесова Н.В. Сравнительный клинко-рентгенологический и морфологический анализ механизмов повреждения костной ткани альвеолярного отростка челюстей при различных вариантах развития генерализованного пародонтита // Современная стоматология. – 2007. – Т.12, №3. – С. 44-48. [Kolesova N.A., Politun A.M., Kolesova N.V. *Sovremennaja stomatologija. Modern Dentistry.* – 2007. – V.12, N3. – P. 44-48 (in Russian)]
6. Куцевляк В. Ф., Любченко О.В. Чувствительность к антибактериальным препаратам микробной флоры пародонтальных карманов больных генерализованным пародонтитом по результатам бактериологических исследований // Современная стоматология. – 2005. – Т.14, №1. – С. 58-60. [Kutsevlyak V.F., Lyubchenko O.V. *Sovremennaja stomatologija. Modern Dentistry.* – 2005. – V.14, N1. – P. 58-60. (in Russian)]
7. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. – Донецк: Папакица Е. К., 2006. – 214 с. [Lyakh Yu.E., Guryanov V.G., Khomenko V.N., Panchenko O.A. *Basics of computer biostatistics. Analysis of information in biology, medicine and pharmacy with the statistical package MedStat.* Fundamentals of computer biostatistics. Analysis of information in biology, medicine and pharmacy by the MedStat statistical package. – Donetsk: Papakitsa E.K., 2006. – 214 p. (in Russian)]
8. Мазур И.П. Исследования метаболизма костной ткани у больных с генерализованным пародонтитом // Вісник стоматології. – 2007. – Т.3, №4. – С. 54-61. [Mazur I.P. *Visnik stomatologii.* News of Dentistry. – 2007. – V.3, N4. – P. 54-61. (in Ukraine)]
9. Микляев С.В., Леонова О.М., Сущенко А.В. Анализ распространенности хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – Т.4, №2. – С. 11-19. [Miklyayev S.V., Leonova O.M., Suschenko A.V. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* Modern problems of science and education. – 2018. – V.4, N2. – P. 11-19. (in Russian)]
10. Мухамеджанова Л.Р., Закиров Ф.Х. Особенности метаболизма костной ткани у больных с заболеваниями пародонта в процессе ортодонтического лечения // Ортодонтия. – 2003. – Т.1, №4. – С. 11-14. [Mukhamedzhanova L.R., Zakirov F.Kh. *Ortodontija.* Orthodontics. – 2003. – V.1, N4. – P. 11-14. (in Russian)]
11. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 144 с. [Petri A., Sabin K. *Nagljadnaja statistika v medicine.* Visual statistics in medicine. – Moscow: GEOTAR-MED, 2003. – 144 p. (in Russian)]
12. Фазылова Ю.В., Мифтахова А.О. Диагностические аспекты и тактика лечения воспалительных заболеваний пародонта у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – Т.7, №5. – С. 62-66. [Fazylova Yu.V., Miftakhova A.O. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal.* International Research Journal. – 2015. – V.7, N5. – P. 62-66. (in Russian)]
13. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. Harmonizing the metanolic syndrome, a joint interium statement of the International Diabetes Federation Task Forse on Epidemiology and Prevention // *Circulation.* – 2009. – V.120, N16. – P. 1640-1645.
14. Kornman K.S. Mapping the pathogenesis of periodontitis // *Periodontology.* – 2008. – V.79, N8. – P. 1560-1568.

### Информация об авторах

Чайковская Илона Владиславовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии ФИПО ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, ДНР. E-mail: anna.lukashuk@mail.ru

Забродняя Виктория Константиновна – ассистент кафедры стоматологии ФИПО ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, ДНР. E-mail: v.zabrodnyaya@mail.ru

УДК 616-091.0

14.01.12 Онкология

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.15

**ЦИФРОВОЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНА И ПРОГЕСТЕРОНА (ER, PR) В ИНВАЗИВНЫХ КАРЦИНОМАХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ЦЕЛЫХ СРЕЗАХ****© Кушнарев В.А.<sup>1</sup>, Смирнова В.О.<sup>1</sup>, Чирский В.С.<sup>2</sup>, Тимофеев И.В.<sup>2</sup>, Артемьева А.С.<sup>1</sup>, Кудайбергенова А.Г.<sup>1</sup>, Криворотко П.В.<sup>1</sup>, Семиглазова Т.Ю.<sup>1</sup>, Семиглазов В.Ф.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный,

ул. Ленинградская, 68

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург,

ул. Академика Лебедева, 6

*Резюме***Цель.** Изучение алгоритма цифрового анализа изображений для оценки рецепторов эстрогенов и прогестеронов на отсканированных целых срезах карцином молочной железы.**Методика.** С помощью сканера гистологических препаратов Panoramic III выполнены электронные копии иммуногистохимических микропрепаратов рецепторов эстрогенов и прогестеронов от 116 случаев инвазивных неспецифицированных карцином молочной железы, G2-G3, HER2 отрицательных, pT1-2N0-1a. Полученные цифровые изображения были загружены в свободно распространяемую программу Qupath. С помощью модуля Pixel Classifier был создан алгоритм автоматического обнаружения опухолевых клеток и подсчета с помощью инструмента Cell Positive Detection. Полученные данные сравнивались с данными визуального ретроспективного анализа.**Результаты.** Высокий уровень согласия между визуальным и цифровым методом анализа наблюдался для рецепторов эстрогенов (ICC 0,82) и прогестеронов (ICC 0,72) выше уровня 40% позитивно окрашенных опухолевых клеток. В 19% случаев (22/116), была отмечена низкая воспроизводимость для рецепторов эстрогенов (ICC 0,59), прогестеронов (ICC 0,38) с границей ниже 40% позитивно окрашенных опухолевых клеток по результатам визуальной оценки.**Заключение.** Анализ экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестеронов карцином молочной железы рекомендуется проводить с применением цифрового анализа изображений при визуальной оценке ниже 40% позитивно окрашенных опухолевых клеток, как метод повышения воспроизводимости оценки между лабораториями.**Ключевые слова:** цифровой анализ изображений, карцинома, молочная железа, рецепторы эстрогена, рецепторы прогестерона**DIGITAL AND QUANTITATIVE ANALYSIS OF THE EXPRESSION OF ESTROGEN AND PROGESTERONE RECEPTORS (ER, PR) FOR INVASIVE BREAST CARCINOMAS IN WHOLE SECTIONS****Kushnarev V.A.<sup>1</sup>, Smirnova V.O.<sup>1</sup>, Chirsky V.S.<sup>2</sup>, Timofeev I.V.<sup>2</sup>, Artemyeva A.S.<sup>1</sup>, Kudaibergenova A.G.<sup>1</sup>, Krivorotko P.V.<sup>1</sup>, Semiglazova T.Yu.<sup>1</sup>, Semiglazov V.F.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>National Medical Research Center of Oncology na N.N. Petrov, 68, Leningradskaya St., 197758, Pesochny vil.,

St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirova, 6, Academic Lebedev St., 194044, St. Petersburg, Russia*Резюме***Objective.** We explore digital image analysis algorithms for evaluating estrogen and progesterone receptors on scanned whole sections of breast carcinomas.**Methods.** Immunohistochemical slides of estrogen and progesterone receptors from 116 cases of invasive non-specific breast carcinomas, G2-G3, HER2 negative, pT1-2N0-1a, were scanned on a Panoramic III histological scanner and the digital images obtained were downloaded to the free software Qupath. Using the Pixel Classifier module, an algorithm for automatic detection of tumor cells was created. Positive cell

detection tool was used for counting tumor cells. The data obtained were compared with the data of visual retrospective analysis.

**Results.** A high level of agreement between visual and digital analysis was observed for estrogen receptors (ICC 0,82) and progesterone receptors (ICC 0,72) above 40% of positively stained tumor cells. In 19% of cases (22/116), low reproducibility was noted for estrogen receptors (ICC 0,59), progesterone receptors (ICC 0,38), with a border below 40% of positively stained tumor cells according to the results of visual assessment.

**Conclusion.** Detection of the expression of estrogen and progesterone receptor in breast carcinomas is recommended using digital image analysis with a visual assessment below 40% of positively stained tumor cells as a more reproducible method between laboratories.

*Keywords:* digital image analysis, carcinoma, mammary gland, estrogen receptors, progesterone receptors

## Введение

Иммуногистохимический анализ, включающий в себя определение статуса экспрессии рецепторов стероидных гормонов, в частности эстрогена (ER), прогестерона (PR) должен проводиться для всех случаев инвазивной карциномы молочной железы. Этот тест обеспечивает прогностическую и предиктивную информацию, являясь наиболее важным биологическим маркером терапевтического ответа на эндокринную терапию.

Основными методами интерпретации количественных результатов в оценке рецепторов эстрогена и прогестерона служат три основных метода учета экспрессии ядерных маркеров. H-score, позволяющий оценивать интенсивность окрашивания клеток с учетом их процентного количества в препарате, A-score (Allred) – отражает суммарно процент окрашенных клеток в рамках 6 выделенных групп, и доля позитивно окрашенных опухолевых клеток (ПОК) – оценивает долю клеток с окрашиванием, вне зависимости от степени интенсивности. Для каждой шкалы разработаны пороги для определения позитивных и негативных ER/PR рецепторов в опухолевой ткани, на основании которой принимается решение о назначении гормональной терапии. Таким образом, более 1% ПОК рассматривается как позитивная экспрессия стероидных гормонов, а менее 1% – негативная [5]. Руководство ASCO/CAP рекомендует оценивать результат экспрессии ER/PR негативным по системе A-score, если общее число баллов 2 и менее (табл. 1).

Таблица 1. A-score для оценки экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона (ER, PR)

Балл по % позитивно окрашенных опухолевых клеток	% позитивно окрашенных опухолевых клеток	Интенсивность окрашивания	Балл по интенсивности окрашивания
0	0	Окраски нет	0
1	<1	Слабая	1
2	1-10	Промежуточная	2
3	11-33	Сильная	3
4	34-66		
5	≥67		

Кроме того, данные по оценке рецепторов стероидных гормонов входят в состав суррогатной молекулярной классификации инвазивных карцином молочной железы совместно с индексом пролиферативной активности Ki67, формируя прогностические группы [11]. Оценка иммуногистохимических маркеров ER/PR патологом является вариабельной и требует стандартизации для повышения межисследовательской и межлабораторной воспроизводимости [8, 10].

Метод цифрового анализа изображений позволяет улучшить воспроизводимость и точность оценки иммуногистохимических маркеров. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP) [5] рекомендуют оценивать экспрессию ядерных маркеров в процентах ПОК с помощью программного обеспечения. Существуют как коммерческие программные продукты для анализа изображений, так и свободно распространяемые [2]. Для исследования воспроизводимости оценки экспрессии стероидных гормонов (ER/PR) было выбрано свободно распространяемое программное обеспечение QuPath. В работе изучена воспроизводимость оценки процента позитивно окрашенных ядер опухолевых клеток карцином

молочной железы между программным обеспечением и визуальным методом оценки экспрессии ER/PR.

## Методика

Для исследования отобраны микропрепараты 116 случаев инвазивных неспецифицированных карцином молочной железы, средней и высокой степени гистологической злокачественности (G2-G3), с негативной HER2 – экспрессией, разных патоморфологических стадий (pT1-2N0-1a). Материал был ретроспективно проанализирован экспертом патоморфологом по всем параметрам, оценка ядерной экспрессии рецепторов ER, PR в процентах позитивно окрашенных клеток визуальным методом по системе A-score в светлом поле. Для автоматического подсчета позитивно окрашенных клеток были выполнены электронные копии (сканы) микропрепаратов с помощью сканера гистологических препаратов Panogamic 250 компании 3D Histech. Полученные сканы проанализированы программным обеспечением для цифрового анализа изображений QuPath (сборка milestone 4) с применением нейросетевого алгоритма Pixel Classifier при помощи модуля расчета Positive cell detection (PCD) для ER/PR в зонах опухоли на всей площади отсканированного изображения (рис.).

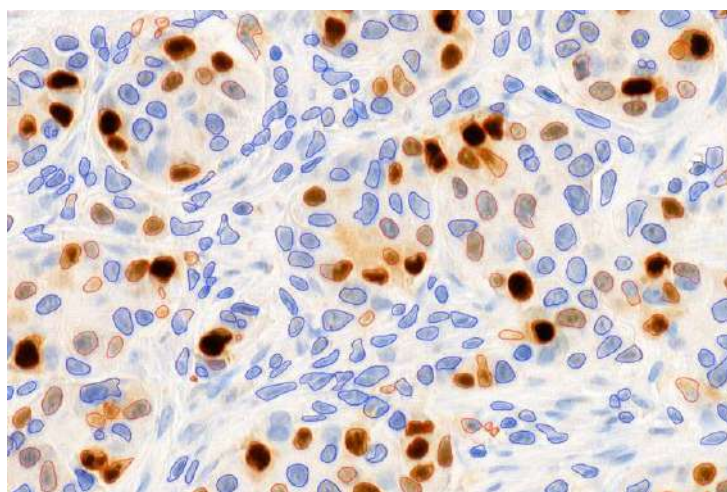


Рис. Электронная копия микропрепарата рака молочной железы, иммуногистохимическая окраска с ER (рецепторы эстрогена),  $\times 300$ . Контуры ядер позитивно окрашенных клеток очерчены красным цветом, ядра, где отсутствует окрашивание – синим цветом

Патоморфолог ввел в нейросетевой алгоритм аннотации для обучения: «опухоль», «строма» и «артефакт». Статистический анализ был выполнен с помощью программного обеспечения R studio, с применением Wilcoxon signed rank test, корреляции Spearman и внутриклассового коэффициента корреляции (ICC).

Цель исследования – изучение алгоритма цифрового анализа изображений для оценки рецепторов эстрогенов и прогестеронов на отсканированных целых срезах карцином молочной железы.

## Результаты исследования

Анализ данных воспроизводимости по всей выборке для модуля PCD и визуальной оценки патоморфолога показал отсутствие различий, ER ( $p=0,5$ ), PR ( $p=0,2$ ). Мы сравнили ICC PCD/патоморфолог – 0,81 CI 95%, [0,71; 0,9] для ER, для PR – 0,74 CI 95%, [0,65; 0,79]. Коэффициент корреляции Spearman PCD / патоморфолог 0,89,  $p < 0,001$  для ER, 0,77,  $p < 0,001$  для PR (табл. 2).

Таблица 2. Оценка экспрессии рецепторов эстрогенов/прогестерона (ER/PR)

Параметр анализа	ER: PCD/Патоморфолог	PR: PCD/Патоморфолог
Внутриклассовый коэффициент корреляции (ICC)	0,81	0,74
r, Spearman	0,89	0,77

Однако, при подгрупповом анализе существует группа с низкой воспроизводимостью как для ER, так и для PR (табл. 3). Значения ПОК ниже 40% имеют низкий коэффициент ICC между ретроспективной оценкой патоморфолога и цифровым анализом изображений. Для ER ICC - 0,59 CI 95%, [0,48; 0,64], для PR – 0,38 CI 95%, [0,34; 0,45]. Коэффициент корреляции Spearman для PCD / патоморфолог 0,56,  $p < 0,001$  для ER, PR – 0,46,  $p < 0,001$ .

Таблица 3. Оценка экспрессии рецепторов ER/PR до 40% позитивно окрашенных клеток

Параметр анализа	ER: PCD/Патоморфолог	PR: PCD/Патоморфолог
ICC	0,59	0,38
r, Spearman	0,56	0,46

Значения выше 40% позитивно окрашенных опухолевых клеток показали высокий уровень воспроизводимости для ER и PR (табл. 4).

Таблица 4. Оценка экспрессии рецепторов ER/PR выше 40% позитивно окрашенных клеток

Параметр анализа	ER: PCD/Патоморфолог	PR: PCD/Патоморфолог
ICC	0,82	0,72
r, Spearman	0,88	0,76

Из 116 проанализированных микропрепаратов карцином молочной железы 19% (22/116) имели значение ER/PR ниже 40%, причем более низкие значения ПОК были в группе рецепторов прогестерона. Процент ложно позитивных карцином по данным визуального анализа составил 4% по ER и 11% по PR. Кроме того, значения ICC и коэффициента корреляции Spearman существенно ниже для группы рецепторов прогестерона.

## Обсуждение результатов исследования

Позитивный статус экспрессии рецепторов ER/PR в опухоли имеет прямую корреляцию с ответом на гормональную терапию. Стандартизированное определение процента позитивно окрашенных клеток в гистологическом препарате во всех лабораториях необходимо для точного выделения групп прогноза и ответа на терапию, так как высокий процент экспрессии рецепторов ER и PR связан с лучшим ответом на гормональную терапию [3]. Известно, что визуальная оценка экспрессии рецепторов ER и PR в процентах окрашенных опухолевых клеток и их интенсивности вариабельна, что отражается в низкой межисследовательской и внутри исследовательской воспроизводимости. В обзорной статье Noordhoek [7] сделан акцент, что корреляция между исходом и уровнем экспрессии ER/PR выше при количественной оценке, но существует высокая межисследовательская вариабельность этой оценки. Кроме того, необходимо учитывать, что в некоторых клинических ситуациях граница для назначения неадекватной эндокринной терапии может быть выше, чем при адекватной терапии [12].

Интервал количественной экспрессии иммуногистохимических маркеров в пределах которой статистические методы показывают неудовлетворительные параметры воспроизводимости между патологами или методами анализа определяется понятием серой зоны. Клиническое значение этой зоны остается неясным с точки зрения выбора тактики терапии и прогноза. Интересно, что при использовании шкалы Allred промежуточные значения экспрессии ER и PR в 1% или менее позитивных опухолевых клеток и интенсивностью окраски 2 или 3 балла будут иметь общий балл 3 или 4, что будет рассматриваться как позитивный результат. Некоторые исследователи [7] выделяют границы экспрессии для ER/PR до 10% позитивно окрашенных клеток как негативные, а выше 10% как позитивные.

Ряд исследований показал, что количественная экспрессия внутри серой зоны ER/PR имеет прогностическое и предиктивное значение. Так Raglav [9] установил, уровень экспрессии ER/PR от 1 до 5% не имеет разницы в общей и безрецидивной выживаемости, а роль эндокринной терапии для этой группы требует исследований. Группа карцином молочной железы с уровнем экспрессии ER/PR выше 5% более благоприятна с точки зрения выживаемости. Публикация Arima [1] показала, что экспрессия рецепторов прогестеронов меньше 20% рассматривается как



неблагоприятный прогностический маркер, и данная группа пациентов может получить преимущество от химиотерапии.

Внедрение количественной оценки, вместо традиционной принятой полуколичественной системы оценки в баллах (Allred) является критическим этапом в применении метода. Nassar [6] показала на выборке из 260 карцином молочной железы возможность применения алгоритмов цифрового анализа изображений в оценке экспрессии ER/PR. Однако, площадь анализа была ограничена аннотациями, которые размечал патоморфолог. Нейросетевой анализ с вовлечением скана полного среза микропрепарата является альтернативой, которая повышает воспроизводимость количественной оценки экспрессии ER/PR между лабораториями, а также молекулярно-генетическими панелями, такими как Oncotype DX и MammaPrint [4]. В настоящее время возникает ситуация, когда оценка серой зоны экспрессии суррогатных иммуногистохимических биомаркеров ER/PR/HER2/Ki67, используемых для карцином молочной железы через применение алгоритмов цифрового анализа изображений становится обязательной. Это связано с низкой воспроизводимостью данных биомаркеров между лабораториями.

## Заключение

Несмотря на высокий уровень воспроизводимости между визуальным и цифровым анализом изображений при оценке экспрессии ER/PR обнаружено, что в 19% случаев (22/116), была низкая воспроизводимость в подгруппе с уровнем экспрессии ER/PR до 40% по результатам визуальной оценки. Применение цифрового анализа экспрессии ER/PR в данной группе карцином эффективный способ повышения точности и воспроизводимости оценки уровня экспрессии.

Использование цифрового анализа изображений в группе карцином с экспрессией ER/PR выше 40% сравнимо с визуальной оценкой. Клиническое значение серой зоны экспрессии ER/PR должно быть валидировано в клинических исследованиях.

## Литература (references)

1. Arima N., Nishimura R., Osako T. Ki-67 index value and progesterone receptor status can predict prognosis and suitable treatment in node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-positive and HER2-negative tumors // *Oncology Letters*. – 2019. – N17(1). – P. 616-622.
2. Colomer R., Aranda-López I., Albanell J. Biomarkers in breast cancer: A consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology // *Clinical and Translational Oncology*. 2018. – N20(7). – P. 815-826.
3. Cruz-Roa A., Gilmore H., Basavanthally A. High-throughput adaptive sampling for whole-slide histopathology image analysis (HASHI) via convolutional neural networks: Application to invasive breast cancer detection // *PLoS One*. – 2018. – N13(5). – P. 1-23.
4. Dodson A, Parry S, Ibrahim M, et al. Breast cancer biomarkers in clinical testing: analysis of a UK national external quality assessment scheme for immunocytochemistry and in situ hybridisation database containing results from 199 300 patients // *The Journal of Pathology Clinical Research*. – 2018. – N4(4). – P. 262-273.
5. Hammond MEH., Hayes D.F., Dowsett M. American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – N28(16). – P. 2784-2795.
6. Nassar A., Cohen C., Agersborg S.S. A New Immunohistochemical ER/PR Image Analysis System: A Multisite Performance Study // *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. – 2011. – N19(3). – P.195-202.
7. Noordhoek, I., de Groot, A.F., Cohen D. Higher ER load is not associated with better outcome in stage 1-3 breast cancer: a descriptive overview of quantitative HR analysis in operable breast cancer // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2019. – N176. – P. 27-36.
8. Penault-Llorca F., Radosevic-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update // *Pathology*. – 2017. – N49(2). – P. 166-171.
9. Raghav KPS., Hernandez-Aya L.F., Lei X. Impact of low estrogen/progesterone receptor expression on survival outcomes in breast cancers previously classified as triple negative breast cancers // *Cancer*. – 2012. – N118(6). – P. 1498-1506.
10. Reisenbichler E.S., Lester S.C., Richardson A.L. Interobserver concordance in implementing the 2010 ASCO/CAP recommendations for reporting er in breast carcinomas: A demonstration of the difficulties of



- consistently reporting low levels of er expression by manual quantification // American Journal of Clinical Pathology. – 2013. – N140(4). – P. 487-494.
11. Stålhammar G., Fuentes Martinez N., Lippert M. Digital image analysis outperforms manual biomarker assessment in breast cancer // Modern Pathology. – 2016. – N29(4). – P. 318-329.
12. Stein R., Dunn J., Bartlett J., Campbell A. OPTIMA prelim: a randomised feasibility study of personalised care in the treatment of women with early breast cancer // Health Technology Assessment. – 2016. – N20(10). – P. 1-202.

### **Информация об авторах**

*Кушнарёв Владимир Андреевич* – врач-патологоанатом, аспирант НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, E-mail: kushnarevvladimir1@gmail.com

*Смирнова Виктория Олеговна* – врач-патологоанатом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. E-mail: bashlyk\_viktoriya@mail.ru

*Чирский Вадим Семенович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (ВМедА). E-mail: v\_chirsky@mail.ru

*Тимофеев Игорь Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (ВМедА). E-mail: igortimofeev58@gmail.ru

*Артемяева Анна Сергеевна* – кандидат медицинских наук, заведующий научной лабораторией морфологии опухолей «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. E-mail: oinochoya@gmail.com

*Кудайбергенова Асель Галимовна* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научной лаборатории морфологии опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. E-mail: asel1972@mail.ru

*Криворотко Петр Владимирович* – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. E-mail: dr.krivorotko@mail.ru

*Семиглазова Татьяна Юрьевна* – доктор медицинских наук заведующий отделом, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. E-mail: tsemiglazova@mail.ru

*Семиглазов Владимир Федорович* – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий научным отделом опухолей репродуктивной системы НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. E-mail: ssemiglazov@mail.ru

**КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ВРОЖДЕННОГО ЛИСТЕРИОЗА С БЛАГОПРИЯТНЫМ ИСХОДОМ****© Мельникова А.Б.<sup>1</sup>, Покусаева В.Н.<sup>1</sup>, Гуркина О.В.<sup>2</sup>, Кретьова М.В.<sup>2</sup>, Мариновичева Е.И.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>Клинический родильный дом, Россия, 214018, г. Смоленск, ул. Кирова, 47*Резюме*

**Цель.** Мотивация усиления настороженности врачей акушеров-гинекологов и неонатологов в отношении врожденного листериоза при рождении ребенка с проявлениями внутриутробной инфекции.

**Методика.** Приведен клинико-анамнестический анализ случая неонатального листериоза в форме врожденной пневмонии. Методом верификации возбудителя явилось бактериологическое исследование и ПЦР-диагностика.

**Результаты.** Новорожденный реализовал врожденную листериозную пневмонию, инфицировавшись, вероятно, интранатально или непосредственно перед родами от клинически здоровой матери. Единственным методом идентификации заболевания в отсутствие специфического анамнеза и патогномоничных симптомов стало бактериологическое исследование. Патоген высокочувствителен к стандартной антибактериальной терапии, применяемой при инфекционных заболеваниях новорожденных.

**Заключение.** Учитывая ожидаемый рост заболеваемости и повышенную восприимчивость беременных женщин, необходимо с особой настороженностью оценивать общие клинические симптомы, и все случаи реализации внутриутробной инфекции необходимо рассматривать с позиций возможного листериоза.

*Ключевые слова:* беременность, листериоз, новорожденный, лечение

**A CASE REPORT WITH A CONGENITAL LISTERIOSIS WITH GOOD CLINICAL OUTCOME****Melnikova A.B.<sup>1</sup>, Pokusaeva V.N.<sup>1</sup>, Gurkina O.V.<sup>2</sup>, Kretova M.V.<sup>2</sup>, Marinovicheva E.I.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Clinical maternity hospital, 47, Kirova St., 214018, Smolensk, Russia*Abstract*

**Objective.** MDs alertness increase regarding congenital listeriosis at birth of a child with manifestations of intrauterine infection.

**Methods.** Clinical and anamnestic analysis of a case of neonatal listeriosis in the form of congenital pneumonia. The method of verification of the pathogen was bacteriological and PCR examination.

**Results.** The newborn realized congenital *Listeria pneumoniae*, having been infected, probably intranatally or just before delivery, from a clinically healthy mother. The only method of identifying the pathogen is bacteriological research. The pathogen is highly sensitive to standard antibacterial therapy used for infectious diseases of newborns.

**Conclusion.** Given the expected increased rise in incidence and increased susceptibility of pregnant women, it is necessary to understand the general clinical symptoms and all cases of intrauterine infection should be considered from the perspective of possible listeriosis.

*Keywords:* pregnancy, listeriosis, newborn, treatment

**Введение**

Возбудитель листериоза – *Listeria monocytogenes*, являясь достаточно редким патогеном в общей популяции, вызывает серьезные заболевания у пациентов полярных возрастов, беременных

женщин и лиц с иммуносупрессией. Следует отметить, что врожденный листериоз – тяжелое заболевание с серьезным прогнозом, определяющим существенные перинатальные потери. Однако, несмотря на достаточно хорошую изученность врожденного листериоза с четким определением его эпидемиологических, патоморфологических и клинических особенностей, принципов диагностики, лечения и профилактики, настороженность в отношении листериоза как возбудителя внутриутробной инфекции, среди акушерско-гинекологического сообщества достаточно низкая. Современные эпидемиологические исследования показывают десятикратное возрастание распространенности неонатального листериоза, что диктует необходимость повышения информированности врачебных ассоциаций и оснащенности лабораторных служб для своевременного выявления этого сапроноза [2, 9]. В статье представлен случай неонатального листериоза без специфических симптомов заболевания у новорожденного от клинически здоровой матери.

Целью публикации явилась отивация усиления настороженности врачей акушеров-гинекологов и неонатологов в отношении врожденного листериоза при рождении ребенка с проявлениями внутриутробной инфекции.

### Описание клинического случая

Пациентка А., 37 лет, госпитализирована в акушерский стационар с начавшейся 2 ч. назад родовой деятельностью при беременности 38 недель. Из анамнеза установлено, что настоящая беременность третья, предстоят третьи роды. Предшествующие две неосложненные беременности закончились своевременными физиологическими родами 3 года и 10 лет назад. Дети здоровы. На учете в женской консультации состояла с 9 нед., регулярно посещала врача, прошла весь объем необходимого при физиологической беременности обследования. Акушерских осложнений, инфекционных и экстрагенитальных заболеваний за период беременности не было. Соматический и гинекологический анамнез не отягощен. При объективном обследовании кожные покровы чистые, обычной окраски. Температура тела 36,7°C, пульс 70/мин, АД 120/80 мм рт.ст. на обеих руках, ЧДД 16/мин. Со стороны внутренних органов патологических изменений не выявлено. Физиологические отправления не нарушены. Результаты общего анализа крови и мочи без клинически значимых отклонений.

Родовая деятельность при поступлении хорошо выражена, схватки через 4-5 мин. по 30 с умеренно болезненные. Положение плода продольное, головка малым сегментом во входе в малый таз. При вагинальном исследовании выявлено раскрытие шейки матки до 5-6 см, функциональный плодный пузырь, вставление головки затылочное в переднем виде. При кардиотокографии базальный ритм 157/мин, вариабельность ритма 12/мин, единичные типичные вариабельные децелерации, акцелераций нет, STV 5,4 мс. Через 1 ч. 10 мин. после поступления появилась потужная деятельность. На кардиотокограмме в этот момент зафиксированы две следующие друг за другом пролонгированные децелерации до 110/мин продолжительностью около 1 мин. каждая. Проведено влагалищное исследование, при котором излились густые мекониальные воды в количестве 100 мл. Головка плода находилась в плоскости широкой части малого таза, вставление синклетическое в переднем виде затылочного предлежания. Сердцебиение плода далее контролировалось после каждой потуги аускультативно: 110-135/мин, быстро восстанавливается после потуги. Потужная деятельность эффективная. Через 13 мин. родилась доношенная девочка массой 3050 г, рост 51 см, окружность головки и груди по 34 см. Последовый период 5 мин. Травм родового канала при ревизии не выявлено. Кровопотеря в родах 150 мл.

При рождении оценка новорожденного по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни составляла 7 баллов. Состояние ребенка расценено как тяжелое за счет дыхательных расстройств и симптомов угнетения ЦНС. Отмечалась умеренная кислородозависимость ( $SpO_2$  87-89% без дополнительной оксигенации, с повышением до 94% на 40% увлажненном кислороде), клиника легкого дистресс-синдрома (оценка по шкале Доунес 2 балла), частота дыхания 60 в мин., дыхание ослабленное, необильная крепитация. Через 20 мин. после рождения ребенок переведен в отделение детской реанимации. При осмотре двигательная, безусловно-рефлекторная активность снижены. Кожа бледно-розовая, чистая, без дополнительной оксигенации акроцианоз, цианоз носогубного треугольника. Видимых отеков нет. Носовое дыхание свободное. В легких перкуторно коробочный звук, аускультативно дыхание ослабленное в нижних отделах, единичная крепитация над областью сердца. Частота дыхания до 58/мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС 178/мин. Живот обычной формы, перистальтика выслушивается. Край печени на 2 см ниже края реберной дуги. Селезенка не пальпировалась. рН крови 7,27, лактат 4,98 ммоль/л, ВЕ -8 ммоль/л, р  $CO_2$  38,2 мм рт.ст., р  $O_2$  40 мм рт.ст. В крови ребенка резко положительный СРБ. В клиническом анализе эритроциты 6,1 млн./мл, гемоглобин 208 г/л, тромбоциты – 208 тыс./мл, уровень лейкоцитов – 15,8 тыс./мл, лейкоцитарная формула:

эозинофилы – 1%, палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 63%, лимфоциты – 25%, моноциты – 10%, нормобласты до 15:100. При рентгенографии органов грудной клетки определялись участки уплотнений в нижних отделах с обеих сторон, усиление легочного рисунка, расширение корней легких. При нейросонографии выявлены диффузные изменения головного мозга, затруднение венозного оттока. Эхокардиография выявила открытое овальное окно (5 мм) и функционирующий баталлов проток (3,0 мм). При УЗИ органов брюшной полости усиление сосудистого рисунка печени. По результатам обследования у ребенка установлен диагноз: «Внутриутробная пневмония неуточненной этиологии тяжелой степени. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, симптомы угнетения ЦНС. Умеренная асфиксия при рождении. Хроническая гипоксия плода».

Лечение начато в условиях открытой реанимационной системы с постоянным мониторингом жизненно важных функций. Проводилась инфузионная терапия глюкозо-электролитной смесью, антибактериальная терапия комбинацией ампициллина (200 мг/кг/сут) и гентамицина (5 мг/кг/сут), иммунотерапия пентаглобином. Респираторная поддержка под контролем КОС в алгоритме NCPAP аппаратом Sophia с реер +5,0 см вод.ст., FiO<sub>2</sub> 0,4 в течение суток, а затем аппаратом Airvo -2 с параметрами 2 л/мин., O<sub>2</sub> от 45% с последующим снижением до 30%.

На фоне проводимой терапии через 5 ч. после рождения у ребенка отмечено повышение температуры тела до 38,9°C с последующим снижением до 37,5-37,1°C через 3 ч. К концу первых суток жизни получены результаты бактериологического исследования мазка с задней стенки глотки. Выявлен обильный рост *Listeria monocytogenes*, чувствительной к ампициллину, бензилпенициллину, меропенему, эритромицину. Результаты бактериологического обследования на бета-гемолитический стрептококк отрицательные. ДНК цитомегаловируса, вируса простого герпеса 1, 2 и 6 не выявлены. Обнаружена ДНК вируса Эбштейна-Барра (68 копий ДНК/10<sup>5</sup> клеток). Иммуноглобулины М к краснухе, токсоплазме и ЦМВ отрицательные, иммуноглобулины G к краснухе 61,4 МЕ/мл, к ЦМВ 1,2 МЕ/мл. Ребенку выставлен клинический диагноз «Врожденный ранний листериоз, пневмония, вызванная *L. monocytogenes*». С учетом результатов чувствительности к антибиотиками, проводимая терапия продолжена в том же объеме.

При тщательном, с учетом полученного бактериологического исследования, расспросе пациентки после родов выяснено, что за период беременности лихорадки, кожных высыпаний, конъюнктивита, гастроинтестинальных и урологических проблем не было. Отметила, что у старшего ребенка 4 дня назад была многократная рвота и лихорадка до 38°C в течение суток. Участковым педиатром установлен диагноз «ротавирусная инфекция», назначен энтеросгель. Состояние ребенка быстро улучшилось, симптомы на вторые сутки заболевания купировались. Больше никто из членов семьи не болел.

На 2-е сут. после получения результатов бактериологического исследования новорожденного были взяты материалы для бактериологического исследования кала, мочи, мазка из носоглотки у родильницы, ее мужа и двух их детей, а также исследование плаценты. Ни у одного из членов семьи бакпосев не выявил возбудителя листериоза. У самой пациентки обнаружен обильный рост *Listeria monocytogenes* в моче, в плаценте и умеренный рост в фекалиях и носоглотке. По рекомендации инфекциониста родильница провела курс терапии ампициллином в течение 7 сут. Послеродовой период протекал без особенностей.

Состояние ребенка в процессе лечения в отделении реанимации оставалось стабильно тяжелым за счет симптомов интоксикации и дыхательных нарушений. К 4-м суткам отмечена положительная динамика рентгенологической картины, постепенно уменьшились дыхательные нарушения. В клиническом анализе эритроциты 5,3 млн./мл, гемоглобин 175 г/л, тромбоциты – 190 тыс./мл, уровень лейкоцитов – 17,7 тыс./мл, лейкоформула: эозинофилы – 10%, палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 32%, лимфоциты – 41%, моноциты – 16%. В возрасте 7 сут. ребенок переведен на второй этап выхаживания, где до 3 нед. жизни продолжалась антибактериальная терапия. Ребенок с матерью выписан домой на 21 день в удовлетворительном состоянии с нормальными результатами клинико-лабораторных исследований. Контрольное бактериологическое исследование роста возбудителя не выявило.

При патогистологическом исследовании плаценты выявлен гнойный плацентит листериозной этиологии (гнойный париетальный децидуит, гнойный фуникулит, очаговый базальный децидуит, очаговый виллузит, плацентарный хорионамнионит, субхориальный интервиллузит): обильная лейкоцитарная инфильтрация субхориально, в базальной и хориальной пластинке, сосудах пуповины, в децидуальном слое; единичные очаги, напоминающие гранулемы (в центре некроз, по периферии лимфоидная инфильтрация), прилежащие ворсины с некрозом трофобласта и переходом воспаления в строму ворсин. Межворсинчатое пространство сужено.

## Обсуждение клинического случая

Источником листериоза являются животные – больные и бессимптомные носители, которые выделяют возбудителя во внешнюю среду. Чрезвычайно важным в распространении инфекции является способность возбудителя длительно сохраняться и активно размножаться при низких температурах в различных пищевых продуктах, в том числе упакованных в барьерные пленки, ограничивающих доступ кислорода – «микроб холодильника» [1, 3]. Основной путь инфицирования человека – пищевой. Заражение происходит при употреблении контаминированных продуктов питания, которые не подвергались адекватной термической обработке (мясо, молоко, сыры). Кроме алиментарного, наиболее значимы такие пути инфицирования, как контактный (от пораженных животных) и аэрогенный (при работе с контаминированными шкурами, шерстью). Особое значение имеет возможность трансплацентарной передачи листерий от инфицированной беременной женщины плоду [2, 3].

Беременные женщины заболевают листериозом в 16-18 раз чаще, чем население в целом [5, 6]. Острый инфекционный процесс у них протекает либо бессимптомно, либо со стертой полиморфной симптоматикой, поэтому правильный диагноз нередко устанавливается ретроспективно после гибели плода или новорожденного ребенка. У беременной женщины симптомы могут имитировать ОРВИ: кратковременная лихорадка, мышечные боли, катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, конъюнктивит [9,10]. У части больных выявляются симптомы гастроэнтерита или инфекции мочевыводящих путей. При трансплацентарном заражении плода заболевшие мать и плод как бы обмениваются инфекцией: сначала мать инфицирует свой плод, затем плод вторично заражает мать, вызывая у нее вторичную волну заболевания в виде лихорадки неясной этиологии. В связи с этой особенностью листериоз иногда называют «пинг-понговой» инфекцией. При проникновении листерий в плаценту и фетальные оболочки создаются условия для внутриутробной контаминации с дальнейшим гематогенным и лимфогенным путем и поражением внутренних органов и ЦНС плода [2, 3, 8].

В отличие от беременных, у которых инфекция чаще всего наблюдается в легкой форме, листериоз новорожденных – тяжелое генерализованное заболевание с высокой летальностью (30-100 %), протекающее по типу сепсиса [5, 8]. Сроки возникновения и клинические проявления листериоза новорожденных зависят от времени и пути инфицирования. Отмечено, что при инфицировании в ранние сроки гестации имеют место самопроизвольные аборт или формируются пороки развития. При заражении во второй половине беременности, как правило, уже внутриутробно развивается специфический инфекционно-воспалительный процесс. Ребенок при этом рождается с клиническими проявлениями врожденного листериоза, или же манифестация заболевания происходит в течение первых-вторых суток жизни [8, 9]. Состояние ребенка резко ухудшается, появляются лихорадка и экзантемы, представленной папулезными элементами с геморрагическим компонентом, возникает беспокойство, одышка, судороги и в большинстве случаев наступает смерть, причиной которой может быть пневмония, гнойный плеврит, гепатит, менингоэнцефалит, внутриутробный сепсис [4, 8].

При интранатальном заражении ребенок сразу после рождения выглядит здоровым, клинические признаки листериоза в форме сепсиса появляются после 7-го дня жизни ребенка [10]. У части новорожденных листериоз развивается через 10-12 дней после рождения и в этих случаях протекает обычно в виде менингита с летальностью до 25% [9]. Аспирация инфицированной амниотической жидкости может привести к тяжелому поражению легких с респираторным дистресс-синдромом, шоком и молниеносным течением. Летальность при этой форме листериоза достигает 50%.

Следует отметить, что установить диагноз врожденного листериоза по клинико-анамнестическим данным достаточно трудно. Решающее значение при этом приобретают лабораторные методы исследования. При этом «золотым стандартом» диагностики врожденного листериоза традиционно считают бактериологическое исследование с использованием специальных сред (мясопептонные печеночные среды с добавлением глюкозы, сыворотки, глицерина и крови) [3].

## Заключение

Приведенный клинический случай наглядно демонстрирует сложности постановки диагноза врожденного листериоза при отсутствии проявлений инфекционного процесса у матери и высыпаний у новорожденного, что подтверждает положение о необходимости рассматривать все случаи реализации внутриутробной инфекции с позиций возможного листериоза. Вероятно, в данном случае, инфицирование плода произошло интранатально или непосредственно перед родами. Вопрос о заражении беременной с учетом асимптомного течения заболевания остается

открытым. Важно отметить, что высокая восприимчивость к инфицированию в период гестации привела к тому, что из всех членов семьи при общем быте и образе питания, только у беременной произошло заражение листериозом. Основным, а в данном случае единственным, методом исследования, позволяющим установить точный диагноз, является бактериологическое исследование. Позитивным моментом в прогнозе является высокая чувствительность патогена к стандартной антибактериальной терапии, применяемой при инфекционных заболеваниях новорожденных.

## Литература (references)

1. Гриноу Дж. Осборн, Сазерленд Ш. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции: Пер. с англ. – М.: Медицина, 2000. – 288 с. [Grinou Dzh. Osborn, Sh. Sazerlend. *Vrozhdennnye, perinatal'nye i neonatal'nye infekcii*. Congenital, perinatal, and neonatal infections. – Moscow: Medicine, 2000. – 288 p. (in Russian)]
2. Садова Н.В., Заплатников А.Л. Врожденный листериоз // Русский медицинский журнал. – 2008. – №18. – С. 162-165. [Sadova N.V., Zaplatnikov A.L. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian medical journal. – 2008. – N18. – P. 162-165. (in Russian)]
3. Тартаковский И.С., Малеев В.В., Ермолаева С.А. Листерии: роль в инфекционной патологии человека и лабораторная диагностика. – М., 2002. – 200 с. [Tartakovskij I.S., Maleev V.V., Ermolaeva S.A. *Listerii: rol' v infekcionnoj patologii cheloveka i laboratornaja diagnostika*. Listeria: role in human infectious pathology and laboratory diagnostics. – Moscow, 2000. – 200 p. (in Russian)]
4. Bubonja-Sonje M., Mustac E., Brunn A., Deckert M., Abram M. Listeriosis in pregnancy: case report and retrospective study // *Journal of Maternal- Fetal Neonatal Medicine*. – 2013. – V.26, N3. – P. 321-323.
5. Craig A.M., Dotters-Katz S., Kuller J.A., Thompson J.L. Listeriosis in Pregnancy: A Review // *Obstetrical & Gynecological Survey*. – 2019. – N6. – P. 362-368.
6. Fouks Y., Amit S., Many A. et al. Listeriosis in pregnancy: under-diagnosis despite over-treatment // *Journal of Perinatology*. – 2018. – N1. – P. 26-30.
7. Garner D., Kathariou S. Fresh Produce-Associated Listeriosis Outbreaks, Sources of Concern, Teachable Moments, and Insights // *Journal of Food Protection*. – 2016. – N2. – P. 337-344.
8. Jackson K.A., Iwamoto M., Swerdlow D. Pregnancy-associated listeriosis // *Epidemiology and Infection*. – 2010. – N10. – P. 1503-1509.
9. Noriega L.M.R., Ibáñez S.V., González P.A. et al. *Listeria monocytogenes*: Report of a rise in pregnant women and literature review // *Revista Chilena de infectologia*. – 2008. – N5. – P. 342-349.
10. Wang P., Chen Y., Wang H. et al. A clinical analysis of 16 patients with maternal listeriosis // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. – 2015. – N9. – P. 763-767.

## Информация об авторах

*Мельникова Анна Борисовна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: annabm@list.ru

*Покусаева Вита Николаевна* – доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vita.pokusaeva@yandex.ru

*Гуркина Ольга Викторовна* – заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей ОГБУЗ «Клинический родильный дом», Смоленск. E-mail: perinat67@mail.ru

*Кретова Маргарита Владимировна* – врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей ОГБУЗ «Клинический родильный дом», Смоленск. E-mail: perinat67@mail.ru

*Мариновичева Елена Ивановна* – кандидат медицинских наук, заведующая родовым отделением ОГБУЗ «Клинический родильный дом», Смоленск. E-mail: perinat67@mail.ru

УДК 616.346.2-003.4

14.01.17 Хирургия

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.17

**МУКОЦЕЛЕ ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА КАК РЕДКАЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ НАХОДКА. СОБСТВЕННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

© Копьёв М.В., Чайковский Ю.Я.

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

**Цель.** Рассмотрение особенностей клинической картины, диагностики и лечения мукоцеле аппендикса на примере собственного наблюдения.

**Методика.** В статье описано лечение пациентки, поступившей в общехирургическое отделение с клинической картиной острого аппендицита. Интраоперационно обнаружена слизистая киста червеобразного отростка (мукоцеле), осложнённая прорывом содержимого в брюшную полость. Выполнена аппендэктомия с дренированием брюшной полости.

**Результаты.** Несмотря на то, что в качестве оперативного пособия при данной патологии выступает типичная аппендэктомия, считающаяся достаточно простым вмешательством, недостаточная санация брюшной полости может стать причиной развития серьёзного осложнения – псевдомиксомы брюшины. В данном случае послеоперационный период протекал без особенностей. Пациентка выписана на одиннадцатый день в удовлетворительном состоянии.

**Заключение.** Мукоцеле червеобразного отростка, как редко встречающаяся патология, является сложной для дооперационной диагностики, что обусловлено отсутствием специфических симптомов, а в ряде случаев субклиническим течением заболевания.

*Ключевые слова:* мукоцеле, киста, аппендикс, острый аппендицит

**MUCOCELE OF THE APPENDIX AS A RARE INTRAOPERATIVE FINDING. CASE REPORT**

Копьов М.В., Tchaikovsky Y.Y.

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

**Objective.** Consideration of the features of the clinical presentation, diagnosis and treatment of the mucocele of the appendix within the framework of own observation.

**Methods.** The article describes the treatment of a patient admitted to the General Surgery Department with a clinical presentation of acute appendicitis. Intraoperatively, a mucosal cyst of the appendix (mucocele) was detected, complicated by a spillage of the bowel contents into the abdominal cavity. Appendectomy was performed with drainage of the abdominal cavity.

**Results.** Despite the fact that a typical appendectomy, which is considered a fairly simple intervention, represents a saving operation, insufficient toilet of the abdominal cavity can cause the development of a serious complication - pseudomyxoma of the peritoneum. In this case, the postoperative period was uneventful. The patient was discharged on the eleventh day in a satisfactory condition.

**Conclusion.** Mucocele of the appendix, as a finding of rare occurrence, is a complex for preoperative diagnostic, because of the absence of specific symptoms and subclinic course of the disease in some instances.

*Keywords:* mucocele, cyst, appendix, acute appendicitis

**Введение**

Острый аппендицит – самое распространённое хирургическое заболевание, являющееся показанием к экстренному оперативному лечению. Несмотря на накопленные веками сведения, диагностические возможности современных лечебно-профилактических учреждений, его до сих

пор называют «хамелеоном» брюшной полости. Такое отношение к этому, казалось бы, «простому» заболеванию обусловлено широким спектром состояний, с которыми необходимо проводить дифференциальный диагноз при наличии соответствующей клинической картины: гинекологические, урологические, инфекционные и целый ряд других заболеваний. Помимо распространённых случаев, схожих по проявлениям с острым аппендицитом, в клинической практике встречается более редкая патология, и в данном случае верный предоперационный диагноз становится серьёзной проблемой. Одним из заболеваний, клинически проявляющихся подобно острому аппендициту, является мукоцеле червеобразного отростка.

Целью публикации явилось – рассмотрение особенностей клинической картины, диагностики и лечения мукоцеле аппендикса на примере собственного клинического наблюдения.

## Методика

В статье описано лечение пациентки, поступившей в общехирургическое отделение с клинической картиной острого аппендицита. Интраоперационно обнаружена слизистая киста червеобразного отростка (мукоцеле), осложнённая прорывом содержимого в брюшную полость. Выполнена аппендэктомия с дренированием брюшной полости.

## Описание клинического случая

Пациентка Н., 47 лет, доставлена в приёмное отделение бригадой СМП с жалобами на постоянные интенсивные боли в нижних отделах живота, преимущественно справа, тошноту, сухость во рту, однократный жидкий стул без патологических примесей, общее недомогание. Больной себя считает с вечера предшествующего дня, когда впервые появились боли в нижних отделах живота, с течением времени локализовавшиеся в правой подвздошной области. Ночью отмечает однократно жидкий стул без патологических примесей. В связи с сохранением симптоматики вызвала бригаду СМП. При осмотре состояние средней степени тяжести, пациентка ориентирована в месте, времени, собственной личности. Кожные покровы бледные, влажные. ЧСС 86/мин. ЧДД 16/мин. Температура тела 37,8°C. Язык сухой, слегка обложен белым налётом в области корня. Живот округлой формы, симметричный, ограниченно участвует в акте дыхания. При пальпации напряжен, болезненный в нижних отделах, преимущественно в правой подвздошной области. Положительные симптомы Щёткина–Блюмберга, Воскресенского, Ровзинга. Перистальтика кишечника обычная.

В общем анализе крови выявлен нейтрофильный лейкоцитоз  $21,7 \times 10^9/\text{л}$  со сдвигом формулы влево. На основании полученных данных поставлен диагноз «острый аппендицит». После кратковременной предоперационной подготовки пациентка взята в операционную.

Под эндотрахеальным наркозом, после обработки операционного поля, разрезом по Волковичу-Дьяконову в правой подвздошной области обеспечен доступ в брюшную полость. Обнаружено около 100 мл серозного выпота без запаха. В рану предлежат петли тонкой кишки. В ходе поиска червеобразного отростка выявлено, что последний расположен ближе к средней линии в глубине брюшной полости. При попытке выведения аппендикса в рану возникли трудности, обусловленные наличием спаек последнего с петлями тонкой кишки и большим сальником. Тупым и острым путём сращения разделены, визуализировано образование плотно-эластической консистенции, грязно-жёлтого цвета с налётом фибрина, длиной 10,5 см, шириной (в самой широкой части) 5 см, по внешнему виду соответствующее червеобразному отростку с утолщенными стенками и расширенным просветом (рис.).

На одной из стенок, ближе к основанию, перфорационное отверстие диаметром 0,5 см, из которого выделяется прозрачная студнеобразная масса с желтоватым оттенком, без запаха. Около 2 мл содержимого обнаружено в месте первоначального расположения мукоцеле (в окружении припаянных петель тонкой кишки, большого сальника). Выполнена типичная аппендэктомия, культя отростка погружена киссетным и Z-образным швами. Брюшная полость санирована, ушита послойно наглухо с оставлением пластичантого дренажа в малом тазу. При гистологическом исследовании: мукоцеле червеобразного отростка; хронический аппендицит в инфильтрате, обострение по типу флегмонозного. Течение послеоперационного периода без особенностей. Дренаж удалён на третьи сутки. Рана зажила первичным натяжением. Пациентка выписана на одиннадцатый день в удовлетворительном состоянии.



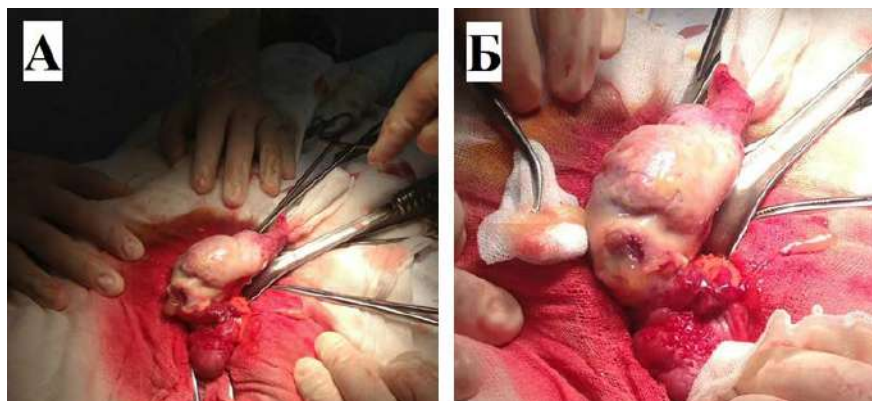


Рис. Интраоперационные фотографии. А – кистозно измененный аппендикс, выведенный в рану. Б – Перфорационное отверстие у основания червеобразного отростка, на марлевом шарике – студнеобразное содержимое мукоцеле

### Обсуждение клинического случая

Мукоцеле аппендикса – редкое заболевание, характеризующееся кистозным расширением просвета червеобразного отростка в связи с избыточным накоплением слизи. Впервые данное состояние описано Rokitansky в 1842 г. Непосредственно термин «мукоцеле» (слизистая киста) предложен Feger в 1877 г. Согласно последним литературным данным (43000 аутопсий аппендэктомий) киста червеобразного отростка встречается в 0,2-0,3% всех аппендэктомий [18]. Сведения о половой структуре пациентов разнятся: одни авторы говорят о преобладании среди заболевших женщин в соотношении 4:1 [3, 19], другие – 7:1 [14]. В возрастной структуре преобладают пациенты старше 50 лет.

Единого мнения о патогенезе заболевания в настоящее время не существует. По одной концепции мукоцеле представляет собой ретенционную кисту, возникающую в результате обтурации просвета червеобразного отростка при сохранной продукции слизи железистыми клетками эпителия (копролит, поствоспалительная стриктура и др.) [2, 6]. Однако данная теория не может объяснить возникновение так называемых открытых кист. По данным других публикаций, мукоцеле представляет собой мезенхимальную опухоль из остатков примитивной мезенхимы, чаще доброкачественной природы [15].

Выделяют полные мукоцеле аппендикса, когда просветом кисты служит весь просвет червеобразного отростка и интрамуральные, образующиеся в результате локального выпячивания стенки. Размеры варьируют от небольших (2-5 см в диаметре) до гигантских (67 см в окружности). Содержимым кисты является прозрачная, с желтоватым оттенком, студневидная масса с положительной реакцией на муцин или серозная жидкость (может приобретать темный цвет в случае примеси крови). В редких случаях в просвете могут присутствовать зёрна различного размера (микоглобулёз червеобразного отростка).

Гистологически различают четыре типа мукоцеле аппендикса [2, 4, 7]: 1) Простое мукоцеле, или ретенционная киста: эпителий не изменен либо с признаками дегенерации, небольшое расширение просвета аппендикса, вызванное механическими причинами, например, копролитом или поствоспалительным рубцовым сужением. Встречается в 20% случаев; 2) Гиперплазия слизистой оболочки (гистологически неотличима от гиперпластических полипов толстой кишки): гиперплазия эпителия без признаков атипии, умеренное расширение просвета. Встречается в 20% случаев; 3) Муцинозная цистаденома: есть признаки локальной или диффузной атипии эпителия, выраженное расширение просвета. Встречается в 50% случаев; 4) Муцинозная цистаденокарцинома: стромальная инвазия и (или) имплантация эпителия на листки брюшины.

Клинические проявления мукоцеле аппендикса варьируют в широких пределах и являются неспецифичными. В 50% случаев заболевание не сопровождается никакими симптомами (в 25% случаев при больших размерах кисты) и служат случайной находкой при обследовании или во время операции [12, 13, 17]). Наиболее часто пациенты с данной патологией поступают в клинику с признаками острого аппендицита ( 20-30% случаев) [10, 13, 15, 17, 20]. При этом отмечают

жалобы на боли в правой подвздошной области (64% случаев), тошноту, нарушения стула (запор, диарея). Нередко удаётся пальпаторно определить опухолевидное образование в правом нижнем квадранте живота (50% случаев), при этом дизурические расстройства или гематурия отсутствуют. В литературе есть данные, что нарастание клинической симптоматики может указывать на злокачественный характер развития мукоцеле. Клиническая картина мукоцеле может имитировать кисты яичников, гидросальпинкс, лимфоцеле, гематому, абсцесс, опухоли брюшной полости или прямой кишки [9, 13, 15]. Большое значение имеют осложнения кисты червеобразного отростка. Грозным состоянием является инвагинационная кишечная непроходимость, описанная японскими авторами у 24 пациентов на фоне мукоцеле [20]. Серьёзным и нередким осложнением является прорыв кисты (спонтанный или ятрогенный) с выходом содержимого в свободную брюшную полость и последующим развитием псевдомиксомы брюшины, течение которой злокачественно и может повлечь за собой смерть. В случае, если отмечался прорыв муцинозной цистаденокарциномы, пятилетняя выживаемость составляет 20% [9]. Развитие псевдомиксомы из лопнувшей кисты червеобразного отростка описал в 1901 г. Е. Френкель. До этого единственным источником псевдомиксомы считали кисту яичника.

Современные диагностические методы, доступные в большинстве лечебных учреждений, позволяют установить верный предоперационный диагноз на основании ряда специфических признаков. Ультразвуковая картина была вариабельна. Чаще всего мукоцеле выглядит как кистозное, осумкованное образование овальной формы, интимно прилежащее к слепой кишке. Отмечаются случаи, когда образование имеет грушевидную форму или форму «ножки цыпленка». Это объясняется неравномерной дилатацией части аппендикса. В зависимости от плотности слизи внутри образования параметры эхосигнала могут быть различными, но типичным является снижение эхосигнала от внутренней структуры. Образование может быть тонкостенным с кистозным содержимым или с желеобразным содержимым с толстыми стенками.

При ирригоскопии выявляются дефект наполнения в области червеобразного отростка, а также складки слизистой оболочки слепой кишки в виде «завихрений». Слепая кишка и конечная петля подвздошной кишки часто смещены влево [12, 13]. При колоноскопии обнаруживается патогномичная картина в виде «вулкана», представляющая собой эритематозное мягкотканное образование с центрально расположенным кратером, из которого выходит слизь.

Компьютерная томография (КТ) является идеальным методом диагностики, так как позволяет точно оценить взаимоотношение стенки аппендикса и мукоцеле [15, 17], специфичность метода составляет 95% [15]. КТ-картина характеризуется наличием округлого гиподенсного образования с тонкой капсулой, сообщающегося со слепой кишкой. Стенки образования гладкие.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) для диагностики мукоцеле используется реже, так как метод КТ более информативен для возможного выявления связи патологического образования с областью слепой кишки и аппендикса. Обычно при МРТ измененный червеобразный отросток с муцинозным содержимым в просвете выглядит как кистозное образование низкой интенсивности на T1-ВИ и высокой интенсивности на T2-ВИ, не накапливающее контрастный препарат [11].

Мукоцеле червеобразного отростка зачастую является случайной находкой при инструментальном обследовании или во время операции [22]. По литературным данным правильный предоперационный диагноз был установлен лишь у 20-30% пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом [5]. При использовании МСКТ верный диагноз установлен у каждого третьего пациента [11]. В последние годы появились данные отдельных авторов об улучшении предоперационной диагностики (верный диагноз установлен у 44,5% прооперированных пациентов), однако следует уточнить, что во всех описываемых случаях пациенты поступали в клинику с симптомами острого аппендицита или «острого живота» [21].

При установленном диагнозе мукоцеле, вне зависимости от наличия и выраженности клинических проявлений, пациенту показана лапаротомия с проведением аппендэктомии [8]. Лапароскопический доступ в данном случае нежелателен ввиду высокого риска перфорации кисты и развития осложнений.

## **Заключение**

Мукоцеле аппендикса является редкой патологией, при которой в большинстве случаев устанавливается неверный предоперационный диагноз. Это объясняется полиморфизмом и неспецифичностью клинической картины, а в ряде случаев полным её отсутствием.

## Литература (references)

1. Лубашев Я.А., Курлович М.В., Буковская Ю.В. Мукоцеле аппендикса – редкая патология, о которой нужно помнить: обзор литературы и собственное клиническое наблюдение // Радиология-практика. – 2013. – №6 – С. 51-59. [Lubashev Ya.A., Kurlovich M.V., Bukovskaya Yu.V. *Radiologija-praktika*. Radiology-practice. – 2013. – N6. – P. 51-59. (in Russian)]
2. Сидорова Е.Е., Пугачева О.Г., Степанова Ю.А. Мукоцеле аппендикса. Обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения // Медицинская визуализация. – 2008. - №1. – С. 72-76. [Sidorova E.E., Pugacheva O.G., Stepanova Yu.A. *Medicinskaya vizualizaciya*. Medical visualization. – 2008. – N1. – P. 72-76. (in Russian)]
3. Aho A.J., Heinonen R., Lauren P. Benign and malignant mucocele of the appendix // *Acta Chirurgica Scand.* – 1973. – V.139(4). – P. 392-400.
4. Carr N.J., McCarthy W.F., Sobin L.H. Epithelial noncarcinoid tumors and tumor-like lesions of the appendix: a clinicopathologic study of 184 patients with a multivariate analysis of prognostic factors // *Cancer.* – 1995. – V.75. – P. 757-768.
5. Dgani S., Shapiro I., Leibovitz Z. et al. Sonographic appearance of appendiceal mucocele // *Ultrasound in Obstetrics Gynecol.* – 2002. – V.19. – P. 99-101.
6. Francica G., Lapicciarella G., Giardiello C. et al. Giant mucocele of the appendix. Clinical and imaging findings in 3 cases // *Journal of Ultrasound in Medicine.* – 2006. – V.25. – P. 643–648.
7. Higa E., Rosai J., Pizzimbono C.A. et al. Mucosal hyperplasia, mucinous cystadenoma, and mucinous cystadenocarcinoma of the appendix. A re-evaluation of appendiceal mucocele // *Cancer.* – 1973. – V.32(6). – P. 1525-1541.
8. Isaacs K.L., Warshauer D.M. Mucocele of the appendix: computed tomographic, endoscopic, and pathologic correlation // *American Journal of Gastroenterology.* – 1992. – V.87. – P. 787-789.
9. Kim S.H., Lim H.K., Lee W.J. et al. Mucocele of the appendix: ultrasonographic and CT findings // *Abdominal Imaging.* – 1998. – V.23. – P. 292-296.
10. Kimura Hironobu, Konishi Kohji, Yabushita Kazuhisa. Intussusception of a Mucocele of the Appendix Secondary to an Obstruction by Endometriosis // *Japanese Journal of Surgery.* – 1999. – V.29. – P. 629-632.
11. Koga H., Aoyagi K., Honda H. et al. Appendiceal Mucocele: Sonographic and MR Imaging Findings // *American Journal of Roentgenology.* – 1995. – V.165(6). – P. 1552.
12. Macek D., Jafri S., Zafar H., Madrazo B.L. Ultrasound Case of the Day // *RadioGraphics.* – 1992. – V.12. – P. 1247-1249.
13. Minni F., Petrella M., Morganti A. et al. Giant Mucocele of the Appendix // *Diseases of the Colon and Rectum.* – 2001. – V.44. – P. 1034-1036.
14. Nakao A., Sato S., Nakashima A. et al. Appendiceal mucocele of mucinous cystadenocarcinoma with a cutaneous fistula // *Journal of International Medical Research.* – 2002. – V.30. – P. 452-456.
15. Pickhardt P.J., Levy A.D., Rohrmann C.A., Kende M.I. Primary Neoplasms of the Appendix: Radiologic Spectrum of Disease with Pathologic Correlation // *RadioGraphics.* – 2003. – V.23. – P. 645-662.
16. Prayson R.A., Hart W.R., Petras R.E. Pseudomyxoma peritonei. A clinicopathologic study of 19 cases with emphasis on site of origin and nature of associated ovarian tumors // *American Journal of Surgical Pathology.* – 1994. – V.18. – P. 591-603.
17. Ruiz Tovar J., Garcia Teruel D., Morales V. Castineiras, Mucocele of the Appendix // *World Journal of Surgery.* – 2007. – V.31. – P. 542-548.
18. Stang A., Braumann D., Teichmann W. Mucocele of the appendix. Incidental sonographic discovery and laparoscopic resection // *Deutsche Medizinische Wochenschrift.* – 2004. – V.129. – P. 2295-2298.
19. Stocchi L., Wolff B.G., Larson D.R. et al. Surgical treatment of appendiceal mucocele // *Archives of Surgery.* – 2003. – V.138. – P. 585-589.
20. Tsunoda Tsukasa, Eto Toshifumi, Maeda Harunobu. Intussusception of an Appendiceal Mucocele // *Japan Journal of Surgery.* – 1992. – V.22. – P. 470-473.
21. Yakan S., Caliskan C., Uguz A. et al. A retrospective study on mucocele of the appendix presented with acute abdomen or acute appendicitis // *Hong Kong Journal of Emergency Medicine.* – 2011. – V.18(3). – P. 144-149.
22. Zissin R., Gayer G., Kots E. et al. Imaging of mucocele of the appendix with emphasis on the CT findings: a report of 10 cases // *Clinical Radiology.* – 1999. – V.54. – P. 826-832.

## Информация об авторах

Копьёв Макар Викторович – студент ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: el.gato2010@yandex.ru

Чайковский Юрий Яковлевич – доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: goshir@smolgm.ru

**ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНОГО С РАЗРЫВОМ УШКА ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ В СОЧЕТАНИИ С ПОЛИТРАВМОЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)****© Павлова М.В., Зубков С.К., Базина И.Б., Мамаева В.А., Никольский А.В.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

**Цель.** Обсуждение клинического случая тяжелой сочетанной травмы с разрывом ушка правого предсердия.

**Методика.** Проанализированы материалы истории болезни, результаты клинических, лабораторных и инструментальных методов обследований больного, получившего тяжелую сочетанную травму, включая разрыв ушка правого предсердия, при падении с высоты второго этажа.

**Результаты.** Травмы сердца представляют собой одну из сложных и актуальных проблем современной хирургии. Среди госпитализированных с тяжелой тупой травмой груди разрыв сердца устанавливается в 0,3-1,1% наблюдений с летальностью 74-89,2%. Подробно описана тактика ведения, своевременного, быстрого обследования и лечения пациента, получившего сочетанную травму с разрывом ушка правого предсердия при падении с высоты второго этажа. Описано проведение хирургической операции и терапевтического лечения тяжелой пневмонии и нарушений ритма сердца.

**Заключение.** Описанный случай политравмы относится к одному из сложных для диагностики. При этом, экстренная операция сыграла решающую роль в спасении жизни пациента. Активная диагностическая и лечебная хирургическая тактика в комплексе с адекватным консервативным лечением позволила получить хорошие результаты при осложненной травме грудной клетки, избежать летальных исходов и сократить время пребывания пациента в стационаре.

*Ключевые слова:* травма сердца, разрыв ушка правого предсердия, кататравма

**TACTICS FOR PATIENT MANAGEMENT WITH RUPTURE OF THE EAR OF THE RIGHT ATRIUM IN COMBINATION WITH POLYTRAUMA (CLINICAL CASE)****Pavlova M.V., Zubkov S.K., Bazina I.B., Mamaeva V.A., Nikolskij A.V.***Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

**Objective.** Discussion of the clinical case of severe concomitant injury with rupture of the ear of the right atrium.

**Methods.** The materials of the medical history, results of clinical, laboratory and instrumental methods of examination of a patient who received a severe combined injury, including a rupture of the right atrial auricle, when falling from a height of the second floor were analyzed.

**Results.** Heart injuries are one of the most complex and urgent problems of modern surgery. Among hospitalized patients with severe blunt chest trauma, heart failure is established in 0.3-1.1% of cases with a mortality rate of 74-89. 2%. The article describes in detail the tactics of management, timely, rapid examination and treatment of the patient who received a combined injury with a rupture of the right atrial auricle when falling from a height of the second floor. Surgical operation and therapeutic treatment of severe pneumonia and heart rhythm disorders are described.

**Conclusions.** The described case of polytrauma is one of the most difficult to diagnose. At the same time, the emergency operation played a crucial role in saving the patient's life. Active diagnostic and therapeutic surgical tactics combined with adequate conservative treatment allowed to obtain good results in complicated chest trauma, avoid fatal outcomes and reduce the patient's hospital stay.

*Keywords:* cardiac trauma, tear of the atrial appendage, catatrauma

## Введение

Травма как причина смерти и инвалидности в индустриально развитых странах занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, а среди лиц трудоспособного возраста она вышла на первое место. Травмы сердца представляют собой одну из сложных и актуальных проблем современной хирургии. Повреждения сердца – это наиболее часто пропускаемый вид повреждений у пострадавших, погибающих от травмы [4, 9]. Среди госпитализированных с тяжелой тупой травмой груди разрыв сердца устанавливается в 0,3-1,1% наблюдений с летальностью 74-89,2% [1]. Характер повреждения органов грудной клетки и их исходы при падении с высоты находятся в прямой зависимости от высоты падения. При кататравме травмирующая сила (удар, инерция) может воздействовать на жизненно важные органы как непосредственно (сердце, легкие и др.), так и опосредованно, вследствие действия силы инерции [3]. Летальность при закрытой торакальной травме составляет 26,9%, а в сочетании с повреждением сердца достигает 54,3% [7].

Целью исследования являлось обсуждение клинического случая тяжелой сочетанной травмы с разрывом ушка правого предсердия для обмена опытом со специалистами, занимающимися данной проблемой.

## Методика

Проанализированы материалы истории болезни пациента 55 лет, получившего сочетанную травму после падения с высоты второго этажа и находившегося на лечении в хирургическом отделении больницы скорой медицинской помощи г. Смоленска.

## Описание клинического случая и его обсуждение

Больной Ю. 55 лет, доставлен в приемное отделение клинической больницы скорой медицинской помощи спустя 40 мин. после падения с высоты второго этажа. Состояние пациента в момент поступления тяжелое, в сознании. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. Артериальное давление 80/40 мм.рт.ст, пульс 130/мин. Частота дыхания 24/мин. Пальпация грудной клетки резко болезненна в области 3, 4, 5 ребер по средней ключичной и передней подмышечной линиям справа. Аускультативно дыхание справа резко ослаблено, тоны сердца аритмичные, глухие, «ритм галопа». Припухлость мягких тканей в области левого локтевого сустава, деформация. По наружной боковой поверхности средней трети левого бедра имеется рана с ровными краями размером 3×1 см. Пальпация верхней и средней трети левого бедра резко болезненна. Нагрузка по оси резко болезненна. Сосудистых и неврологических нарушений нет.

В приемное отделение была проведена противошоковая инфузионная терапия. На ультразвуковом исследовании органов брюшной полости на момент визуализации свободной жидкости в брюшной полости не выявлено. На рентгенограмме органов грудной клетки: инфильтрации нет, корни не расширены, синусы свободны, перелом переднего отдела 3, 4, 5 ребер справа без смещения. Больному была произведена катетеризация мочевого пузыря, периферической и центральных вен, установлен зонд в желудок.

В общем анализе крови понижены содержания: эритроцитов 2,24 (3,50-5,50)  $10^{12}$ /л; тромбоцитов 80 (100-400)  $10^9$ /л; гемоглобина 73 (115-165) г/л, гематокрита 19,7 (36,0-55,0%).

В биохимическом анализе крови на момент поступления повышены показатели: билирубин общий 22,0 (9,0-20,5) мкмоль/л; АСТ 60,0 (0,0-40,0) ЕД/л; АСТ 61,0 (0,0-35,0) ЕД/л; глюкоза 14,60 (3,90-6,40) ммоль/л; мочевины 9,2 (2,5-8,5) ммоль/л.

Коагулограмма: протромбиновое время 20 секунд, протромбиновый индекс 60 (80-100%), АЧТВ 35 (20-30) секунд, фибрин 4 (8-16) г/л, фибриноген 6,0 (2,00-4,00) г/л.

При спиральной компьютерной томографии грудной клетки были выявлены: справа оскольчатые переломы 3 ребра по срединно-ключичной линии с расщеплением ребра и смещением отломков по ширине на толщину кости с захождением; оскольчатый перелом 4 ребра по передней подмышечной линии с небольшим смещением по ширине; линейный перелом 5 ребра по передней подмышечной линии без смещения; парциальный пневмоторакс слева, уплотнение и утолщение перикардиальной сумки до 18-22 мм, возможно скопление крови (гемоперикард).

Через 1,5 ч. с момента поступления больному под местной анестезией выполнен торакоцентез. Интраоперационный диагноз: травма сердца с кровоизлиянием в сердечную сумку (гемоперикард) без открытой раны в грудную полость. Спустя 10 мин. под местной анестезией выполнена первичная хирургическая обработка раны левого бедра.

Далее больному было произведена операция: торакотомия слева, ушивание разрыва ушка правого предсердия, дренирование левой плевральной полости. Интраоперационный диагноз: Тяжелая сочетанная травма. Травма груди. Разрыв ушка правого предсердия. Гемоперикард. Тампонада сердца. Перелом ребер справа. Правосторонний пневмоторакс. Перелом левого бедра. Тупая травма живота. Ушиб передней брюшной стенки.

Под общей анестезией выполнена переднебоковая торакотомия слева в 5-ом межреберье. При ревизии: в плевральной полости выпота и крови нет, разрыва левого купола диафрагмы не выявлено. Со стороны медиастинальной плевры определяется выбухание перикарда, пальпаторно отмечали наряженный гидроперикард. Раскрыта медиастинальная плевра и перикард, одновременно выделилось до 200 мл темной жидкой крови и сгустки. Дефект перикарда расширен, сердце вывихнуто в плевральную полость. Выявлено продолжающееся интенсивное кровотечение, затрудняющее определение его источника. При тщательной ревизии удалось установить, что источником кровотечения является разрыв ушка правого предсердия. Ввиду плохой визуализации и продолжающегося кровотечения размер и форму дефекта четко определить невозможно. Удалось добиться гемостаза наложением окончатого зажима на поврежденное ушко предсердия. С техническими трудностями ввиду плохой визуализации, неудобного доступа, прорезывания шовного материала дефект был ушит узловыми и 8-образными атравматическими швами (полипропилен 3/0). Линия швов укрыта гемостатической пластиной «Тахокомб». Полость сердечной сумки и левая плевральная полость осушены. При повторной ревизии дополнительных источников кровотечения не выявлено. Также не выявлено повреждений перикарда со стороны переломов ребер справа. Данных за повреждение ушка предсердия, отломком ребра нет. Дефект в перикарде частично ушит атравматичным непрерывным швом (Дарвин 2/0). Левая плевральная полость дренирована в 7-ом межреберье по задней лопаточной линии и в 3-ем межреберье по срединно-ключичной линии силиконовыми трубчатыми дренажами (для последующей активной аспирации). Торакотомная рана ушита послойно, наглухо.

Основной диагноз: Тяжелая сочетанная травма. Сотрясение головного мозга. Закрытые переломы 3-5 ребер справа с повреждением легкого. Разрыв ушка правого предсердия. Ушибы легких. Открытый Б(11) оскольчатый перелом средней трети бедренной кости со смещением отломков. Закрытый чрезвертельный перелом левой бедренной кости со смещением отломков. Закрытый задний вывих левого предплечья. Ушибы мягких тканей лица, передней брюшной стенки. Травматический шок 2 степени. Осложнения: Правосторонний пневмоторакс. Гемоперикард. Гемотампонада сердца. Двусторонняя полисегментарная пневмония.

В послеоперационном периоде больному проводился ЭКГ-контроль. Через 2 ч. после операции на ЭКГ выявлено: фибрилляция предсердий, ЧСС=110/мин., электрическая ось сердца вертикальная, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, ишемия в области передней стенки, не исключались рубцовые изменения в области боковых отделов. На следующий день на ЭКГ: фибрилляция предсердий не зарегистрирована, отмечается синусовая тахикардия, ишемия в области передней стенки не выявлялась, нарушения процессов реполяризации в миокарде. Спустя 3 дня на ЭКГ появилась ишемия переднебоковой области, которая сохранялась до 5 сентября.

После проведенного оперативного лечения больной находился в реанимационном отделении на аппарате искусственной вентиляции легких и получал терапию: морфин р-р 1% в/м; цефтриаксон 1 г. в/в капельно, нейрокс р-р 5% в/в капельно, составной препарат в/в капельно: глюкоза р-р 10%, актропид НМ р-р 100 МЕ/мл, калия хлорид р-р 4%, магния сульфат р-р 25%; составной препарат в/в капельно: натрия хлорид р-р 0,9%, кальция хлорид 10%.

В дальнейшем состояние больного улучшилось и он был переведен в травматологическое отделение, где получал терапию: гепарин натрия р-р 5тыс.МЕ/мл подкожно; кеторолак р-р 3% внутримышечно. На 6 сут. после поступления в стационар больному проведено ЭхоКГ. Заключение: Левые камеры не расширены. Общая сократимость умеренно снижена за счет гипокинезии, неопределенного движения лежа. Небольшая дилатация правых камер. Недостаточность митрального и трикуспидального клапанов 1-2 ст. Признаки легочной гипертензии. Уплотнены листки перикарда. Небольшое количество жидкости в полости перикарда (расхождение листков перикарда 0,6 мм). Фракция выброса левого желудочка 52%.

В биохимический анализ крови перед выпиской: повышены показатели: АЛТ 427,0 (0,0-40,0) ЕД/л; АСТ 165,0 (0,0-35,0) ЕД/л; ЩФ 412,0 (0,0-117,0) ЕД/л; холестерин общий 6,5 (3,60 - 5,20) ммоль/л.



Коагулограмма: протромбиновое время 14 секунд, протомбиновый индекс 100 (80-100%), АЧТВ 22 (20-30) секунд, фибрин 11 (8-16) г/л, фибриноген 2,75 (2,00-4,00) г/л. Общий анализ крови: снижен гемоглобин 107 (115-165) г/л.

ЭКГ перед выпиской: Синусовая тахикардия, ЧСС 100/мин. Не исключается перегрузка правого предсердия. Ишемия переднебоковой области не выявляется. В остальном данные прежние. Ультразвуковое исследование сердца перед выпиской: умеренное расширение правых камер, CDLA 28 мм рт. ст. (в пределах нормы), улучшилась общая сократительность левого желудочка (фракция выброса = 58%), сохраняется гипокинезия, уплотнены листки перикарда, небольшое количество жидкости в полости перикарда (за правым желудочком). Больной Ю. был выписан на 36 сут. в удовлетворительном состоянии под наблюдение кардиолога и хирурга-травматолога по месту жительства.

В литературе встречается очень мало описаний подобных случаев повреждения сердца в сочетании с политравмой. Небольшая частота данного вида травмы затрудняет накопление опыта в пределах одного медицинского учреждения [7, 9].

Описанный клинический случай отличается тем, что у больного имелась сочетанная тяжелая травма: поражение не только сердца (разрыв ушка правого предсердия), но и множественные переломы ребер, переломы левой бедренной кости со смещением, ушибы легких. Состояние осложнилось травматическим шоком 2 ст., правосторонним пневмотораксом, гемоперикардом, гемотампонадой сердца, двусторонней полисегментарной пневмонией. Кроме того, в результате повреждения сердца возникли нарушения ритма (фибриляция предсердий), которые были благополучно купированы в ходе лечения.

По данным литературы, летальность при ранениях сердца увеличивается прямо пропорционально длительности предоперационного периода. [6, 8]. Именно поэтому успех лечения таких пациентов, прежде всего, зависит от времени доставки их в стационар и квалификации специалистов, оказывающих помощь. Больному в кратчайшие сроки были выполнены необходимые обследования, а экстренная хирургическая операция была проведена через 1,5 ч. после получения травмы. Очень важным оказалось восстановление синусового ритма и устранение ишемии миокарда за период госпитализации. В результате травмы сердца сохранились участки гипокинеза миокарда, но увеличилась фракция выброса левого желудочка.

Таким образом, оказание в ранние сроки неотложной помощи позволило сохранить жизнь больному, получившему сочетанную травму после падения с высоты второго этажа.

## Заключение

Описанный случай политравмы относится к одному из сложных для диагностики. При этом, экстренная операция сыграла решающую роль в спасении жизни пациента. Активная диагностическая и лечебная хирургическая тактика в комплексе с адекватным консервативным лечением позволила получить хорошие результаты при осложненной травме грудной клетки, избежать летальных исходов и сократить время пребывания пациента в стационаре.

## Литература (references)

1. Батеха В.И., Медведев Н.В., Гуманенко В.В. Хирургическое лечение разрыва сердца у пациентов с сочетанной травмой // Политравма. – 2019. – №1. – С. 58-61. [Batekha V.I., Medvedev N.V., Gumanenko V.V. *Politravma. Polytrauma.* – 2019. – N1. – P. 58-61. (in Russian)]
2. Волков В.Е., Волков С.В. Ранения сердца: состояние проблемы и перспективы // Acta Medica Eurasica. – 2017. – №1. – С. 17-21. [Volkov V.E., Volkov S.V. *Acta Medica Eurasica.* – 2017. – N1. – P. 17-21. (in Russian)]
3. Икрамов А.И., Турсунова Г.Б., Гулямов Б.Т. Современные клинко-диагностические аспекты закрытых травм органов грудной клетки // Вестник экстренной медицины. – 2011. – №4. – С. 74-76. [Ikramov A.I., Tursunova G.B., Gulyamov B.T. *Vestnik ekstretnoi meditsiny. Herald of emergency medicine.* – 2011. – N4. – P. 74-76. (in Russian)]
4. Курсов С.В., Белецкий А.В., Никонов В.В., Киношенко Е.И. Травма сердца: классификация, механизмы и проблемы диагностики у пострадавших с травмой грудной клетки (литературный обзор с результатами собственных наблюдений) // Научный обзор. – 2018. – №8. – С. 7-18. [Kurov S.V., Beletskii A.V., Nikonov V.V., Kinoshenko E.I. *Naukovii oglyad. Scientific review.* – 2018. – N8. – P. 7-18. (in Russian)]

5. Мансуров А. Б., Муродов Т. Р., Худоёров Р. С. Успешное лечение открытого проникающего ранения сердца у юноши // Вестник экстренной медицины. – 2011. – №1. – С. 74-76. [Mansurov A. B., Murodov T. R., Khudoerov R. S. *Vestnik ekstreynoi meditsiny*. Herald of emergency medicine. – 2011. – N1. – P. 74-76 (in Russian)]
6. Розанов В.Е., Болотников А.И., Лебедев В.Н., Бондаренко А.В., Кильдяшов А.В. Особенности диагностики и лечения сочетанных ранений сердца // Медицина экстренных ситуаций. – 2012. – №3. – С. 24-30. [Rozaov V.E., Bolotnikov A.I., Lebedev V.N., Bondarenko A.V., Kil'dyashov A.V. *Meditsina ekstreynnykh situatsii*. Emergency medicine. – 2012. – N3. – P. 24-30. (in Russian)]
7. Юлдашев Ф.А., Рахманов Р.О., Дадаев Х.Х., Мирахмедов Г.М. Особенности диагностики повреждения сердца при закрытой травме груди // Вестник экстренной медицины. – 2015. – №4. – С. 73-76. [Yuldashev F.A., Rakhmanov R.O., Dadaev Kh.Kh., Mirakhmedov G.M. *Vestnik ekstreynoi meditsiny*. Herald of emergency medicine. – 2015. – N4. – P. 73-76. (in Russian)]
8. El-Menyar A., Al Thani H., Zarour A., Latifi R. Understanding traumatic blunt cardiac injury // Ann Card Anaesth. – 2012. – V.15, N.4. – P. 287-295.
9. Alborzi Z., Zangouri V., Paydar S. Diagnosing Myocardial Contusion after Blunt Chest Trauma // Journal of Tehran Heart Center. – 2016. – V.11, N.1. – P. 45-54.

### Информация об авторах

*Павлова Марина Владимировна* – ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Wedmashka007@rambler.ru

*Базина Ирина Борисовна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: billy-boss@mail.ru

*Зубков Сергей Константинович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: zub2104@gmail.com

*Мамаева Виктория Алексеевна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: VikaJanovich@yandex.ru

*Никольский Антон Владимирович* – ассистент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anikolskiy@mail.ru



**ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИСУСТАВНЫХ И ВНЕСУСТАВНЫХ ПЕРЕЛОМОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ**© Доронин Н.Г.<sup>1</sup>, Хорошков С.Н.<sup>2</sup>, Ярыгин Н.В.<sup>2</sup>, Ванин А.А.<sup>1</sup>, Боравков Р.И.<sup>2</sup><sup>1</sup>Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы, Россия, 105187, Москва, ул. Фортунатовская, 1<sup>2</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Россия, 127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр.1*Резюме*

**Цель.** Оценить эффективность разработанного алгоритма определения тактики и метода лечения переломов у ВИЧ-инфицированных пациентов при внутрисуставных и внесуставных переломах.

**Методика.** В период с 2015 по 2019 г. проведено оперативное лечение 128 ВИЧ-инфицированных пациентов. Пациенты были разделены на две группы: в первую группу включены 76 пациентов с внесуставными переломами, во вторую – 52 пациента с внутрисуставными переломами.

**Результаты.** Результаты оценивали в средние ожидаемые сроки консолидации перелома выбранной локализации, а также 6, 12 мес. с момента операции при применении разработанного нами алгоритма определения тактики и метода лечения переломов у ВИЧ-инфицированных пациентов. У пациентов первой группы хорошие результаты (по шкале Любошица-Маттиса) отмечались у 53 (69,8%) пациентов, удовлетворительные – у 22 (28,9%) и неудовлетворительные – у 1 (1,3%). Во второй группе хорошие результаты отмечались у 16 (30,8%), удовлетворительные – у 27 (51,9%) и неудовлетворительные – у 9 (17,3%). Для пациентов в обеих группах характерны, прежде всего неинфекционные осложнения. В первой группе наиболее характерными осложнениями были асептическое расшатывание и миграция металлофиксаторов, а также замедленная консолидация переломов. Во второй группе характерно быстрое прогрессирование деформирующего артроза суставов, вторичное смещение отломков на фоне резорбции костной ткани, а также развитие воспалительного процесса преимущественно неинфекционной этиологии.

**Заключение.** Применение разработанного алгоритма определения тактики и метода лечения у ВИЧ-инфицированных пациентов с внесуставными переломами, учитывающего влияние ВИЧ-инфекции и антиретровирусной терапии на процессы ремоделирования кости и регенерацию мягких тканей позволяет значительно снизить число неудовлетворительных результатов лечения. В тоже время особенности влияния ВИЧ-инфекции на состояние хряща, субхондральной кости и синовиальной жидкости определяют характер и риски послеоперационных осложнений у ВИЧ-инфицированных пациентов. В дальнейшем предполагается коррекция разработанного алгоритма с учётом полученных данных и проведение сравнительного анализа результатов лечения.

*Ключевые слова:* ВИЧ-инфекция, перелом, остеосинтез, осложнения

**FEATURES OF INTRAARTICULAR AND EXTRAARTICULAR FRACTURES TACTICS OF TREATMENT OF IN HIV-INFECTED PATIENTS**Doronin N.G.<sup>1</sup>, Khoroshkov S.N.<sup>2</sup>, Yarigin N.V.<sup>2</sup>, Vanin A.A.<sup>1</sup>, Boravkov R.I.<sup>2</sup><sup>1</sup>GBUZ «F.I. Inosemteva DZM, 1, Fortunatovskaya St., 105187, Moscow, Russia<sup>2</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Delegatskaya St., 127473, Moscow, Russia*Abstract*

**Objective.** To identify the factors affecting the results of surgical treatment of HIV-infected patients during surgical treatment of intraarticular and extraarticular fractures.

**Methods.** In the period from 2015 to 2019, surgical treatment of 119 HIV-infected patients was performed. The patients were divided into two groups: the first group included 76 patients with extra-articular fractures, the second – 52 patients with intra-articular fractures.

**Results.** The results were evaluated in the average expected time of consolidation of the fracture of the selected location, as well as 6, 12 months from the time of surgery using the algorithm we developed to determine the tactics and method of treating fractures in HIV-infected patients. In the patients of the first group, good results (on the Lyuboshits-Mattis scale) were observed in 53 (69.8%) patients, satisfactory in 22 (28.9%) and unsatisfactory in 1 (1.3%). In the second group, good results were observed in 16 (30.8%), satisfactory – in 27 (51.9%) and unsatisfactory – in 9 (17.3%). The patients in both groups were characterized primarily by non-infectious complications. In the first group, the most characteristic complications were aseptic loosening and migration of metal fixators, as well as delayed consolidation of fractures. The second group was characterized by the rapid progression of deforming arthrosis of the joints, secondary displacement of fragments against the background of bone resorption, as well as the development of the inflammatory process of a predominantly non-infectious etiology.

**Conclusion.** The use of the developed algorithm for determining tactics and treatment in HIV-infected patients with extra-articular fractures, taking into account the effect of HIV infection and antiretroviral therapy on bone remodeling and soft tissue regeneration, can significantly reduce the number of unsatisfactory treatment results. At the same time, the features of the effect of HIV infection on the condition of cartilage, subchondral bone and synovial fluid determine the nature and risks of postoperative complications in HIV-infected patients. In the future, it is supposed to correct the developed algorithm taking into account the data obtained and conduct a comparative analysis of the treatment results.

*Keywords:* HIV, fracture, osteosynthesis, complications

## Введение

По данным организации United Nations AIDS к концу 2019 г. число ВИЧ-инфицированных лиц в мире составило 37,9 миллионов человек (более 0,5% от общего населения планеты). За последние 5 лет количество ВИЧ-инфицированных людей в мире удвоилось и ВОЗ отмечает рост количества вновь инфицированных на 5% в год [1]. Более 90% ВИЧ-инфицированных пациентов – трудоспособное население [6, 26, 27].

По данным организации по борьбе со СПИДом UNAIDS России в 2019 г. наличие ВИЧ-инфекции подтверждено у 1,1 млн. человек. Ежегодно выявляют более 100.000 новых случаев заражения ВИЧ, 1,2% взрослого населения (в возрасте от 15 до 49 лет) инфицированы ВИЧ [1, 4]. Количество ВИЧ-инфицированных пациентов старшей возрастной категории (более 50 лет) растет как в связи со сменой основного пути распространения ВИЧ-инфекции с парентерального (при внутривенном употреблении наркотиков), так и в связи с совершенствованием методов антиретровирусной терапии [3, 7]. Поэтому, из-за физиологических особенностей состояния костной системы у людей пожилого возраста, влияния самой ВИЧ-инфекции, побочных эффектов антиретровирусной терапии на минеральную плотность кости, в связи с асоциальным образом жизни ряда пациентов, регулярным чрезмерным употреблением алкоголя и наркотических употреблением наркотических препаратов и алкоголя пациенты данной категории подвержены большему риску переломов костей конечностей [7, 29].

В настоящее время показатель смертности при ВИЧ-инфекции имеет тенденцию к снижению в связи с применением АРВТ, а продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов увеличивается [15, 22]. Однако сохраняют свою актуальность вопросы лечения соматической патологии, в частности травм конечностей, у больных ВИЧ-инфекцией, в том числе молодого трудоспособного возраста [10, 18].

Снижение МПК у ВИЧ-инфицированных людей как молодого, так и старшего возраста выявлено во многих ранее проведенных исследованиях [16, 17]. Установлено трехкратное увеличение частоты встречаемости остеопороза у ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению со средним значением МПК для не инфицированных ВИЧ людей [2, 8, 9], особенно на фоне приема АРВТ [24]. Установлено также увеличение на 30-70% числа переломов у ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению с аналогичными группами без ВИЧ-инфекции [4]. Доказано, что начало приёма антиретровирусных препаратов стимулирует клинически значимое снижение МПК на 2-6% независимо от используемой схемы АРВТ [12, 20, 23, 25].

Патологические изменения в работе иммунитета, происходящие под влиянием ВИЧ-инфекции приводят к изменению процессов ремоделирования и кровоснабжения субхондральной кости [14]. Помимо этого, под влиянием ВИЧ-инфекции и хронического воспаления происходят постепенные изменения суставной капсулы и синовиальной оболочки суставов, приводящие к развитию синовита и бурсита, а в конечном итоге к атрофии синовиальной оболочки [11]. Эти изменения

приводят к изменению биохимического состава синовиальной жидкости, изменению её оптимального объёма, что приводит к снижению её защитных механических свойств и ухудшению питания хряща [13]. Последние два фактора, а также выделяемые активированными на фоне системной воспалительной реакции и ВИЧ-инфекции клетками иммунной системы протеолитические ферменты, вызывают разрушение связей между хондроцитами, снижение прочности и разрушение хряща [19].

Иммуносупрессия и воздействие белков ВИЧ на клетки нервной и соединительной ткани инфицированных ВИЧ увеличивают риск развития осложнений после оперативного вмешательства [20, 21]. Эти осложнения имеют характер как инфекционных, так и неинфекционных и нередко требуют проведения повторных операций, что, в свою очередь, приводит к увеличению продолжительности и стоимости лечения [28]. В Российской Федерации в настоящее время отсутствует доказательная база в отношении причин развившихся послеоперационных осложнений у ВИЧ-инфицированных пациентов травматологического профиля. Недостаточные знания практическими врачами особенностей влияния ВИЧ-инфекции на состояние опорно-двигательного аппарата приводит к неправильному выбору тактики и метода лечения, нарушению процессов сращения переломов, увеличению периода нетрудоспособности, неполному восстановлению функции поврежденных конечностей и инвалидизации пострадавших [1]. Отсутствие системного подхода в тактике обследования, лечения и реабилитации данной группы пациентов приводит к значительному числу осложнений [4, 20, 29].

Цель – оценить эффективность разработанного алгоритма определения тактики и метода лечения переломов у ВИЧ-инфицированных пациентов при внутрисуставных и внесуставных переломах.

## Методика

Проведен анализ результатов оперативного лечения 128 ВИЧ-инфицированных пациентов с закрытыми переломами длинных костей конечностей, проходивших лечение в травматологических отделениях ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ» за 2015-2019 гг.

Сформировано 2 группы пациентов: 76 человек (первая группа) с внесуставными переломами и группа сравнения – 52 человека с внутрисуставными переломами. Всем пациентам помимо рутинных методов исследования (клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, рентгенограммы органов грудной клетки и поврежденного сегмента конечности; выявление анти-ВИЧ, маркеров вирусных гепатитов В и С в сыворотке крови методом ИФА). В первой группе у 19 пациентов выявлен перелом плечевой кости, у 8 пациентов – перелом костей предплечья, у 33 пациентов – перелом бедренной кости, у 16 пациентов – переломы костей голени. Во второй группе у 4 пациентов выявлен перелом проксимального, у 5 – дистального отдела плечевой кости; у 8 пациентов переломы локтевого отростка, у 2 – перелом головки лучевой кости, у 6 – перелом дистального метаэпифиза лучевой кости; у 1 пациента перелом головки бедренной кости, у 7 – перелом дистальной трети бедренной кости с внутрисуставными компонентом; у 8 пациентов – перелом мыщелков большеберцовой кости, у 3 пациентов перелом дистального метаэпифиза большеберцовой кости, у 10 – переломы лодыжки и малоберцовой кости.

Разработанный алгоритм основан на бальной шкале оценки риска оперативного лечения, а также учитывает особенности влияния ВИЧ-инфекции, оппортунистических заболеваний и побочных эффектов антиретровирусных препаратов на процессы ремоделирования кости, обмен веществ и микроэлементов, гуморальную регуляцию, нервную систему и регенерацию мягких тканей. Каждый показатель, а именно стадию ВИЧ-инфекции, количество CD4-лимфоцитов, соотношения CD4/CD8 лимфоцитов и вирусную нагрузку оценивали по шкале от одного до четырёх баллов, при этом бальная оценка стадии умножалась на 2. Риск оперативного лечения оценивался по совокупности баллов. Бальная оценка факторов риска послеоперационных осложнений при оперативном лечении ВИЧ-инфицированных пациентов с переломами костей конечностей представлена в таблице.

При низком риске оперативного лечения (сумма баллов от 1 до 9) допустимо использование традиционного подхода к определению способа интраоперационной репозиции, выбору метода остеосинтеза и подбору металл фиксаторов. Возможны все варианты планового оперативного лечения. При среднем риске (от 10 до 12 баллов) при выполнении отсроченных операций по поводу свежих переломов показан осмотр инфекционистом в предоперационном периоде. Предпочтительна интраоперационная закрытая ручная и аппаратная репозиция, интрамедуллярный остеосинтез и МРО. Открытая репозиция и накостный остеосинтез только при

бесперспективности или безуспешности малотравматичных методов репозиции и остеосинтеза. Подбор металлофиксаторов с учетом минеральной плотности кости. Выполнение всех перевязок в послеоперационном периоде в присутствии врача. Плановое оперативное лечение возможно после осмотра инфекционистом с целью решения вопроса о коррекции антиретровирусной терапии для улучшения показателей иммунного статуса, снижения влияния побочных эффектов антиретровирусной терапии на минеральную плотность кости и обмен веществ.

Таблица. Бальная оценка факторов риска послеоперационных осложнений при оперативном лечении ВИЧ-инфицированных пациентов с переломами костей конечностей

Стадии ВИЧ-инфекции	Количество CD4-лимфоцитов, клеток/мкл	Соотношение CD4/CD8 лимфоцитов	Вирусная нагрузка, копии/мл	Балл
I-III	Более 500	Более 1	Менее 50	1
IVA	300-500	От 0,3 до 1	50-5000	2
IVB-IVB	100-300	От 0,15 до 0,3	5000-50000	3
V	Менее 100	Менее 0,15	Более 50000	4

Пациентам с высоким риском оперативного вмешательства (от 13-14 баллов) при поступлении в стационар по экстренным показаниям показана консультация инфекциониста с целью коррекции сопутствующей АРТ и нормализации показателей иммунного статуса, для минимизации влияния терапии на МПК и назначения этиотропной терапии вторичного заболевания. Целью лечения является восстановление опороспособности конечности с последующим решением вопроса о реконструктивных операциях после нормализации показателей иммунного статуса. Предпочтение стоит отдавать функциональному консервативному лечению и наложению аппаратов внешней фиксации. При их бесперспективности выполнение отсроченных операций только при хорошем состоянии мягких тканей и после регресса отёка с применением малотравматичных методов репозиции и остеосинтеза, использование фиксаторов с угловой стабильностью (для профилактики их асептического расшатывания и миграции). В послеоперационном периоде показана пролонгированная антибиотикопрофилактика антибиотиками широкого спектра действия на протяжении 7 дней. Выполнение планового оперативного лечения только после длительного лечения у инфекциониста.

При крайне высоком риске (более 15 баллов) показаны жизнеспасующие операции, наложение АВФ и выполнение ПХО ран при открытых переломах. После стабилизации состояния пациента рекомендовано решение вопроса о переводе пациента в инфекционное отделение.

Всем ВИЧ-инфицированным пациентам в послеоперационном периоде выполнялся тщательный контроль послеоперационных ран. При первых признаках осложнений показана вторичная хирургическая обработка ран (с интраоперационным решением о целесообразности наложения системы лечения ран отрицательным давлением), выполнение посевов с целью определения наличия возбудителя инфекции и его чувствительности к антибиотикам, коррекция антибиотикотерапии по результатам посева.

Пациентами при длительном течении ВИЧ-инфекции (более 10 лет) и приёме антиретровирусных препаратов в течение 2 лет и более, а также высоким риском оперативного лечения выполнялась денситометрия с последующей консультацией эндокринолога для определения показаний к назначению терапии при снижении минеральной плотности кости с целью профилактики дальнейших низкоэнергетических травм и асептического расшатывания металлофиксаторов.

Учитывая доказанное отрицательное воздействие самого ВИЧ, возбудителей ряда оппортунистических инфекций, побочные эффекты АРТ препаратов на функциональное состояние печени, при снижении уровня общего белка, анемии, снижении индекса массы тела ниже 18 назначалось специальное энтеральное питание с повышенной калорийностью, содержанием белка, витаминов и омега-3 жирных кислот.

Всем пациентам показан рентгенографический контроль области повреждения один раз в год с целью исключения расшатывания металлофиксаторов, а при признаках его выявления - решение вопроса об удалении конструкции с целью профилактики дальнейшего разрушения кости.

Пациенты наблюдались в средние сроки консолидации перелома выбранной локализации, а также через 6, 12 мес. с момента операции. Оперативное лечение всем ВИЧ инфицированным пациентам с внесуставными переломами длинных костей проведено в период с первого по седьмые сутки с момента получения травмы, в среднем через  $3,8 \pm 1,6$  дня. Использовались интрамедуллярный, накостный, внеочаговый компрессионно-дистракционный методы остеосинтеза с применением

техник MIPO. Результаты лечения оценивались по шкале Любошица-Маттиса, оценивающей результат лечения по 9 параметрам (амплитуда движений, укорочение сегмента, деформация, рентгенологические признаки консолидации, атрофия конечности, сосудистые нарушения, неврологические нарушения, гнойные осложнения, восстановление трудоспособности), каждый из которых оценивается от 2 до 4 баллов [5].

Оценку исходов лечения получали путём деления суммирования цифровых выражений показателей на количество изучаемых показателей. Среднее числовое выражение результата лечения (индекс) соответствует определенному исходу лечения. При индексе 3,5-4,0 балла результат лечения считается хорошим, 2,5-3,5 балла – удовлетворительным, 2,5 балла и менее – неудовлетворительным.

Пациенты с открытыми переломами или сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, туберкулёз, болезни печени, почек, различные патологии соединительной ткани, хронические инфекции, опухоли и т.п.), влияющими на заживление послеоперационной раны, не включались в исследование. Для оценки клинической стадии заболевания применялась классификация ВИЧ-инфекции, принятая в Российской Федерации [17].

Обработку данных и статистические расчёты производили с использованием пакета программ Microsoft Office Professional®. Для оценки статистической значимости количественных показателей использован t-критерий Стьюдента. Относительные риски (relative risk-RR), отношение шансов (odds ratio – OR) и хи-квадрат Пирсона применяли для анализа четырёхпольных таблиц сопряжённости. Критерием статистической достоверности полученных результатов была величина  $p < 0,05$  (95%). Статистический анализ выполнен с использованием программ STATISTICA (Data analysis software system, StatSoft, Inc. 2010), IBM SPSS (IBMCorp. 2015).

## Результаты исследования

С 2015 по 2019 гг. число ВИЧ-инфицированных пациентов, обратившихся в приёмное отделение клиники выросло с 52 до 236 человек, а прооперированных по поводу переломов костей конечностей с 21 до 83 человек. В первой группе у 50 из 76 (65,8%) пострадавших была бытовая травма, спортивная – у 18 (16,07%), автотранспортная – 25 (32,9%), производственная – у 4 (5,3%). Средний возраст пациентов на момент начала заболевания составил  $40 \pm 3,1$  года (от 21 до 46 лет). В группе было 27 (35,5%) женщин и 49 (64,5%) мужчин. По социальному статусу больные распределились следующим образом: служащие – 29 (38,2%), люди физического труда – 33 (43,4%); учащиеся – 6 (7,9%), пенсионеры – 8 (10,5%). По стадии ВИЧ-инфекции у пациентов основной группы I-III стадия выявлена у 65 (85,5%) пациентов, IVA у 7 (5,3%) и IVB и более поздние у 4 (9,2%). Стадии в соответствии с приказом «О мерах по совершенствованию профилактики и лечения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации» Министерства Здравоохранения Российской Федерации №170 от 16.08.1994 г.

Причиной перелома у 49 (94,2%) пациентов второй группы (лечившихся без учета наличия ВИЧ-инфекции) была бытовая травма, спортивная – у 7 (13,5%), автотранспортная – у 3 (5,7%), производственная – у 2 (3,9%) пострадавших. Средний возраст пациентов этой группы составил  $38 \pm 2,4$  года (от 23 до 54 лет). В группе было 15 (28,9%) женщин и 37 (71,1%) мужчин. По социальному статусу служащих было 12 человек (40,4%), людей физического труда – 28 (53,9%), учащихся – 2 (3,9%), пенсионеров – 10 (19,2%). По стадии ВИЧ-инфекции пациенты этой группы распределились следующим образом: I-III стадия выявлена у 34 (65,4%) пациентов, IVA у 7 (13,5%) и IVB и более поздние у 11 (21,1%).

Пациенты основной и контрольной групп являются сопоставимыми по полу, возрасту и энергии полученной травмы ( $p > 0,05$ ). У пациентов первой группы хорошие результаты (по шкале Любошица-Маттиса) отмечались у 53 (69,8%) пациентов, удовлетворительные – у 22 (28,9%) и неудовлетворительные – у 1 (1,3%). Во второй группе хорошие результаты отмечались у 16 (30,8%), удовлетворительные – у 27 (51,9%) и неудовлетворительные – у 9 (17,3%).

Применение предложенного алгоритма у ВИЧ-инфицированных пациентов с внутрисуставными переломами длинных костей конечностей приводит к значительно большему числу неудовлетворительных и удовлетворительных результатов лечения ( $p < 0,05$ ).

У пациентов в первой группе неинфекционные осложнения со стороны послеоперационных ран отмечались у 7 (9,2%) пациентов, асептическое расшатывание и миграция металлофиксаторов у 7 (9,2%) пациентов, замедленная консолидация у 11 (14,5%) пациентов, отсутствие консолидации у 1 (1,3%) пациентов, повторные оперативные вмешательства потребовались у 8 (10,5%) пациентов,

инфицирование раны отмечалось у 2 (2,6%) пациентов, 2 (2,6%) пациента умерли, один из которых по причинам, не связанным с полученной травмой.

У пациентов второй группы неинфекционные осложнения со стороны послеоперационных ран отмечались у 11 (21,2%) пациентов, асептическое расшатывание и миграция металлофиксаторов у 5 (9,6%) пациентов, замедленная консолидация у 8 (15,4%) пациентов, отсутствие консолидации у 2 (3,9%) пациентов, повторные оперативные вмешательства потребовались у 18 (34,6%) пациентов, инфицирование раны отмечалось у 5 (9,6%) пациентов, у 17 (32,7%) развился деформирующий артроз сустава, приведший к ухудшению функции и развитию болевого синдрома, у 4 (7,7%) произошло смещение фрагментов отломков с фрагментами суставной поверхности, а у 5 (9,6%) – их лизис; у 6 (11,5%) выполнено артрорезирование суставов, у 9 (17,3%) развился хронический синовит, 1 (1,9%) пациент умер по причинам, не связанным с полученной травмой.

Несмотря на применение предложенного алгоритма число осложнений со стороны послеоперационных ран остаётся существенным. Послеоперационные раны требуют тщательного контроля и своевременной коррекции тактики лечения при первых признаках развития осложнений. Во второй группе значительно чаще отмечались осложнения со стороны послеоперационных ран, 11 (21,2%) пациентов во второй группе против 7 (9,2%) в первой ( $p < 0,05$ , точное значение  $t = 2, 872$ , Больше критического табличного 1,980). Данная разница предположительно объясняется воспалительными изменениями в синовиальной оболочке и синовиальной жидкости, осложнения зачастую развивались на фоне бурсита суставов.

Статистически значимой разницы в частоте развития асептического расшатывания металлофиксаторов не выявлено: 7 (9,2%) в первой группе и 5 (9,6%) во второй ( $p > 0,05$ ). Так же не выявлено разницы в частоте замедленной консолидации переломов 11 (14,5%) в первой группе и 8 (15,4%) во второй группе ( $p > 0,05$ ).

Во второй группе чаще отмечалось инфицирование послеоперационных ран 5 (9,6%), в то время как в первой группе в 2 (2,6%) ( $p < 0,05$ ,  $t = 3,618$ ). Возбудителями во второй группе являлся *St. Epidermidis* в 2 случаях и в 3 *St. Aureus*. В первой группе в обоих случаях *St. Epidermidis*. Так же значительно чаще возникала необходимость в выполнении повторных оперативных вмешательств 18 (34,6%) во второй группе и 8 (10,5%) в первой ( $p < 0,05$ ,  $t = 2,663$ ).

Помимо осложнений, характерных для ВИЧ-инфицированных пациентов с внесуставными переломами, во второй группе отмечалось значительное число осложнений, связанных с внутрисуставным характером полученных повреждений и влиянием ВИЧ-инфекции на состояние структур сустава, в том числе бурситы, смещение и лизис отломков с фрагментами суставной поверхности, а так же развитие деформирующего артроза сустава.

Анализ смертельных исходов не является достаточно информативным для нашего исследования: смерть 2 из 3 пациентов в исследовании наступила по причинам, не связанным с перенесенной травмой – при повторной травме до оказания медицинской помощи и внутримозгового кровоизлияния после удара по голове в ходе противоправных действий в отношении пациента.

## Обсуждение результатов исследования

Анализ доступных литературных данных свидетельствует о наличии интереса к изучению особенностей результатов оперативного лечения ВИЧ-инфицированных пациентов травматологического профиля. Так, обсуждается травматизм у ВИЧ-инфицированных пациентов и особенности оказания им первичной медико-санитарной помощи на территории Российской Федерации [2], так и особенности влияния эпидемии ВИЧ-инфекции и совершенствования методов её лечения на состоянии опорно-двигательного аппарата [6], факторы риска при оперативном лечении пациентов с переломами костей конечностей [10], особенности состояния капсулы сустава [11], синовиальной оболочки [14] и состава синовиальной жидкости [19] у ВИЧ-инфицированных пациентов, а так же снижение минеральной плотности кости у данной категории пациентов [15, 22]. Несмотря на предпринимаемые меры, отсутствует системный анализ патологии костей и суставов у ВИЧ-инфицированных пациентов, факторов, влияющих на риск развития послеоперационных осложнений у данной категории пациентов, а также отсутствуют сформулированные рекомендации по определению тактики и метода их лечения. В нашей работе выделены факторы, связанные с риском развития осложнений при оперативном лечении ВИЧ-инфицированных пациентов с переломами костей конечностей, а также проведен сравнительный анализ применения разработанного алгоритма у пациентов при вне- и внутрисуставных

переломах. В работе описаны различия в структуре послеоперационных осложнений у двух групп пациентов. Применение разработанного алгоритма позволяет снизить риск послеоперационных осложнений у ВИЧ-инфицированных пациентов с внесуставными переломами длинных костей конечностей, а именно асептического расшатывания и миграции металлофиксаторов, замедленной консолидации переломов, а также неинфекционных осложнений со стороны послеоперационных ран. Полученные результаты сопоставимы с имеющимися данными зарубежной литературы о характере послеоперационных осложнений у ВИЧ-инфицированных пациентов [11, 17, 25]. В то же время получено значительное число неудовлетворительных результатов лечения у ВИЧ-инфицированных пациентов с внутрисуставными переломами костей конечностей, таких как деформирующий артроз сустава, приведший к ухудшению функции и развитию болевого синдрома, хронический синовит, вторичное смещение отломков с фрагментами суставной поверхности и их лизис, приводящие к необходимости артродезирования суставов. Смещение фрагментов отломков и их лизис могут быть связаны с изменениями в субхондральной кости у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне остеопороза, увеличения активности остеокластов и хронической системной воспалительной реакции [15, 21, 22]. Развитие синовита может быть связано с инфильтрацией синовиальной оболочки нейтрофилами и макрофагами на фоне изменений, происходящих под влиянием как самой ВИЧ-инфекции, так и системной воспалительной реакции [19]. В основе прогрессирования деформирующего артроза суставов у ВИЧ-инфицированных пациентов лежит разрушение суставного хряща под воздействием протеолитических ферментов, вырабатываемых клетками иммунной системы под влиянием ВИЧ-инфекции, а также изменениями минерального обмена [14, 21, 25]. Таким образом, разработанный алгоритм для его применения у ВИЧ-инфицированных пациентов с внесуставными переломами костей конечностей требует доработки с учётом полученных данных. По нашему мнению, дальнейшие исследования данного вопроса целесообразно проводить в двух направлениях: медикаментозно блокировать патогенетические механизмы, приводящие к специфическим изменениям структур суставов под влиянием ВИЧ-инфекции, а также совершенствования методов предоперационной подготовки и планирования, применения малотравматичных методов репозиции и остеосинтеза.

## Выводы

1. Для ВИЧ-инфицированных пациентов с внутрисуставными переломами после оперативного лечения характерно развитие бурсита, деформирующего артроза суставов, а также вторичное смещение мелких фрагментов с суставной поверхностью, которые без должного внимания приводят к инфекционным осложнениям, необходимости повторных оперативных вмешательств и артродезирования суставов. В то время как для пациентов данной категории с внесуставными переломами характерны неинфекционные осложнения со стороны послеоперационных ран, асептическое расшатывание и миграция металлофиксаторов, а также замедленная консолидация переломов.
2. ВИЧ-инфицированным пациентам с переломами костей конечностей показан динамический рентгенографический контроль на всех этапах консолидации перелома с целью выявления признаков нестабильности фиксатора, при первых признаках их выявления – решение вопроса об удалении конструкции с целью профилактики дальнейшего разрушения кости или смене метода фиксации и остеосинтеза.
3. При выборе фиксатора для проведения остеосинтеза перелома предпочтение следует отдавать конструкциям с угловой стабильностью с целью профилактики их асептического расшатывания и миграции.
4. Применение разработанного алгоритма позволяет получить преимущественно хорошие и удовлетворительные результаты лечения при внесуставных переломах, но не позволяет избежать осложнений, связанных с особенностями влияния ВИЧ-инфекции состояние хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, а также физико-химические свойства синовиальной жидкости. Усовершенствование разработанного алгоритма для его применения при внутрисуставных переломах возможно после исследования взаимосвязи изменений в структурах сустава с объективными факторами, характеризующими течение ВИЧ-инфекции и определения возможности предотвращения патогенетических механизмов воздействия этих факторов на структуры сустава.

## Литература (references)

1. Анкин Л.Н., Анкин Н.Л. Практическая травматология. Европейские стандарты диагностики и лечения. – М.: «Книга-Плюс», 2002. – 463 с. [Ankin L.N., Ankin N.L. *Prakticheskaya travmatologiya. Evropejskie standarty diagnostiki i lecheniya*. Practical traumatology. European standards for diagnosis and treatment. – Moscow: «Kniga-Plyus», 2002. – 463 p. (in Russian)]
2. Беленький И.Г., Кутянов Д.И., Спесивцев А.Ю. Структура переломов длинных костей конечностей у пострадавших, поступающих для хирургического лечения в городской многопрофильный стационар // Вестник Санкт-Петербургского Университета. – 2013. – №1 – С. 134-135. [Belen'kij I.G., Kutyanov D.I., Spesivcev A.YU. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta*. Bulletin Of Saint Petersburg University. – 2013. – N1 – P. 134-135. (in Russian)]
3. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2017 г: Справка. – М.: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2018. – 5 с. [VICH-infekciya v Rossijskoj Federacii v 2017 g: *Spravka*. HIV infection in the Russian Federation in 2017: reference. – 2018. – 5 p. (in Russian)]
4. Корж Н.А., Дедух Н.В. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации (сообщение 1) // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – №1. – С. 77-84 [Korzh N.A., Deduh N.V. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie*. Orthopedics, traumatology and prosthetics. – 2006. – N1. – P. 77-84 (in Russian)]
5. Любошиц И.А., Маттис Э.Р. Анатомо-функциональная оценка исходов лечения больных с переломами длинных трубчатых костей и их последствий // Ортопедия, травматология и протезирование. 1980. – № 3. – С. 47-52. [Lyuboshic I.A., Mattis E.R. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie*. Orthopedics, traumatology and prosthetics. – 1980. – N3. – P. 47-52. (in Russian)]
6. Национальный доклад Российской Федерации о ходе выполнения Декларации о приверженности делу борьбы с ВИЧ/СПИДом, принятой в ходе 26-й специальной сессии Генеральной Ассамблеи ООН, июнь 2001 г. – Москва. – 2010. – 80с. [Nacional'nyj doklad Rossijskoj Federacii o hode vypolneniya Deklaracii o priverzhennosti delu bor'by s VICH/SPIDom, prinyatoj v hode 26-j special'noj sessii General'noj Assamblei OON, iyun' 2001 g. National report of the Russian Federation on the implementation of the Declaration of commitment on HIV/AIDS, adopted during the 26th special session of the UN General Assembly, June 2001. – Moscow. – 2010. – 80 p. (in Russian)]
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад.– М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 254 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2018 godu: Gosudarstvennyj doklad.– М.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka, 2019. – 254 p. (in Russian)]
8. Челноков А. Н. Способ закрытого интрамедуллярного остеосинтеза при переломах проксимального отдела плечевой кости с варусной деформацией / А. Н. Челноков, Е. А. Лавукова // Травматология и ортопедия России. – 2015. – №4. – С. 52-59. [Chelnokov A. N. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. Traumatology and orthopedics in Russia. – 2015. – N4. – P. 52-59. (in Russian)].
9. Ямковой А. Д., Гаврюшенко Н. С., Зоря В. И. Стабилизационные возможности гвоздя с пластической деформацией Fixion при фиксации моделированных диафизарных переломов костей (экспериментальное исследование) // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2016. – №1. – С. 82-85. [Yamkovoij, A. D. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. Bulletin of traumatology and orthopedics. N. N. Priorova. – 2016. – N1. – P. 82-85. (in Russian)].
10. Abalo A., Patassi A., James Y.E. et al. Risk factors for surgical wound infection in HIV-positive patients undergoing surgery for orthopaedic trauma // Journal of orthopaedic surgery. – 2010. – V.18. – P. 224-227.
11. Adizie T., Moots R.J., Hodkinson B. et al. Inflammatory arthritis in HIV positive patients: A practical guide // BMC Infectious Diseases. – 2016. – N1. – P. 100-116.
12. Arastéh, K.N, Cordes C., Ewers M. et al. HIV-related nontuberculous mycobacterial infection: incidence, survival analysis and associated risk factors // European Journal of Medical Research. – 2000. – V.5. – P. 424-430.
13. Cao D., van Vollenhoven R., Klareskog L. et al. CD25brightCD4+ regulatory T cells are enriched in inflamed joints of patients with chronic rheumatic disease // Arthritis Research & Therapy. – 2004. – V.6(4). P. 335-346.
14. Duan Y., Xi Y., Cun X. et al. Treatment of avascular necrosis of femoral head in patients with human immunodeficiency virus infection by cementless total hip arthroplasty // Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. – 2018. – N32(12). – P. 1507-1511.
15. Goh S.S.L., Lai P.S.M., Tan A. T. B., et al. Reduced bone mineral density in human immunodeficiency virus-infected individuals: a meta-analysis of its prevalence and risk factors // Osteoporosis International. – 2018. – V.29(3). – P. 595-613.



16. Guild G. N., Moore T. J., Barnes W. et al. CD4 count is associated with postoperative infection in patients with orthopaedic trauma who are HIV positive // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2012. – V.470 – P. 1507-1512.
17. Henriksen N. A., Meyhoff C. S., Wetterslev J. et al. PROXI Trial Group. Clinical relevance of surgical site infection as defined by the criteria of the Centers for Disease Control and Prevention // *Journal of Hospital Infection*. – 2010. – V.75. – P. 173-177.
18. Hileman C. O., Eckard A. R., McComseyet G. A. et al. Bone loss in HIV: a contemporary review // *Current Opinion Endocrinology, Diabetes, Obesity*. – 2015. – V.22(6). – P. 446-451.
19. Kinne R. W., Stuhlmüller B., Burmester G. R. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Macrophages // *Arthritis Research & Therapy*. – 2007. – V.9(224). – P. 79-95.
20. Mangram A. J., Horan T. C., Pearson M. L. et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee // *Infection Control & Hospital Epidemiology*. – 1999. – V.20 – P. 250-278.
21. Namba R.S, Inacio M.C, Paxton E.W. Risk factors associated with deep surgical site infections after primary total knee arthroplasty: an analysis of 56, 216 knees // *The Journal of Bone and Joint Surgery*. – 2013. – V.95. – P. 775-782.
22. Negrodo E., Warriner A. H. Pharmacologic approaches to the prevention and management of low bone mineral density in HIV-infected patients // *Current Opinion HIV AIDS*. – 2016. – V. 11(3). – P. 351-357.
23. O'Brien E.D., Denton J.R. Open tibial fracture infections in asymptomatic HIV antibody-positive patients // *Orthopaedic review*. – 1994. – V.3. – P. 662-664.
24. Palella F. J., Delaney K. M., Moorman A. C. et al Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators // *New England Journal of Medicine*. – 1998. – V.338. – P. 853-860.
25. Santos W. R., Paeset P. P. Impact of strength training on bone mineral density in patients infected with HIV exhibiting lipodystrophy // *The Journal of Strength & Conditioning Research*. – 2015. – V.29(12). – P. 3466–3471.
26. UNAIDS Report on the global AIDS epidemic. – Switzerland: UNAIDS, 2019. – 476 p.
27. UNAIDS. On the fast track to end AIDS. – 2016. – Switzerland. – 124 p.
28. Xin Li, Qiang Z, Changsong Zhao et al. Wound Complications in HIV-Positive Male Patients with Fractures after Operation // *Austin journal of HIV/AIDS Research*. – 2014. – V.31 – P. 87-103.
29. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults / Center of disease control and prevention, *Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 1992. – V.41. – P. 1-19.

### **Информация об авторах**

*Ярыгин Николай Владимирович* – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. E-mail: dom1971@yandex.ru

*Хорошков Сергей Николаевич* – доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства Минздрава России. E-mail: khoroshkov@yandex.ru

*Доронин Никита Геннадьевич* – врач травматологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: dor.nikita@gmail.com

*Ванин Александр Александрович* – врач травматологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: vanin-aa@mail.ru

*Боравков Роман Игоревич* – аспирант кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. E-mail: romanboravkov@me.com

## ОБЗОРЫ

УДК 616-005.757.9-005.6

14.03.02 Патологическая анатомия

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.20

**ЖИРОВАЯ ЭМБОЛИЯ, КАК ОДИН ИЗ ВОЗМОЖНЫХ ФАКТОРОВ ТРОМБОЗА СОСУДОВ В ЛЁГКИХ**

© Дмитриев И.В.

*Смоленский областной институт патологии, Россия, 214018, Смоленск, пр-т Гагарина, 27**Резюме*

**Цель.** Анализ современных данных о взаимоотношениях лёгочной формы жировой эмболии и тромбоза сосудов лёгких.

**Методика.** Основой данного исследования стал сбор, систематизация и анализ данных современной зарубежной и отечественной литературы по жировой эмболии, и её связи с тромбозом сосудов лёгких.

**Результаты.** Проведенное исследование позволило детализировать процессы, происходящие в сосудах лёгких при наличии жировой эмболии, тромбоэмболии ветвей лёгочной артерии и тромбоза сосудов лёгких, как при травмах, так и при других патологических процессах. Рассмотрены морфологические изменения у больных с вышеуказанной патологией. Выдвинуто предположение о возможности формирования тромбов в сосудах лёгких после легочной формы жировой эмболии на матрице жировых глобул. При некропсиях эти тромбы в большинстве случаев расцениваются как тромбоэмболия лёгких из неясного источника, т.к. сами жировые эмболы к этому времени обнаружить уже не удается.

**Заключение.** Наличие жировой эмболии создает условия и дает матрицу для образования тромбов в кровеносном русле. При этом и тромбоз, и тромбоэмболия при жировой эмболии могут возникнуть как сразу после реализации воздействия этиологического фактора (травма, заболевание), так и через дни и недели (второй удар). А в ткани лёгких в зависимости от места, объема и возможностей дополнительного кровоснабжения формирование тромбов на фоне жировой эмболии может приводить к прогрессирующим дистрофическим, некротическим и воспалительным изменениям. Процессы тромбообразования характерные для посттравматической жировой эмболии, могут иметь место и при других заболеваниях.

*Ключевые слова:* жировая эмболия, тромбоз сосудов лёгких, тромбоэмболия

**FAT EMBOLISM AS ONE OF THE POSSIBLE FACTORS OF VASCULAR THROMBOSIS IN THE LUNGS**

Dmitriev I.V.

*Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarina Av., 214018, Smolensk, Russia**Abstract*

**Objective.** Current data analysis regarding relationships between pulmonary fat embolism and pulmonary vascular thrombosis.

**Methods.** The collection, systematization and analysis of data from modern foreign and domestic literature related to fat embolism and its relationships with pulmonary vascular thrombosis are the basis for this research.

**Results.** This research gave an opportunity to detail the processes occurring in the vessels of the lungs in the presence of fat embolism, thromboembolism of the branches of the pulmonary artery and thrombosis of the pulmonary vessels, both during injuries and other pathological processes. Morphological changes that occurred in patients with the above pathology were reviewed. It was suggested that blood clots can

form in the lung vessels after a pulmonary form of fat embolism on a matrix of fat globules. In most cases these blood clots are considered as pulmonary thromboembolism from an obscure source at necropsy, because fat emboli cannot be detected by this time.

**Conclusions.** The presence of fat embolism creates the conditions and provides a matrix for the formation of blood clots in the bloodstream. In this case, thrombosis and thromboembolism with fat embolism can occur both immediately after the implementation of the influence of the etiological factor (trauma, disease), and in days and weeks (second strike). And the formation of blood clots against the background of fat embolism can lead to progressive dystrophic, necrotic and inflammatory changes in the lung tissue, depending on the location, volume and possibilities of additional blood supply. The processes of thrombosis which are specific for post-traumatic fat embolism can occur in other diseases.

*Keywords:* fat embolism, pulmonary vascular thrombosis, thromboembolism

## Введение

Жировая эмболия (ЖЭ) часто является одним из осложнений различных травм. Её находят при тяжелых повреждениях опорно-двигательного аппарата по данным разных авторов от 0,5 до 30% пострадавших [20]. Случаи тромбоэмболии легочной артерии в сочетании с ЖЭ особенно при травмах трубчатых костей описаны в литературе [26]. Конечно, можно рассматривать как источник только тромбоэмболов сосуды венозного типа, расположенные вокруг зоны перелома бедренной кости или иные их локализации. Однако нередко этому противоречит отсутствие в венах тромбов при вскрытии. Что касается самой ЖЭ, то до настоящего времени остается неизвестной как точная заболеваемость ЖЭ, так и летальность при ней. В 13 исследованиях разных авторов заболеваемость ЖЭ варьировала от 0,26% до 41%, а летальность от неё – от 0,25% до 60,4% [24]. Скорее всего это связано с неясностью как причин образования жировых глобул, так и динамикой патологических изменений в разных системах организма, в т.ч. в свертывающей и противосвертывающей.

Цель публикации – анализ современных данных о взаимоотношениях лёгочной формы жировой эмболии и тромбоза сосудов лёгких.

## Взаимоотношения жировой эмболии, тромбоза и тромбоэмболии

Пато- и морфогенез образования жировых глобул (ЖГ) в кровеносном русле до сих пор остается во многом непонятным. Это подтверждается наличием большого количества теорий возникновения ЖЭ. Ведь ЖЭ встречается не только при травмах, но еще при более чем при 50 патологических состояниях [4]. Некоторые из теорий происхождения ЖЭ отдают ведущую роль нарушениям в системе гемостаза. Так сторонники коагуляционной теории [21] предполагают, что при травме в венозные сосуды попадают фрагменты тканей с тромбопластином, что влечет за собой гиперкоагуляцию с участием эндотелия, системы комплемента и ряда других составных элементов крови. Сторонники другой теории (дислипидемической коагулопатии) [8] считают, что нарушения после травмы в свертывающей и противосвертывающих системах крови и изменения липидного обмена тесно взаимосвязаны друг с другом и являются отдельными фрагментами единого патологического процесса, т.е. посттравматической дислипидемической коагулопатии. Вероятно, при этом возможно развитие тромбоза сосудов лёгких, связанного с ЖЭ, т.к. жировые глобулы являются в том числе и чисто механическим препятствием кровотоку. Этот процесс в лёгких в большинстве случаев расценивается как тромбоэмболия из неясного источника, а самих жировых эмболов в подавляющем большинстве случаев к моменту вскрытия обнаружить уже не удастся. При этом, если тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является непосредственной причиной смерти, то клинически она не распознается в 90% случаев [12]. Еще хуже дело обстоит с нефатальными тромбоэмболиями легочного русла, т.к. их клинические проявления крайне скудные. Хотя в и описаны их последствия в виде массивных кровоизлияний в просвет альвеол при ЖЭ [27].

Но даже посмертная морфологическая диагностика отдельных форм ЖЭ и ТЭЛА не всегда является простым делом [5]. И уже совсем казуистикой становится диагностика такого состояния, как тромбоз сосудов лёгких [10], когда сверток крови образуется первично в сосудах лёгкого (в литературе очень мало объективных данных по этой патологии). Тромбоз сосудов лёгких, вероятно, встречается намного чаще, чем диагностируется. Поэтому если диагноз нарушения кровоснабжения ткани лёгких и ставится, то это не тромбоз, а по привычке ТЭЛА. Место откуда оторвалась часть или весь тромб обнаруживают по данным клинических и патологоанатомических

исследований не более чем в 70% случаев [3], то есть не менее чем в 30% случаев источник появления свертка крови в системе сосудов лёгкого не ясен. В связи с этим необходимость как можно ранней диагностики и ТЭЛА, и ЖЭ, и тромбоза сосудов легких приобретает особое значение.

Жировые глобулы (ЖГ) обнаруживают у 90% пациентов, умерших от травм [28], но какую роль они играют в генезе тромбоза сосудов легких если вообще играют? Одна из проблем в том, что нельзя рассматривать ЖГ просто как шарики из гомогенного жира без учета их взаимодействия со средой, в которой они находятся, т.е. это и клетки крови, и плазма крови и эндотелиоциты. Доказано, что в начальных стадиях образования ЖГ принимают активное участие тромбоциты, а позднее эритроциты, лейкоциты и при этом интенсивность ЖЭ коррелирует с количеством свертков фибрина в кровеносном русле [18]. ЖЭ также нередко наблюдается при тяжёлых травмах, когда при травматическом шоке значительно увеличивается количество морфологически изменённых клеток эритрона в виде микроцитов, сфероцитов, шиповидных, серповидных эритроцитов. И количество этих форм коррелирует с тяжестью травматического шока [9]. Мембрана эритроцитов легко изменяется под воздействием различных факторов. Снижается стабильность липидного биослоя мембраны эритроцитов, в ней нарушаются взаимодействия между белками и липидами, изменяется цитоскелет эритроцитов, транспортные системы мембраны и её рецепторы, усиливается перикисное окисление липидов [14]. Все это создает условия для активного взаимодействия ЖГ с измененными клеточными и плазменными структурами. При многих заболеваниях и травмах происходит изменение белкового состава плазмы крови. В коллоидной химии плазма крови рассматривается как система коллоидов, основу дисперсионной фазы которой составляют белки, которые являются главными её стабилизаторами. Это происходит, т.к. белки обращают свои группы (-COOH, -SH, -NH<sub>2</sub>) в сторону электролитов и воды, а другие (-CH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub> и др.), т.е. лиофобные группы в сторону жирных кислот, стероидов, липидов, т.е. нерастворимых в воде молекул. Нарушение этих процессов наряду с рядом других факторов приводит к изменениям в функционировании системы свертывания крови в сторону превалирования процесса свертывания, и как следствие образование тромбов в сосудах.

### **Возможные варианты последствий жировой эмболии**

Рассматривая различные варианты последствий ЖЭ не надо забывать, что между системой бронхиальных и легочной артерий кровообращение происходит кроме сети капилляров и по анастомозам разного типа: артерио-венозными, т.е. между ветвями легочной артерии и бронхиальными венами; вено-венозными; артерио-артериальными; капилляро-капиллярными в респираторных бронхиолах. Надо так же учитывать, что примерно 20% крови, протекающей через сосуды легких, не участвует в газообмене, т.к. 10 % этой крови течет по анастомозам, а 10% проходит через капилляры плевры, диаметр которых превышает в десять раз диаметр обычного капилляра.

Рассматривая развитие событий непосредственно в сосудистом русле лёгких, при уже состоявшейся ЖЭ, мы можем предположить следующие варианты. *Первый вариант.* Самостоятельное растворение ЖГ ферментными системами организма без внешнего воздействия. *Второй вариант.* ЖГ проходит по сосудистой системе лёгких и попадает в другие органы (мозг, почки), либо первоначально ЖГ образуется в них (в зависимости от того сторонником какой теории генеза ЖЭ мы являемся). Доказано, что вязкость крови существенно выше вязкости ЖГ [23]. В связи с этим ЖГ по сравнению с пузырьками воздуха одинакового диаметра могут быть продвинуты по сосудам при в три раза меньшем давлении крови. ЖГ проникают глубже в сосуды еще и в связи с тем, что есть обратная квадратичная зависимость между диаметром ЖГ и сцеплением её со стенкой сосуда, т.е. чем больше диаметр ЖГ, тем скорее и глубже она проникнет [6] соответственно изменив свою форму по профилю сосуда. *Третий вариант.* ЖГ полностью перекрывает просвет сосуда, но сосуд небольшого диаметра и коллатеральное кровообращение компенсирует недостаток крови. *Четвертый вариант.* ЖГ длительно блокирует поступление крови к участку лёгкого и если сосуд крупный, а коллатерального кровоснабжения недостаточно, то развивается геморрагический инфаркт участка лёгкого. Это подтверждается и литературными данными. В частности, у пациентки, скончавшейся через 20 дней после нескольких остеотомий и аутологичной костной пластики нижней челюсти на вскрытии были обнаружены ЖГ и тромбы в легочной артерии, а также геморрагический инфаркт легкого [30]. *Пятый вариант:* начинает формироваться тромб на основе ЖГ, который может расти в дистальном или в проксимальном направлении, или сразу в двух направлениях с увеличением участка ишемии. *Шестой вариант:* отрыв части тромба или всего тромба и возникновение тромбоземболии уже в другом месте. В дальнейшем исходы данных процессов будут различны. *Седьмой вариант:* рецидив ЖЭ с повторным образованием ЖГ в этой же сосудистой области или других участках сосудистого русла и последствиями вплоть до летального исхода (вторая волна ЖЭ у пациентов с поздней

формой ЖЭ [6]. *Восьмой вариант*: под воздействием терапии ЖГ либо растворяются, либо уменьшаются в размерах и их становится меньше. Например, трансфузия модифицированного желатина или декстрана 40 снижали более чем на 70% количество глобул и их общую площадь [11] и соответственно изменялась клиническая симптоматика из-за уменьшения площади пораженных сосудов. *Девятый вариант*: возможность перехода внутрисосудистого жира во внесосудистый. Она хотя и доказана только в эксперименте [29], но нередко её последствия можно видеть в гистологических препаратах секционного материала. Другое дело, что часто сложно оценить данные изменения. Ведь надо исключить не только возможность артефакта, но и учитывать отсутствие информации о морфологии этого участка легкого до момента ЖЭ.

На начальной стадии формирования ЖГ участвуют тромбоциты и эритроциты [17]. При ЖЭ есть тромбоцитопения с активацией адгезивной способности тромбоцитов и внутрисосудистой коагуляции. Снижение количества тромбоцитов зависит от окутывания ими жировых эмболов [1, 2]. Тромбоциты принимают участие уже в начале процесса образования ЖГ, адгезируясь на них и рядом с ними обнаруживают и агрегаты фибриногена. На основании этих данных был предложен иммуногистохимический метод посмертного подтверждения ЖЭ с помощью антител к фибриногену и тромбоцитам. Последние выявляются по экспрессии маркера CD61, который присутствует на всех этапах становления тромбоцитов от стволовых до зрелых клеток [25]. Это исследование значительно повышает количественные и качественные возможности диагностики имевшегося прижизненно синдрома жировой эмболии, обнаруживая тромбоциты и агрегаты фибрина по краю ЖГ. ЖГ без специальных методов забора и окраски на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, выглядят как пустые пространства в кровеносных сосудах. Агрегация тромбоцитов на ЖГ приводит к выделению содержащихся в них медиаторов (серотонина, гистамина, АДФ, АТФ, фибриногена, гликопротеинов и др.), что приводит к увеличению проницаемости сосудов, привлечению и адгезии нейтрофилов и других структурных элементов крови, усилению свертываемости крови и ряду других патологических процессов [19].

На основании вышеуказанных данных можно говорить о том, что на основе ЖГ при определенных условиях формируется сверток крови. И здесь не последнюю роль играет округлая форма ЖГ, пока это позволяет постепенно уменьшающийся просвет сосуда. Постепенно шар превращается в эллипс, а потом и в цилиндр с нелинейными дистальной и проксимальной поверхностями относительно тока крови. Причем свертки крови на этих поверхностях ЖГ уже имеются и постепенно увеличиваются в антеградном или ретроградном, или двух направлениях. Для обнаружения самого очага тромбообразования применяют экспресс-тесты с меченым радиоактивными изотопами фибриногеном, который после введения в кровь накапливается в очаге тромбообразования и определяется там при наружной радиометрии [13].

Методика морфологической диагностики ЖЭ постепенно совершенствуется [15]. Прижизненная диагностика тромбоза ветвей легочной артерии и микротромбоза в сосудах микроциркуляторного русла легких, а также указание этого процесса в качестве фактора танатогенеза являются редкостью в клинической практике. Патологоанатомические исследования показали, что тромбоз легочных сосудов наблюдается в 7,2% случаев от общего числа вскрытий. Причем в тех случаях, когда тромбоз легочной артерии сочетался с инфарктом миокарда, в 2/3 случаев инфаркт миокарда развивался при интактных коронарных артериях [10]. Возможно, учет потенциального риска формирования легочного тромбоза при перечисленных состояниях позволит повысить частоту его своевременной диагностики и назначения необходимого лечения.

Теоретически возможно несколько вариантов взаимоотношений между ЖГ и образованием тромбов: 1) появление в крови ЖГ является иницирующим фактором тромбообразования; 2) процесс тромбообразования является иницирующим фактором образования ЖГ; 3) формирование ЖГ и образование тромбов после действия различных этиологических факторов (травма, гипоксия, инфекция и др.) запускаются и идут одновременно, способствуя прогрессированию друг друга; 4) наличие ЖГ никаким образом не влияет на тромбообразование. Последний вариант можно сразу отбросить, т.к. имеется много работ, где доказано, что имеется выраженная прямая корреляция между фибринолитической активностью крови, содержанием в ней фибриногена и ЖГ (их количеством и размерами) [7]. В литературе описан случай, когда при операции протезирования сустава в полости сердца возник тромб, который извлекли. В составе тромба гистологически подтвердили наличие большого количества липидных округлых образований, окрашивающихся масляным красным О. При этом пациент остался жив и его выписали из стационара через 2 месяца [16]. Отмечается и положительная корреляция между тяжестью тромбоэмболических реакций и повышением липопротеидов высокой плотности у прооперированных после травм больных. Это в очередной раз свидетельствует о участии липидов в патологических реакциях, связанных с нарушениями свертываемости крови.

## Заключение

Наличие ЖЭ создает условия и дает матрицу для образования тромбов в кровеносном русле. При этом тромбоз и тромбоэмболия при ЖЭ могут возникнуть как сразу после реализации воздействия этиологического фактора (травма, заболевание), так и через дни и недели (второй удар) [22]. А в ткани лёгких в зависимости от места, объема и возможностей дополнительного кровоснабжения формирование тромбов на фоне ЖЭ может приводить к прогрессирующим дистрофическим, некротическим и воспалительным изменениям. Процессы тромбообразования характерные для посттравматической ЖЭ, могут иметь место и при других заболеваниях. Образование тромбоза ветвей легочной артерии является полиэтиологическим состоянием, которое на первоначальном этапе может иметь как неодинаковую патоморфологическую картину, так и целый ряд различных патогенетических механизмов своего формирования. И одним из них может быть ЖЭ. Однако для своевременной качественной диагностики этого процесса нужны дальнейшие исследования на значительном объеме материала. Появление же новых данных экспериментального и клинического характера с последующим их многосторонним обсуждением, позволит улучшить диагностику данного заболевания, и следовательно увеличить количество выживших больных.

## Литература (references)

1. Апанасенко Б.Г., Куницин А.И., Исаев Г.А. Нарушение реологических свойств крови и микроциркуляции при жировой эмболии // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1976. – №1. – С. 53-57. [Apanasenko B.G., Kunicin A.I., Isaev G.A. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie*. Orthopedics, traumatology and prosthetics. – 1976. – N1. – P. 53-57. (in Russian)]
2. Борисов М.Б. Синдром жировой эмболии при тяжелых сочетанных травмах // Вестник хирургии. – 2006. – Т.165, №5. – С. 68-71. [Borisov M.B. *Vestnik hirurgii*. Bulletin of surgery. – 2006. – V.165, N5. – P. 68-71. (in Russian)]
3. Гендлин Г.Е. Тромбоэмболия легочной артерии. Руководство по кардиологии в 3 т. / Под ред. Г.И. Сторожакова, А.А. Горбаченкова. – М.: ГЭОТАР. Медиа, 2008. – Т.2. – С. 241-274. [Gendlin G.E. *Tromboemboliya legochnoj arterii. Rukovodstvo po kardiologii v 3 t.* / Pod red. G.I. Storozhakova, A.A. Gorbachenkova. Tromboembolija legochnoj arterii. Manual of cardiology in 3 volumes / Ed. G. I. Storozhakov, A. A. Goryachenkova. – Moscow: GEOTAR. Media, 2008. – V.2. – P. 241-274. (in Russian)]
4. Дмитриев И.В., Доросевич А.Е. Жировая эмболия: этиология и клиническая диагностика // Вестник образования и развития науки РАЕН. – 2016. – №1. – С. 83-88. [Dmitriev I.V., Dorosevich A.E. *Vestnik obrazovaniya i razvitiya nauki RAEN*. Journal of education and development of science the Academy of natural Sciences. – 2016. – N1. – P. 83-88. (in Russian)]
5. Доросевич А.Е., Дмитриев И.В., Морфологическая диагностика жировой эмболии // Судебно-медицинская экспертиза. – 2016. – Т.59, №1. – С. 43-47. [Dorosevich A.E., Dmitriev I.V. *Sudebno-medicinskaya e`kspertiza*. Forensic medical examination. – 2016. – V.59, N1. – P. 43-47 (in Russian)]
6. Желтиков Д. И. Хирургическое лечение переломов при жировой эмболии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2014. – 27 с. [ZHeltikov D. I. *Hirurgicheskoe lechenie perelomov pri zhirovoj emboli (kand. dis.)*. Surgical treatment of fractures with fat embolism (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2014. – 27 p. (in Russian)]
7. Лавринович Т.С., Лиёпа М.Э. Возможность профилактики посттравматической жировой эмболии // Вестник хирургии. – 1976. – Т.116, №3. – С. 61-64. [Lavrinovich T.S., Liepa M.E. *Vestnik hirurgii*. Journal of surgery. – 1976. – V.116, N3. – P. 61-64. (in Russian)]
8. Лавринович Т.С., Лиёпа М.Э., Слущкий П.И. Липиды и свертывание крови после повреждений костей. – Рига: Зинатие, 1979. – 190 с. [Lavrinovich T.S., Liepa M.E., Sluczkiy P.I. *Lipidy` i sverty`vanie krovi posle povrezhdenij kostej*. Lipids and blood clotting after injuries to the bones. – Riga: Senate, 1979. – 190 p. (in Russian)]
9. Миронов Н.П., Аржакова Н.И., Рябцев К.Л. и др. Синдром жировой эмболии как осложнение травматической болезни // Вестник интенсивной терапии. – 1996. – №2. – С. 43-48. [Mironov N.P., Arzhakova N.I., Ryabcev K.L. i dr. *Vestnik intensivnoj terapii*. Bulletin of intensive care. – 1996. – N2. – P. 43-48. (in Russian)]
10. Нефедов В.П., Цибулькин Н.А., Абдрашитов К.М., Гарин А.А. Тромбоз легочных сосудов в клинике внутренних болезней (эпидемиологические, патогенетические и патоморфологические аспекты) // Практическая медицина. – 2011. – Т.49, №1. – С. 58-61. [Nefedov V.P., Cibul'kin N.A., Abdrashitov K.M., Garin A.A. *Prakticheskaya medicina*. Practical medicine. – V.49, N1. – P. 58-61. (in Russian)]
11. Певнев А.А., Белоус М.С., Чистяков С.И., Яковлев А.Ю. Синдром жировой эмболии, жировая глобулемия, инфузионная терапия // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т.8, №4. – С. 306-

308. [Pevnev A.A., Belous M.S., Chistyakov S.I., Yakovlev A.YU. *Sovremennye tekhnologii v medicine. Modern technologies in medicine.* – 2016. – V.8, N4. – P. 306-308. (in Russian)]
12. Прохорович Е.А., Грицанчук А.М. Тромбоземболия легочной артерии. Современные тенденции // Врач скорой помощи. – 2014. – №2. – С. 4-13. [Proxorovich E.A., Griczanchuk A.M. *Vrach skoroj pomoshhi. Ambulance surgeon.* – 2014. – N2. – P. 4-13. (in Russian)]
13. Стойко Ю.М., Лыткин М.И., Шайдаков Е.В. Венозная гипертензия в системе полых вен. – СПб.: Невский проспект, 2002. – 276 с. [Stojko YU.M., Lytkin M.I., SHajdakov E.V. *Venoznaya gipertenziya v sisteme polyh ven. Venous hypertension in the hollow vein system.* – Saint-Petersburg: Nevsky prospect, 2002. – 276 p. (in Russian)]
14. Трошкина Н.А. Циркин В.И., Дворянский С.А. Эритроцит: Строение и функции его мембраны // Вятский медицинский вестник. – 2007. – №2. – С. 32-40. [Troshkina N.A. Cirkin V.I., Dvoryanskij S.A. *Vyatskij medicinskij vestnik. Vyatka medical Bulletin.* – 2007. – N2. – P. 32-40. (in Russian)]
15. Филиппенкова Е.И., Крупин К.Н., Кислов М.А. Гистологическое выявление и оценка степени жировой эмболии малого круга кровообращения в современной судебно-медицинской практике // Судебная медицина. – 2016. – Т.2, №2. – С. 90-91. [Filippenkova E.I., Krupin K.N., Kislov M.A. *Sudebnaya medicina. Forensic medicine.* – 2016. – V.2, N2. – P. 90-91. (in Russian)]
16. Arai F., Kita T., Nakai T. et al. Histopathologic features of fat embolism in fulminant fat embolism syndrome // *Anesthesiology.* – 2007. – V.107, N3. – P. 509-511.
17. Bergentz S.-E. Studies on the Genesis of Posttraumatic Fat Embolism // *Acta Chirurgica Scandinavica.* – 1961. – V.282, Suppl. – P. 34.
18. Bergentz S.-E. Fat embolism // *Progress in Surgery.* – 1968. – N6. – P. 85-120.
19. Ellingsen Husebye E., Lyberg T., Roise O. Bone marrow fat in the circulation: clinical entities and pathophysiological mechanisms // *Injury.* – 2006. – V.37, N1. – P. 8-18.
20. Gupta B., D'souza N., Sawhney C. et al. Analyzing fat embolism syndrome in trauma patients at AIIMS Apex Trauma Center, New Delhi, India // *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock.* 2011. – V.4, N3. – P. 337-341.
21. Hammerschmidt D., Weaver L., Hundsen L. et al. Association of complement activation and elevated plasma C5a with ARDS // *Lancet.* – 1980. – N1. – P. 947-949.
22. Lasanianos N.G., Kanakaris K., Dimitriou R. et al. Second hit phenomenon: existing evidence of clinical implications // *Injury.* – 2011. – V.42, N7. – P. 617-629.
23. Lenggenhager K. Wirkungsweise der Luftund Fettembolie // *Schweizerische medizinische Wochenschrift.* – 1934. – V.64, N7. – P. 146.
24. Mellor A. Soni N. Fat embolism // *Anaesthesia.* – 2001. – V.56, N2. – P. 145-154.
25. Neri M., Riezzo I., Dambrosio M. et al. CD61 and fibrinogen immunohistochemical study to improve the post-mortem diagnosis in a fat embolism syndrome clinically demonstrated by transesophageal echocardiography // *Forensic Science International.* – 2010. – V.10, N3. – P. 13-17.
26. Randelli F., Capitani P., Pace F. et al. Bilateral femoral shaft fractures complicated by fat and pulmonary embolism: a case report // *Injury.* – 2015. – V.46, N7. – P. 28-30.
27. Sananta Kumar Dash, Avdesh Bansal, Bhushan Sudhakar Wankhade, Rakesh Sharma. Alveolar hemorrhage in a case of fat embolism syndrome: A case report with short systemic review // *Lung India.* – 2013. – V.30, N2. – P. 151-154.
28. Shamsuddin Akhtar. Fat embolism // *Anesthesiology Clinics.* – 2009. – N27. – P. 533-550.
29. So-Min Hwang, Jong-Seo Lee, Hong-II Kim, Yong-Hui Jung, Hyung-Do Kim. Transposition of Intravascular Lipid in Experimentally Induced Fat Embolism: A Preliminary Study // *Archives of Plastic Surgery.* – 2014. – V.41, N4. – P. 325-329.
30. Zou D.H., Shao Y., Zhang J.H. et al. Pulmonary hemorrhagic infarction due to fat embolism and thromboembolism after maxillofacial plastic surgery: a rare case report // *Fa Yi Xue Za Zhi.* – 2012. – V.28, N5. – P. 375-378.

### Информация об авторах

Дмитриев Игорь Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией Смоленского областного института патологии. E-mail: igdm63@yandex.ru

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ****ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 615.454.12

14.04.01 Технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.22

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА ОСНОВЫ МАЗЕЙ РЕПАРАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ**

© Молохова Е.И., Тарасевич В.Н.

*Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2**Резюме***Цель.** Разработка технологии и оценка качества основы для мазей репаративного действия.**Методика.** Получение композиций мазевых основ проводили по общепринятым методикам в зависимости от природы используемых вспомогательных веществ, разрешенных для медицинского применения. Оценка качества основ мазей проведена по следующим показателям: коллоидная и термостабильность, определение водородного показателя, осмотическая активность и реологические параметры.**Результаты.** Сравнительным анализом пяти модельных основ предложен состав эмульсионного типа, включающий вазелин, вазелиновое масло, моноглицериды дистиллированные, аэросил и вода очищенная. Для предлагаемого состава экспериментально установлены коллоидная и термостабильность, pH близкая к коже, низкая осмотическая активность и реологические показатели, входящие в оптимум для дерматологических мазей. На модели линейной раны у крыс установлена высокая репаративная активность как мазевой основы, так и мази серпестена 0,02%, полученной на предлагаемом составе.**Заключение.** Разработан состав основы для мази репаративного действия с pH основы близкой к коже человека, обладающей необходимыми реологическими и осмотическими характеристиками и показателями стабильности. По динамике заживления, выраженности воспаления предложенная основа и мазь с ее использованием не уступают крему «Актовегин» и мази «Бепантен».*Ключевые слова:* основа мази, репаративное действие**EXPERIMENTAL CONFIRMATION OF COMPOSITION OF REPARATIVE OINTMENTS BASE**

Molokhova E.I., Tarasevich V.N.

*Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Polevaja St., 614990, Perm, Russia**Abstract***Objective.** Development of technology and quality assessment of base for reparative ointments.**Methods.** Preparation of the ointment base compositions was performed by standard techniques depending on the nature of used auxiliary substances allowed for medical use. The quality assessment of the ointment bases was performed by the following indicators: colloidal and thermal stability, determination of hydrogen index, osmotic activity and rheological indicators.**Results.** As a result of the comparative analysis of 5 model bases, an emulsion-type formulation including vaseline, vaseline oil, distilled monoglycerides, aerosil and purified water was proposed. For the proposed composition colloidal and thermal stability, pH close to skin, low osmotic activity and rheological indices included in the optimum for dermatological ointments were experimentally established. High reparative activity of both ointment base and serpestene ointment of 0.02% obtained on it was established on the Model of linear wounded rats.



**Conclusion.** Composition of base for repair ointment with pH of base close to human skin and possessing necessary rheological and osmotic characteristics and stability indices was developed. According to the dynamics of healing, inflammation, the proposed base and ointment on it would not disgrace the cream "Aktovegin" and ointment "Bepanten"

*Keywords:* ointments base, reparative action

## Введение

Отечественная медицина располагает большим количеством лекарственных средств репаративного действия для местного лечения ран, однако, преобладающая часть этих препаратов разработаны в середине прошлого столетия и уступают по эффективности и безопасности современным. Один из самых известных препаратов – линимент бальзамический (по Вишневскому) разработан А.В. Вишневским в 1927 г. Сочетание новокаина и данного линимента использовали для лечения воспалительных процессов при трофических язвах, абсцессах, карбункулах и других заболеваниях [2]. Со временем выяснилось, что препарат может вызвать нежелательные реакции, такие как крапивница, зуд, покраснение кожи, раздражение и даже ангионевротический отек. Еще одно из популярных лекарственных средств – мазь «Левомеколь». Этот препарат создан во второй половине XX в. и считается довольно эффективным средством при заживлении ран, лечении гнойно-воспалительных процессов кожи [6]. Входящий в состав мази «Левомеколь» хлорамфеникол часто вызывает аллергические реакции.

В настоящее время на прилавках аптек все реже появляются новые российские препараты для репарации, в основном, это аналоги зарубежных средств, поэтому для нас представлял интерес провести комплекс исследований, направленный на создание технологии отечественной репаративной мази с учетом современных достижений фармацевтической технологии. Важнейшим этапом этой фармацевтической разработки является обоснование состава мазевой основы. Анализ литературных источников определил круг задач, решаемых при создании состава основы для мазей репаративного действия [3, 7]. Особенностью основ, используемых для репарации кожи, является необходимость подбора состава с учетом фазы процесса. Если это фаза ранозаживления, то мазь должна обладать высокой осмотической активностью и кислой реакцией среды. Если же это фаза регенерации, то осмотическая активность должна быть низкой, а pH приближена к реакции среды кожи. Актуально в данном случае также изучение структурно-механических свойств основ и контроль их устойчивости при производстве и хранении.

Цель проведенного исследования - разработка технологии и оценка качества основы для мазей репаративного действия.

## Методика

Получение композиций мазевых основ проводили по общепринятым методикам в зависимости от природы используемых вспомогательных веществ (гидрофобные, эмульсионные и гидрофильные основы). Для создания экспериментальных композиций мазевых основ использовали вспомогательные вещества, разрешенные для медицинского применения: аэросил, вазелин, вазелиновое масло, ланолин, воск пчелиный, моноглицериды дистиллированные (МГД), карбопол 940, полиэтиленгликоли 400 и 4000, натрия гидроксид, вода очищенная.

Оценка качества основ мазей репаративного действия проведена по следующим показателям: коллоидная и термостабильность, определение водородного показателя, осмотическая активность и реологические показатели.

Коллоидную и термостабильность исследовали по методикам ГОСТ 29188.3-91. Определение водородного показателя проводили согласно рекомендациям ОФС 1.4.1.0008.15 «Мази»: 10,0 г основы помещали в химический стакан, добавляли 90 мл воды очищенной, нагревали при перемешивании до температуры  $80 \pm 2^\circ\text{C}$  до полного разрушения эмульсии (выделения масляного слоя), охлаждали  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ , отделяли водный слой и измеряли в нем величину pH.

Определение осмотической активности проводили методом диффузии через полупроницаемую мембрану (равновесного диализа по Л. Кривчинскому) [7]: точную навеску основы 0,5 г с помощью шпателя и трафарета наносили ровным слоем на целлофановую пленку, которую затем укрепляли на конце диализной трубки. Трубку с образцом вносили в стеклянный сосуд с диализной средой (водой очищенной) в количестве 25 мл и погружали на глубину не более 2 мм. Через каждые 30 минут вынимали диализную трубку и взвешивали с точностью до 0,01. Увеличение массы трубки свидетельствовало о количестве поглощенной мазью жидкости по

сравнению с первоначальной массой. В качестве контроля использовали гипертонический (10%) раствор натрия хлорида. Диализ вели до установления постоянной, неизменяющейся массы. Расчет абсорбционной емкости проводили по формуле:

$$X = \frac{m \cdot 100}{a}$$

, где а – навеска мази (г), m – масса адсорбированной жидкости (г)

Для изучения структурно-механических свойств основ использовали реологические методы исследования с применением ротационного вискозиметра «Reotest 2» типа RV (Германия). Анализируемый объект в количестве около 0,1 г помещали на плиту. Для каждого образца проводили три измерения с интервалом в 30 мин. при температуре 32°C (температура поверхности кожи). Скорость вращения конуса изменяли последовательно от 0,333 до 145,8 об/с (по 12 скоростям вращения) и после достижения максимального для данного прибора касательного напряжения сдвига последовательно уменьшали скорость вращения. Обработку экспериментальных данных проводили по разработанной программе «Reotest» на персональном компьютере.

Биологические эксперименты проводили согласно методическим указаниям для дерматотропных мазей (Миронов, А. В., 2012). В качестве референтных препаратов использованы мазь «Бепантен» (GP Grenzach Produktions GmbH, Германия) и крем «Актовегин» (Nycomed Austria GmbH, Австрия), которые относятся к стимуляторам репарации тканей.

Статистическую обработку всех данных осуществляли с применением пакета прикладных программ Excel 2010 с вычислением граничных значений доверительного интервала среднего результата ( $M \pm m$ ) и непарного t-критерия Стьюдента, при этом различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

На основании проведенных маркетинговых исследований мазей репаративного действия получены 5 модельных мазевых основ, наиболее часто встречающихся при производстве данных препаратов. Составы полученных композиций и результаты определения их коллоидной и термостабильности представлены в табл. 1

Таблица 1. Экспериментальные составы мазевых основ с оценкой коллоидной и термостабильности

Компоненты основы	Состав №1	Состав №2	Состав №3	Состав №4	Состав №5
Полиэтиленгликоль 400	30,0	-	-	-	-
Полиэтиленгликоль 4000	20,0	-	-	-	-
Вазелин	-	22,50	6,50	11,50	-
Вазелиновое масло	-	-	7,50	11,50	-
Ланолин безводный	-	15,75	-	-	-
Ланолин водный	-	-	12,50	-	-
Воск пчелиный	-	-	2,00	-	-
Моноглицерид дистиллированный	-	-	-	1,50	-
Аэросил	-	-	-	0,50	-
Карбопол-940	-	-	-	-	0,50
Натрия гидрооксид	-	-	-	-	0,02
Вода очищенная	-	11,75	21,50	25,00	до 50 мл
Коллоидная стабильность	+	+	+	+	+
Термостабильность	+	+	+	+	+

Экспериментально установлено, что все мазевые основы однородны по консистенции, являются термостойкими, не расслаиваются при хранении, хорошо намазываются на кожные покровы.

При анализе значений водородного показателя основ, представленных в табл. 2, учитывалось, что водородный показатель для ранозаживляющих мазей должен быть в пределах 5,5-7,0 [1]. Наиболее близкое значение к pH кожи (5,9) отмечено у состава №4. Составы №1 и №2 имеют слабокислую реакцию среды. Составы №3 и №5 – слабощелочную. Значения водородных показателей мазевых основ №3 и №5 не входят в рекомендуемый интервал значений, поэтому для данных композиций требуется введение вспомогательных веществ, регулирующих pH.

Таблица 2. Значение водородного показателя мазевых композиций и его метрологические характеристики (n=5)

№ состава	F	pH ( $X_{cp}$ )	$S^2$	S	$Sx_{cp}$	P, %	t (P, f)	$\Delta X$	$\epsilon_{cp}$ , %
1	4	6,30	0,024	0,16	0,09	95	3,18	0,29	4,90
2	4	6,50	0,003	0,05	0,03	95	3,18	0,10	1,55
3	4	7,75	0,016	0,13	0,07	95	3,18	0,23	3,26
4	4	5,90	0,018	0,13	0,08	95	3,18	0,25	4,21
5	4	7,65	0,015	0,12	0,05	95	3,18	0,16	2,10

Примечание. f – количество степеней свободы;  $X_{cp}$  – выборочное среднее;  $S^2$  – исправленная выборочная дисперсия; S – исправленное выборочное среднее квадратическое отклонение (стандартное отклонение);  $Sx_{cp}$  – исправленное среднее квадратическое отклонение средней выборочной (стандартное отклонение); P, % – доверительная вероятность; t (P, f) – коэффициент Стьюдента;  $\Delta X$  – полуширина доверительного интервала;  $\epsilon_{cp}$  – относительная погрешность

Результаты исследования осмотической активности модельных мазевых основ представлены на рис. 1. Из рисунка видно, что за 30 мин. для составов №1 и №5 отмечается рост осмотической активности до 300%, что в 1,5 раза больше, чем у раствора сравнения (10% раствор NaCl), что говорит о хороших экссулативных свойствах данных основ. Составы №2, №3 и №4 обладают более низкой осмотической активностью, показатель которой за 30 мин. достигает 35% с дальнейшим увеличением до 50%.

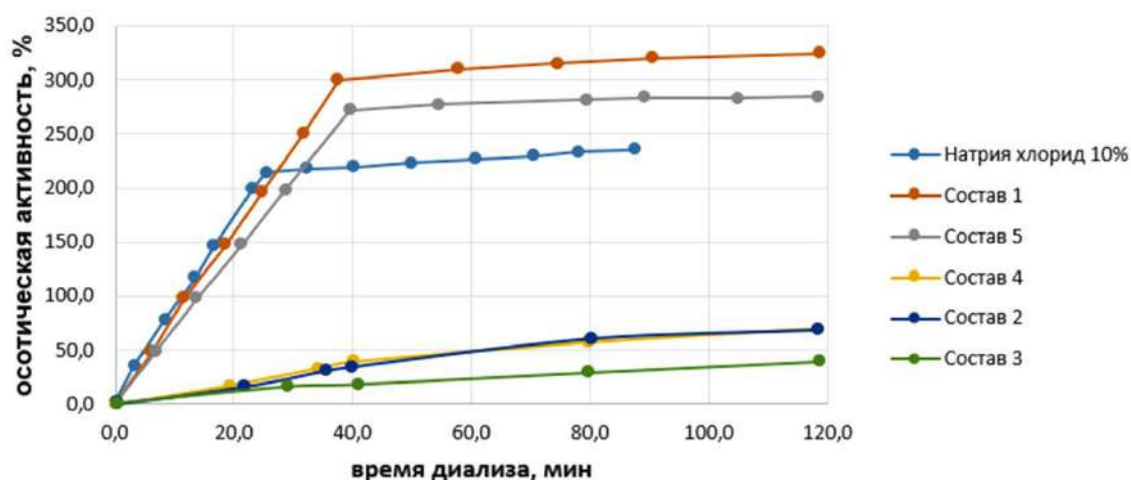


Рис. 1. Результаты определения осмотической активности основ

Следовательно, основы составов 1 и 5 целесообразно использовать для 1-й фазы репаративного процесса, а основы 2, 3 и 4 – для второй или третьей. В ходе реологических испытаний мазевых основ установлено, что у всех мазевых композиций наблюдается снижение вязкости во всей исследованной области скоростей сдвига, что дает основание относить их к неньютоновским жидкостям. Полученные реограммы сравнивали с оптимумами, которые характеризуется эффективной вязкостью 0,34-108 Па·с для мазей гидрофильной природы и 0,32-93,3 Па·с – для гидрофобной [4].

На рис. 2 видно, что самая широкая петля гистерезиса при температуре 32°C наблюдается у состава №4, что говорит о высоких тиксотропных свойствах основы. Модельные композиции №2, 3, и 5 также укладываются в пределы реологического оптимума.

В результате анализа исследуемых основ выявлено, что наиболее благоприятного влияния на процесс репарации следует ожидать от мазевой основы эмульсионного типа №4, включающей в своем составе вазелин, вазелиновое масло, МГД, аэросил, вода очищенная.

Эффективность полученной основы изучена при исследовании ранозаживляющего действия на модели линейной раны у крыс путем сравнительных испытаний основы предлагаемого состава, мази серпистена 0,02%, обладающей регенерирующим действием, крема «Актовегин» 5% и мази «Бепантен» 5%. Выбор состава мази серпистена определялся физико-химическими и фармакологическими свойствами субстанции, которую вводили в предлагаемую мазевую основу, предварительно растворив в спирте этиловом 40 % в соотношении 1:5, в количестве 0,02% [5].

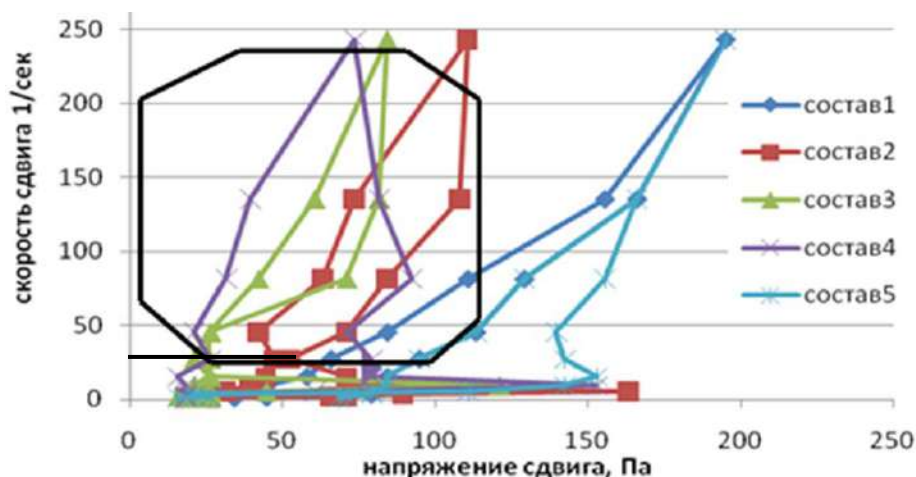


Рис.2. Реограммы течения мазевых композиций при 32°C

Полученные результаты показали высокую регенерирующую активность как мазевой основы, так и мази серпистена 0,02% на основе разработанного состава (табл. 3). Применение мази серпистена 0,02% и самой мазевой основы достоверно увеличивало прочность рубца относительно контроля на 229,3% и 130,9% на пятые сутки наблюдения и на 307,8% и 283,9% к концу наблюдения соответственно. Результаты по прочности рубца при использовании экспериментальных образцов на седьмые сутки после нанесения травмы оказалось достоверно выше, чем у крема «Актовегин» и мази «Бепантен».

Таблица 3. Влияние мази серпистена 0,02% и мазевой основы состава 4 на прочность рубца

Образцы препаратов	Сила разрыва рубца, Н	
	На 5 сут.	На 7 сут.
Контроль	1,23±0,20	1,93±0,22
Мазь серпистена	2,82±0,40*	5,94±0,41*,**,***
Основа мази 4	1,61±0,18	5,48±0,59*,***
Крем «Актовегин» 5%	3,23±0,17*	4,50±0,48*
Мазь «Бепантен» 5 %	2,29±0,16*	3,35±0,51*

Примечание: \* – различие достоверно по сравнению с контролем при  $p \leq 0,02$ ; \*\* – различие достоверно по сравнению с кремом «Актовегин» при  $p \leq 0,05$ ; \*\*\* – различие достоверно по сравнению с мазью «Бепантен» при  $p \leq 0,05$

В современных обзорах по фармацевтической разработке мягких лекарственных форм [3, 7] подчеркивается необходимость обоснования выбора концентраций и характеристик вспомогательных веществ мазевых основ с учетом влияния их на функциональные свойства лекарственных препаратов. Полученные в работе результаты, выполненные с использованием технологических тестов по определению критериев качества, необходимых для мазей репаративного действия (осмотическая активность, реологические характеристики, pH), позволили разработать состав основы, обладающей не только физической и химической стабильностью, но и обеспечивающей необходимые функциональные характеристики. Мазевая эмульсионная основа характеризуется технологическими свойствами более пригодными для получения мазей репаративного действия для второй стадии процесса ранозаживления, в сравнении с составами гидрофобного (адсорбционные) и гидрофильного характера, предложенными ранее [1, 5]. Высокая активность разработанной основы для мазей репаративного действия подтверждена и в биологических экспериментах.

## Выводы

1. Сравнительными физико-химическими и технологическими исследованиями установлено, что наиболее благоприятного влияния на процесс репарации следует ожидать от мазевой основы эмульсионного типа, включающей в своем составе вазелин, вазелиновое масло, МГД, аэросил и вода очищенная. Разработанный состав и технология позволили приблизить водородный показатель мази к рН кожи человека, добиться параметров, входящих в реологический оптимум для дерматологических мазей (0,34-108 Па×с), обеспечить стабильность и необходимую осмотическую активность.
2. Изучение регенерирующего действия на модели линейной раны выявило, что по динамике заживления, выраженности воспаления предложенная основа и мазь с использованием разработанного состава не уступают крему Актовегин и мази «Бепантен».

## Литература (references)

1. Анурова М. Н. Мягкие лекарственные формы: типы, характеристики, регламентация // Фармация. – 2014. – №8. – С. 44-48. [Anurova M. N. *Farmatsiya*. Pharmacy. – 2014. – №8. – P. 44- 48. (in Russian)]
2. Захарьян С.Т. Творческий путь Александра Васильевича Вишневецкого – М.: Медицина. – 1973. – 103 с. [Zakhar'yan S.T. *Tvorcheskii put' Aleksandra Vasil'evicha Vishnevskogo*. Creative career of Alexander Vishniewski. – Moscow: Medicine. – 1973. – 103 p. (in Russian)]
3. Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Зинченко И.А. и др. Мягкие лекарственные средства: фармацевтическая разработка и трансфер технологий // Фармацевтическая отрасль. – 2014. – №5. – С.22-31. [Lyapunov N.A., Bezuglaya E.P., Zinchenko I.A i dr. *Farmatsevticheskaya otrasl'*. Pharmaceutical Industry – 2014. – N5. – P. 22-31. (in Russian)]
4. Малкин, А. Я. Реология: концепции, методы, приложения – Санкт-Петербург: Профессия, 2010. – 557 с. [Malkin, A. Ya. *Reologiya: kontseptsii, metody, prilozheniya*. Rheology: concepts, methods, applications. – Sankt-Peterburg: Professiya, 2010. – 557 p. (in Russian)]
5. Молохова Е.И., Липин Д.Е., Володин В.В. Выбор композиции для ранозаживляющей мази на основе фитостероидов // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №1. URL:<http://www.science-education.ru/115-119>. [Molokhova E.I., Lipin D.E., Volodin V.V. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Issues of Contemporary Science and Education. – 2014 – N1. URL:<http://www/science-education.ru/115-119>. (in Russian)]
6. Молохова Е.И., Тарасевич В.Н. Актуальные проблемы отечественного фармацевтического рынка мазей репаративного действия // Медицинский альманах. – 2018. – №1. – С.118-121. [Molokhova E.I., Tarasevich V.N. *Meditinskii al'manakh*. Medical almanac. – 2018. – N1. – P.118-121. (in Russian)]
7. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Быковского С.Н., Василенко И.А., Деминой Н.Б. и др. – М.: Перо, 2015. – 472 с. [*Farmatsevticheskaya razrabotka: kontseptsiya i prakticheskie rekomendatsii*. *Nauchno-prakticheskoe rukovodstvo dlya farmatsevticheskoi otrasli*. Pharmaceutical development: concept and practical recommendations. – Moscow: Pero, 2015. – 472 p. (in Russian)]

## Информация об авторах

Молохова Елена Игоревна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: profmol17@gmail.com

Тарасевич Вера Николаевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры организации, экономики и истории фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: vera59farm@mail.ru

УДК 543.42.062:615.07

14.04.01 Технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.26

**КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ И СТАБИЛЬНОСТЬ НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ «МЕТРОНИДАЗОЛЬ»**© **Замараева А.И., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И.***Тюменский государственный медицинский университет, Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54**Резюме*

**Цель.** Изучить оптические свойства лекарственной формы «Метронидазоль», приготовленной на титансодержащей основе; определить влияние геля «Тизоль» на спектральные характеристики, устойчивость мази, полноту высвобождения препарата в этиловый спирт и применить спектрофотометрический метод анализа для количественного определения метронидазола в объекте исследования.

**Методика.** В работе использовали этанольные растворы метронидазола, 0,1 моль/л растворы хлористоводородной кислоты и гидроксида натрия, мазь под условным наименованием «Метронидазоль», содержащей 1,0% метронидазола в геле «Тизоль». Для осуществления исследования применяли спектрофотометрию в ультрафиолетовой области на спектрофотометре марки СФ-2000.

**Результаты.** На основании проведенного исследования установлено, что на спектре поглощения метронидазола в этаноле наблюдается две полосы поглощения. Первая менее выражена, имеет максимум при длине волны 226 нм, вторая полоса более интенсивная с максимальным поглощением при  $\lambda=312$  нм. Минимум поглощения на кривой находится в области 261 нм. На спектрах поглощения лекарственного препарата совместно с гелем «Тизоль» наблюдаются аналогичные максимумы и минимумы, как и случае отсутствия основы. Для анализа метронидазола рационально использовать область 308-315 нм, в которой не поглощают световую энергию многие растворители, кислоты и основания. Спектр поглощения метронидазола в присутствии геля «Тизоль» в данной области изменяется незначительно. Следовательно, мазевая основа, частично перешедшая в этанольную среду, не будет оказывать существенное влияние на результаты количественного определения лекарственного препарата. Чувствительность анализа метронидазола, выраженная через открываемый минимум, равна 0,291 мкг/мл при  $A_{\min}=0,02$ . Анализ метронидазола в субстанции и лекарственной форме предлагаемым спектрофотометрическим методом при длине волны 312 нм способом калибровочного графика или по его уравнению можно проводить с относительной погрешностью  $\pm 1,82\%$ . Исследование показало, что лекарственная форма «Метронидазоль» сохраняет свою стабильность в течение одного года.

**Заключение.** Результаты исследования могут быть использованы для установления доброкачественности мази на этапе изготовления, а также в процессе хранения, и рекомендованы для включения в нормативную документацию в раздел количественного определения метронидазола в лекарственном препарате «Метронидазоль».

*Ключевые слова:* метронидазол, тизоль, спектрофотометрия, количественное определение, стабильность мази

**QUANTITATIVE ANALYSIS AND STABILITY OF THE NEW DOSAGE FORM "METRONIDAZOLE»**

Zamaraeva A.I., Bessonova N.S., Kobeleva T.A., Sichko A.I.

*Tyumen State Medical University, 54, Odessa St., 625023, Tyumen, Russia**Abstract*

**Objective.** To study the optical properties of the dosage form "Metronidazole", prepared on a titanium-containing basis; to determine the effect of the gel "Tizol" on the spectral characteristics, stability of the ointment, the completeness of the release of the drug into ethyl alcohol and apply the spectrophotometric method of analysis for the quantitative determination of metronidazole in the object of study.

**Methods.** The study used ethanol solutions of metronidazole, 0.1 mol/l solutions of hydrochloric acid and sodium hydroxide, ointment under the conditional name "Metronidazole" containing 1.0% metronidazole

in the gel "Tizol". To carry out the study, spectrophotometry was used in the ultraviolet region on a SF-2000 spectrophotometer.

**Results.** Based on the study, it was found that two absorption bands are observed in the absorption spectrum of metronidazole in ethanol. The first one is less pronounced, has a maximum at a wavelength of 226 nm, the second band is more intense with a maximum absorption at  $\lambda=312$  nm. The absorption minimum on the curve is in the region of 261 nm. On the absorption spectra of the drug together with the gel "Tizol", similar maxima and minima are observed, as in the case of the absence of a base. For the analysis of metronidazole, it is rational to use the region of 308-315 nm, in which many solvents, acids and bases do not absorb light energy. The absorption spectrum of metronidazole in the presence of gel "Tizol" in this area varies slightly. Consequently, the ointment base, partially transferred to an ethanol medium, will not significantly affect the results of the quantitative determination of the drug. The sensitivity of the analysis of metronidazole, expressed through the opening minimum, is equal to 0.291 mcg/ml at  $A_{\min}=0.02$ . The analysis of metronidazole in substance and dosage form by the proposed spectrophotometric method at a wavelength of 312 nm using the calibration graph or its equation can be carried out with a relative error of  $\pm 1.82\%$ . The study showed that the dosage form "Metronidazole" remains stable for one year.

**Conclusions.** The results of the study can be used to establish the goodness of the ointment at the manufacturing stage, as well as during storage, and are recommended for inclusion in the regulatory documentation in the section of quantitative determination of metronidazole in the drug "Metronidazole".

*Keywords:* metronidazole, tizol, spectrophotometry, quantitative determination, stability of ointment

## Введение

Несмотря на присутствие достаточно большого количества медикаментов на фармацевтическом рынке, поиск и разработка новых лекарственных препаратов на сегодняшний день является актуальной задачей [1, 9]. Нами предложена мягкая лекарственная форма, состоящая из 0,1 г метронидазола и геля «Тизоль» до 10,0 г. Метронидазол оказывает противомикробное действие, поэтому данная мазь может найти применение в дерматологии, стоматологии и гинекологии, как бактерицидное средство. При этом гелевая структура Тизоля будет обеспечивать хорошую проводимость метронидазола через ткани и кожу, а также оказывать противовоспалительное, анальгетическое, антисептическое и противозудное действие [5-8]. Создание новых препаратов предусматривает разработку современных, достаточно точных и объективных способов анализа, позволяющих осуществлять стандартизацию лекарственных форм и устанавливать их стабильность [2-4].

Цель исследования – изучить оптические свойства лекарственной формы «Метронидазол», приготовленной на титансодержащей основе; определить влияние геля «Тизоль» на спектральные характеристики, устойчивость мази, полноту высвобождения препарата в этиловый спирт и применить спектрофотометрический метод анализа для количественного определения метронидазола в объекте исследования.

## Методика

Новая мягкая лекарственная форма под условным названием «Метронидазол», представляет собой 1,0% метронидазол в геле «Тизоль». Для выбора оптимальных условий анализа использовали этанольные растворы метронидазола, 0,1 моль/л растворы хлористоводородной кислоты и гидроксида натрия. Исследование осуществляли с применением современного спектрофотометрического метода на приборе марки СФ-2000. Оптическую плотность растворов лекарственного препарата измеряли в кювете с толщиной рабочего слоя 1 см через 5 нм, вблизи максимумов и минимумов светопоглощения – через 1 нм. Для определения чувствительности анализа измерения проводили при длине волны 312 нм.

Для изучения стабильности лекарственной формы готовили мазь с точным содержанием метронидазола и геля «Тизоль». Рассчитывали теоретическую массу мази и готовили из нее 50 мл этанольного раствора, в котором концентрация метронидазола составляла  $5,0 \cdot 10^{-4}$  моль/л. Смесь фильтровали, используя бумажный фильтр, делали пятикратное разбавление фильтра, измеряли оптические плотности полученного раствора в области 210-360 нм и строили спектр поглощения метронидазола.



Количественное определение метронидазола осуществляли спектрофотометрически способом калибровочного графика и его уравнения. Для построения графика готовили 0,02 % раствор препарата в этаноле. Далее, 0,2, 0,4, 0,6...1,2 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл, этиловым спиртом доводили общий объем до метки и измеряли оптические плотности растворов при длине волны 312 нм в кювете с толщиной рабочего слоя 1 см. По полученным данным опытов строили график зависимости оптической плотности от концентрации метронидазола.

Для определения метронидазола в искусственной смеси (1,0% раствор его в этаноле) поступали следующим образом: в мерную колбу вместимостью 25 мл ( $V_{\text{общ}}$ ) вносили 0,5 мл этанольного раствора ( $V$ ) и этанолом доводили объем жидкости в колбе до метки. Далее, 0,8 мл полученного раствора ( $V_n$ ) переносили в мерную колбу на 25 мл ( $V_1$ ), этанолом доводили общий объем до метки и измеряли относительно этилового спирта оптическую плотность смеси при длине волны 312 нм с помощью спектрофотометра в кювете с толщиной рабочего слоя 1 см. По калибровочному графику или его уравнению находили массу метронидазола ( $C_x$ , мкг/мл) и рассчитывали его содержание в 10 г искусственной смеси по формуле:

$$m = \frac{C_x \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_1 \cdot 10}{1 \cdot 10^6 \cdot V \cdot V_n}$$

На основании проведенного исследования, анализ мягкой лекарственной формы предложено проводить по методике: точную навеску мази (около 0,10 г) помещают в стаканчик, прибавляют 25 мл этанола, перемешивают до получения дисперсной системы и фильтруют смесь через складчатый фильтр «белая лента», отбрасывая первую порцию фильтрата. Далее, к 1,6 мл полученного раствора прибавляют этанол до общего объема 10 мл и измеряют оптическую плотность смеси с помощью спектрофотометра при длине волны 312 нм ( $l=1$  см). В качестве раствора сравнения используют этанольную вытяжку из 0,1 г геля «Тизоль», полученную аналогично исследованию метронидазола. Содержание препарата в лекарственной форме рассчитывают по формуле:

$$m = \frac{C_x \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_2 \cdot P}{1 \cdot 10^6 \cdot a_{\text{мази}} \cdot V_1}$$

где,  $a_{\text{мази}}$  – навеска мази, взятая на анализ, г;  $P$  – масса лекарственной формы, г;  $V_1$ ,  $V_2$  – фактор разбавления (1,6 мл и 10 мл, соответственно);  $V_{\text{общ}}$  – объем этанола, в котором растворена навеска мази (25 мл).

## Результаты исследования

Как показали экспериментальные данные, на спектре поглощения метронидазола в этаноле (рис. 1, кривая 1) наблюдается две полосы поглощения. Первая менее выражена, имеет максимум при длине волны 226 нм с молярным показателем поглощения равным 3413. Вторая полоса более резко выражена с максимальным поглощением при  $\lambda = 312$  нм ( $\epsilon = 8740$ ). Минимум поглощения на кривой находится в области 261 нм ( $\epsilon = 1826$ ). Спектр поглощения метронидазола в присутствии геля «Тизоль» (рис. 1-2, 3) в данной области изменяется незначительно.

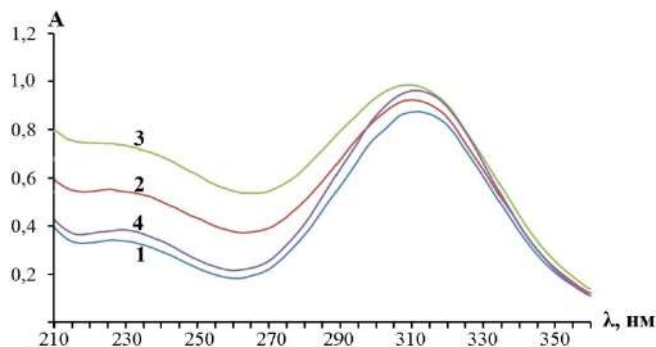


Рис. 1. Спектры поглощения метронидазола в этаноле (1) и в присутствии геля «Тизоль» (2, 3). 1 – концентрация метронидазола  $1,0 \times 10^{-4}$  моль/л; 2 – концентрация метронидазола  $1,0 \times 10^{-4}$  моль/л, геля «Тизоль»  $5,0 \times 10^{-5}$  моль/л; 3 – концентрация метронидазола  $1,0 \times 10^{-4}$  моль/л, геля «Тизоль»  $1,0 \times 10^{-4}$  моль/л; 4 – этанольная вытяжка метронидазола из мази ( $C = 1,0 \times 10^{-4}$  моль/л)



Таблица 1. Результаты определения показателей стабильности мази метронидазола в геле «Тизоль»

Показатель	Взято	Найдено		
		0 мес.	1 мес.	12 мес.
C, моль/л	$1,0 \times 10^{-4}$	$0,99 \times 10^{-4}$	$9,96 \times 10^{-5}$	$0,99 \times 10^{-4}$
W, %	100,0	99,40	99,60	99,40
$\epsilon_{312}$	8740	8688	8705	8688
C, моль/л	$1,0 \times 10^{-4}$	$0,99 \times 10^{-4}$	$9,96 \times 10^{-5}$	$9,96 \times 10^{-5}$
W, %	100,0	99,40	99,60	99,60
$\epsilon_{312}$	8740	8688	8705	8705
C, моль/л	$1,0 \times 10^{-4}$	$0,99 \times 10^{-4}$	$9,96 \times 10^{-5}$	$1,0 \times 10^{-4}$
W, %	100,0	99,40	99,60	100,0
$\epsilon_{312}$	8740	8688	8705	8740
C, моль/л	$1,0 \times 10^{-4}$	$0,99 \times 10^{-4}$	$9,96 \times 10^{-5}$	$9,95 \times 10^{-5}$
W, %	100,0	99,40	99,60	99,67
$\epsilon_{312}$	8740	8688	8705	8711

Стабильность мази метронидазола, полученную на геле «Тизоль», определяли спектрофотометрическим методом по таким показателям, как концентрация лекарственного препарата в этанольной вытяжке (C, моль/л), молярный коэффициент светопоглощения при длине волны 312 нм ( $\epsilon_{312}$ ) и массовая доля метронидазола в процентах (W, %). Данные показатели рассчитывали непосредственно при изготовлении лекарственной формы, а также через 1 и 12 мес. хранения мази (табл. 1).

Чувствительность анализа оценивали через открываемый минимум в мкг/мл. Объективным критерием которой является угол наклона калибровочного графика. Для определения данного параметра воспользовались теоремой о конечных превращениях Ж.Л. Лагранжа, согласно которой можно записать:

$$A(C_{\max}) - A(C_{\min}) = A(C_{\max} - C_{\min})$$

Принимая во внимание, что оптическая плотность раствора зависит от концентрации в пределах отрезка  $C_{\max} - C_{\min}$ , то после преобразований получим выражение:

$$C_{\min} = A_{\min} / b,$$

где b – угловой коэффициент, который находится по формуле:

$$b = \frac{\sum x_i y_i}{\sum x_i^2}$$

Во избежание субъективного характера в определении чувствительности анализа при нахождении углового коэффициента использовали не сам график, а его аналитическое выражение.

Таблица 2. Результаты расчета чувствительности анализа метронидазола спектрофотометрическим методом

$x_i$ , мкг/мл	$y_i$	$x_i y_i$	$x_i^2$	b	C, мкг/мл
1,6	0,11	0,176	2,56		
3,2	0,22	0,704	10,24		
4,8	0,33	1,584	23,04		
6,4	0,44	2,816	40,96		
8,0	0,56	4,480	64,0		
9,6	0,65	6,240	92,16	0,0687	0,291

Данные, приведенные в таблице, свидетельствуют о том, что чувствительность анализа метронидазола, выраженная через открываемый минимум, равна 0,291 мкг/мл при  $A_{\min}=0,02$ .

При спектрофотометрическом определении метронидазола концентрацию его находили способом калибровочного графика [3, 4]. Для его построения изучали зависимость оптической плотности от концентрации метронидазола (рис. 2).

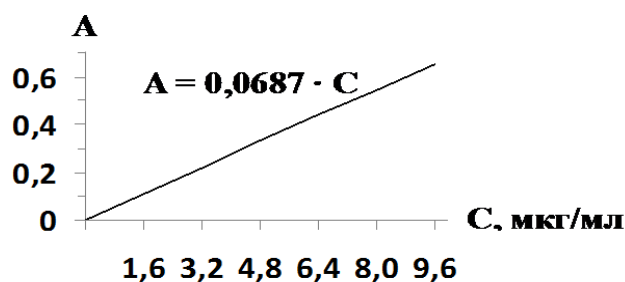


Рис. 2. Зависимость оптической плотности от концентрации метронидазола

График выражается прямой линией, проходящей через начало координат. Это свидетельствует о подчинении растворов метронидазола основному закону светопоглощения в пределах концентраций 0,8-9,6 мкг/мл. Прямо пропорциональная зависимость оптической плотности от содержания препарата позволяет анализировать его спектрофотометрическим методом в мягкой лекарственной форме. Для получения достоверных результатов анализа провели восемь параллельных опытов, используя 0,8 мл исходного раствора, помещенного в мерную колбу вместимостью 25 мл. Массовую долю метронидазола в процентах рассчитывали по формуле:

$$W = \frac{C_x \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_k \cdot 100}{1 \cdot 10^6 \cdot a_{\text{преп}} \cdot V_{\text{п}}}$$

где,  $C_x$  – масса лекарственного препарата, найденная по калибровочному графику, мкг/мл;  $V_{\text{общ}}$  – объем этанола, в котором растворена навеска метронидазола (100 мл);  $V_k$  – объем мерной колбы (25 мл);  $V_{\text{п}}$  – объем пипетки (0,8 мл);  $a_{\text{преп}}$  – навеска лекарственного препарата (0,02 г).

Полученные данные статистически обработали и установили, что относительная ошибка анализа составляет  $\pm 1,82\%$  (табл. 3).

Таблица 3. Результаты спектрофотометрического анализа метронидазола

A	C, мкг/мл	Найдено W, %	$\bar{w} - W$	$(\bar{w} - W)^2$	Метрологические характеристики
0,450	6,55	102,27	-2,55	6,5025	$\bar{w} = 99,72 \%$ $S = 2,1669$ $S_{\bar{w}} = 0,7661$ $\varepsilon_{\alpha} = 1,82$ $A = \pm 1,82 \%$ $\Delta = 99,72 \pm 1,82 \%$
0,430	6,25	97,73	1,99	3,9601	
0,435	6,33	98,86	0,86	0,7396	
0,430	6,25	97,73	1,99	3,9601	
0,430	6,25	97,73	1,99	3,9601	
0,450	6,55	102,27	-2,55	6,5025	
0,435	6,33	98,86	0,86	0,7396	
0,435	6,33	98,86	0,862	0,7396	

Согласно полученным данным (табл. 4), найденное предлагаемым способом содержание метронидазола в искусственной смеси находится в пределе 0,1000-0,1092 г, а в мази «Метронидазол» – 0,1023-0,1104 г. Результаты опытов соответствуют допустимым отклонениям, представленным в приказе МЗ РФ от 16.10.1997 г. №305 «О нормах отклонений допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках».

### Обсуждение результатов исследования

В настоящее время известно более ста лекарственных композиций, изготовленных по мануальным прописям на основе геля «Гизоль», которые успешно применяются для местного и наружного применения в различных областях медицины [10]. Комбинированные препараты обладают высокой фармакологической активностью, экономичностью и удобством нанесения на кожу и слизистые [11, 12]. Для применения новых мягких лекарственных форм на титансодержащей основе в медицинской практике необходимо разрабатывать способы их анализа, позволяющих устанавливать качество приготовления и стабильность мазей.

Таблица 4. Результаты количественного определения метронидазола в искусственной смеси и мази «Метронидазол» способом уравнивания калибровочного графика ( $A=0,0687 \times C$ )

Оптическая плотность	Масса, мкг/мл	Найдено		Допустимые нормы			
		%	г	%	г		
Искусственная смесь							
0,46	6,70	1,05	0,1047	±15,0	0,085-0,115		
0,48	6,99	1,09	0,1092				
0,44	6,40	1,00	0,1000				
0,46	6,70	1,05	0,1047				
0,46	6,70	1,05	0,1047				
0,48	6,99	1,09	0,1092				
Мазь «Метронидазол»							
0,50	7,28	1,02	0,1023				
0,52	7,57	1,06	0,1054				
0,50	7,28	1,02	0,1023				
0,52	7,57	1,06	0,1036				
0,52	7,57	1,06	0,1062				
0,54	7,86	1,10	0,1104				

В результате проведенного эксперимента установили, что на спектрах поглощения метронидазола совместно с гелем «Тизоль» наблюдаются аналогичные субстанции максимумы и минимумы. Поэтому для анализа лекарственного препарата в мази рационально использовать область 308-315нм, в которой не поглощают световую энергию многие растворители, кислоты и основания. При этом, мазевая основа, частично перешедшая в этанольную среду (рис. 1, кривая 4), не будет оказывать существенное влияние на результаты количественного определения метронидазола.

Исследование показало, что количественное спектрофотометрическое определение метронидазола в лекарственной форме лучше всего осуществлять в этанольной среде. При этом, из мази в органическую фазу переходит не менее 99,40 % фармакологически активного вещества. Кроме того, в этаноле мазевая основа практически не растворима [13].

Данные по установлению чувствительности и погрешности анализа метронидазола показали, что спектрофотометрию в УФ-области можно использовать для количественного определения лекарственного препарата в мази. При этом, содержание фармакологически активного соединения в лекарственной форме можно устанавливать способом калибровочного графика в пределах допустимых норм отклонений.

Эксперимент по изучению стабильности позволяет сделать заключение, что лекарственная форма «Метронидазол» сохраняет свою фармакологическую активность в течение одного года. При этом, мазевая основа будет способствовать более полному и глубокому проникновению лекарственного соединения в патологический очаг, высвободить метронидазол и оказывать совместно с ним противомикробное, противовоспалительное, анальгезирующее, антисептическое и противозудное действие, что было доказано учеными Уральского государственного медицинского университета [14].

Таким образом, результаты исследования могут быть применены для количественного определения метронидазола в субстанции и лекарственном препарате «Метронидазол», приготовленном на титансодержащей основе. Предлагаемая методика может быть рекомендована для включения в нормативную документацию по анализу мази.

## Выводы

1. Установлено, что для количественного определения метронидазола следует использовать длину волны 312 нм.
2. Установлено, что чувствительность анализа метронидазола, выраженная через открываемый минимум, равна 0,291 мкг/мл при  $A_{\min}=0,02$ , что подтверждает возможность использования спектрофотометрии в УФ-области спектра для количественного анализа метронидазола в мази.

3. Разработана методика количественного спектрофотометрического определения метронидазола по калибровочному графику и его уравнению.
4. Установлено, что новая лекарственная форма, названная нами «Метронидазоль», сохраняет свою стабильность в течение одного года.

## Литература (references)

1. Аюпова Г.В. Современные аспекты разработки и совершенствования состава и технологии лекарственных форм // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т.11, №5(65). – С. 87-90. [Ayupova G.V. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. Medical Bulletin of Bashkortostan. – 2016. – V.11, N5(65). – P. 87-90. (in Russian)]
2. Беликов В.Г. Анализ лекарственных веществ фотометрическими методами. Опыт работы отечественных специалистов // Российский химический журнал. – 2002. – Т. XLVI, №4. – С. 52-56. [Belikov V.G. *Rossiyskiy khimicheskiy zhurnal*. Russian chemical journal. – 2002. – V. XLVI, N4. – P. 52-56. (in Russian)]
3. Евстафьева Т.Г., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Применение спектрофотометрии в анализе нового лекарственного препарата «Метатетразоль» // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т.20, №12. – С. 55-59. [Evstafieva T.G., Bessonova N.S., Kobleleva T.A., Sichko A.I. *Zdorovye i obrazovaniye v XXI veke*. Health and education in the twenty-first century. – 2018. – V.20, N12. – P. 55-59. (in Russian)]
4. Евстафьева Т.Г., Бачева Н.Н., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Применение спектрофотометрического анализа для установления осмотической и транскутанной активности новых лекарственных форм «Метамиозоль» и «Фенилбутазоль» // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. – Т.19, №3(95). – С. 56-62. [Evstafieva T.G., Bacheva N.N., Bessonova N.S., Kobleleva T.A., Sichko A.I. *Meditsinskaya nauka i obrazovaniye Urala*. Medical science and education in the Urals. – 2018. – V.19, N3(95). – P. 56-62. (in Russian)]
5. Емельянова И.В., Смирнова М.В., Петров А.Ю. О механизме взаимодействия титансодержащего металлокомплекса Тизоль геля с лекарственными веществами // Человек и лекарство: Тезисы докладов XIX-го Российского национального конгресса. – Москва, 2012. – С. 373. [Emelyanova I.V., Smirnova M.V., Petrov A.Yu. *Chelovek i lekarstvo: Tezisy dokladov XIX-go Rossiyskogo natsionalnogo kongressa*. Man and medicine: Abstracts of the XIX-th Russian national Congress. – Moscow, 2012. – P. 373. (in Russian)]
6. Замятин А.В. К вопросу о проводниковых свойствах лекарственного препарата для местного и наружного применения Тизоль // Фармация и общественное здоровье: Материалы ежегодной конференции, 19 мая 2011. – Екатеринбург, 2011. – С. 36-38. [Zamyatin A.V. *Farmatsiya i obshchestvennoye zdorovye: Materialy ezhegodnoy konferentsii. 19 maya 2011*. Pharmacy and public health: Proceedings of the annual conference, may 19, 2011. – Yekaterinburg, 2011. – P. 36-38. (in Russian)]
7. Кобелева Т.А., Илиев К.И., Сичко А.И., Ларионов Л.П. Фармацевтические и фармакологические аспекты исследования новой мягкой лекарственной формы «Лидодиклозоль» // Евразийское Научное Объединение. – 2015. – Т.1, №5(5). – С. 59-62. [Kobleleva T.A., Iliev K.I., Sichko A.I., Larionov L.P. *Evraziyskoye Nauchnoye Obyedineniye*. Eurasian Scientific Association. – 2015. – V.1, N5(5). – P. 59-62. (in Russian)]
8. Махотина М.В., Петров А.Ю. Сравнительный анализ технологий экстемпорального изготовления мазей на основе Тизоля // Фундаментальная наука и технологии – перспективные разработки: Материалы XIV-й международной научно-практической конференции. – North Charleston, USA, 2018. – Т.2. – С. 96-98. [Makhotina M.V., Petrov A.Yu. *Fundamentalnaya nauka i tekhnologii – perspektivnyye razrabotki: Materialy XIV-y mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. Fundamental science and technology-promising developments: Materials of the XIV international scientific and practical conference. – North Charleston, USA, 2018. – V.2. – P. 96-98. (in USA)]
9. Сабиржан Р.Р., Егорова С.Н. Аптечное изготовление лекарственных форм для лечебно-профилактических учреждений: изучение современной номенклатуры // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – №10. – С. 31-35. [Sabirzhan R.R., Egorova S.N. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. Scientific Bulletin of the Belgorod state University. – 2012. – N10. – P. 31-35. (in Russian)]
10. Емельянов А.С., Филатова Е.А., Емельянова И.В. О возможностях лекарственного препарата Тизоль для использования в различных областях медицины и фармации // Новые технологии в медицине и фармации. Тизоль: Сб. научных статей. – 2010. – С. 7. [Emelyanov A.S., Filatova E.A., Emelyanova I.V. *Novye tekhnologii v medicine i farmacii. Tizol': Sb. nauchnyh statej*. New technologies in medicine and pharmacy. Tizol: Sat scientific articles. – 2010. – P. 7.]

11. Махотина М.В., Сысуев Б.Б., Петров А.Ю., Емельянова И.В. Исследование реологических характеристик оригинальной основы тизоль-гель и лекарственных композиций на его основе по мануальным прописям // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – №3 (16). – С. 44-47. [Makhotina M.V., Sysuev B.B., Petrov A.Yu., Emelyanova I.V. *Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv*. Development and registration of medicines. – 2016. – N3 (16). – P. 44-47. (in Russian)]
12. Тизоль® – инструкция по медицинскому применению: РУ № Р N001667/01 от 2007-08-01. [Tizol'® – *instrukciya po medicinskomu primeneniyu*. Tizol® – instructions for medical use: RU N P N001667 / 01 from 2007-08-01. (in Russian)]
13. ФСП 42-3157-06. Тизоль [Электронный ресурс]. – 2006. – Режим доступа: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. [FSP 42-3157-06. Tizol' [Elektronnyj resurs]. FSP 42-3157-06. Tizol [Electronic resource]. – 2006. – Access mode: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. (in Russian)]
14. Ларионов Л.П. О проведении фармакологических исследований нового противовоспалительного препарата состава Тизоль, диклофенак натрия, лидокаина гидрохлорид для местного и наружного применения / Л.П. Ларионов, В.В. Алтухов [и др.] // Отчет. – Екатеринбург: УГМА, 2010. – 45 с. [Larionov L.P. *O provedenii farmakologicheskikh issledovanij novogo protivovospalitel'nogo preparata sostava Tizol', diklofenak natriya, lidokaina gidrohlorid dlya mestnogo i naruzhnogo primeneniya: Otchet*. On pharmacological studies of a new anti-inflammatory drug Tizol, diclofenac sodium, lidocaine hydrochloride for local and external use / L.P. Larionov, V.V. Altukhov [et al.] // Report. – Yekaterinburg: UGMA, 2010. – 45 p. (in Russian)]

#### Информация об авторах

*Замараева Анна Игоревна* – аспирант кафедры химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [anuyta.zamaraeva@yandex.ru](mailto:anuyta.zamaraeva@yandex.ru)

*Бессонова Наталья Сергеевна* – кандидат биологических наук, доцент кафедры химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [Bessonova@tyumsmu.ru](mailto:Bessonova@tyumsmu.ru)

*Кобелева Татьяна Алексеевна* – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [kobeleva@tyumsmu.ru](mailto:kobeleva@tyumsmu.ru)

*Сичко Алик Иванович* – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [sichko@tyumsmu.ru](mailto:sichko@tyumsmu.ru)

УДК 615.322

14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.21

**ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СТВОРОК РАЗНЫХ СОРТОВ ФАСОЛИ ОБЫКНОВЕННОЙ (PHASEOLUS VULGARIS L.)**

© Полупанова Ю.В., Качкин К.В.

*Новосибирский государственный медицинский университет, Россия, 630091, Новосибирск, Красный пр-т, 52**Резюме*

**Цель.** Проведение сравнительного фармакогностического анализа створок бобов отдельных сортов *Phaseolus vulgaris* L., выращенных на территории Новосибирской области и напитка чайного «Дары природы» «Фасоль».

**Методика.** Объекты исследования – образцы створок бобов *Phaseolus vulgaris* L. (разных сортов) и напитка чайного «Дары природы» «Фасоль» (Производитель ООО «ЛЕКРА-СЭТ»). Сорта фасоли обыкновенной («Романо Голд (Romano Gold)», «Дарина», «Янтарная») выращены на садовом участке (с. Мочище, Новосибирский район, НСО, в 2017 г.). Бобы собраны в фазе созревания, створки отделялись от семян и сушились естественной сушкой в тени на сквозняке, до воздушно-сухого состояния. Морфолого-анатомические исследования проводили по фармакопейным методикам. Общий фитохимический анализ проводили общепринятыми и фармакопейными методиками. Содержание флавоноидов и полисахаридов определяли фармакопейными методиками.

**Результаты.** Выявлено, что микродиагностические признаки створок всех сортов фасоли совпадают, макродиагностические признаки различаются в рамках сортовой принадлежности. Было установлено, что содержание флавоноидов (в пересчете на рутин) находится в пределах от 0,13 до 0,22%, полисахаридов – от 3,30 до 4,43%.

**Заключение.** Установлено, что образец сравнения (створки фасоли напитка чайного) по содержанию полисахаридов уступает всем анализируемым образцам различных сортов фасоли обыкновенной, выращенных на территории Новосибирской области. Содержание флавоноидов в исследуемых образцах сопоставимо. Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения в медицине створок фасоли обыкновенной без определения сортовой принадлежности.

**Ключевые слова:** фасоль обыкновенная, *Phaseolus vulgaris*, створки фасоли, макродиагностические признаки, микродиагностические признаки, флавоноиды, полисахариды

**PHARMACOGNOSTIC ANALYSIS OF LEAFLETS OF DIFFERENT COMMON BEAN SORTS (PHASEOLUS VULGARIS L.)**

Polupanova Yu.V., Kachkin K.V.

*Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, 630091, Novosibirsk, Russia**Abstract*

**Objective.** To conduct a comparative pharmacognostic analysis of glumes of separate *Phaseolus vulgaris* L. sorts that were grown on the territory of the Novosibirsk Region and tea beverage 'Dari prirodi', 'Bean'

**Methods.** Research subjects are samples of glumes of beans *Phaseolus vulgaris* L. (of different sorts) and tea beverage 'Dari prirodi' 'Bean' (Manufacturer Ltd 'LEKRA-SET'). Common bean sorts ('Romano Gold', 'Darina', 'Amber') were grown in the garden (country-side Mochishche, the Novosibirsk Region, NCB, in 2017). The beans were picked up in the ripening stage. The glumes were separated from the seeds and air-dried in the shadow at the air leak till the air-dried basis. Morphologically-anatomical study was conducted under the pharmacopeial methods. General phytochemical analysis was conducted under the common and pharmacopeial methods. The quantity of flavonoids and polysaccharides were identified with the help of pharmacopeial methods.

**Results.** It was found out that microdiagnostic features of the glumes of all the bean sorts coincide with each other, macrodiagnostic features differ in view of sort belonging. It was stated that the quantity of flavonoids (calculated as rutin) is from 0,13 to 0,22%, and as far as polysaccharides are concerned they are from 3,30 to 4,43%.

**Conclusion.** It was stated that the quantity of the polysaccharides in the sample of comparison (bean glumes of tea beverage) is lower than in all the analyzed samples of different sorts of common bean that was grown on the territory of the Novosibirsk Region. The quantity of flavonoids in the analyzed samples is compatible. The obtained results indicate the capability of applying in medicine the leaflets of common bean without identifying its sort belonging.

*Keywords:* common bean, *Phaseolus vulgaris*, bean glumes, macrodiagnostic features, microdiagnostic features, flavonoids, polysaccharides

## Введение

Одним из популярных пищевых растений, которое широко культивируется в России и во многих странах мира является фасоль обыкновенная [14, 16, 18].

Фасоль обыкновенная (*Phaseolus vulgaris* L.) – однолетнее травянистое растение высотой до 2 м, семейства Бобовые (Мотыльковые) – *Fabaceae* (*Leguminosae*). Корень стержневой, разветвленный. Стебель мощный, в зависимости от сортовой принадлежности, может быть длиной 0,3-2 м, прямостоячий или вьющийся. Листья очередные, тройчатые, длинночерешковые, сердцевидные, заостренные, цельнокрайние. Цветки белого, розового или фиолетового цвета, мотылькового типа, собранные в пазушные кисти. Плод – цилиндрический боб, иногда с перетяжками, содержащий почковидные семена различной величины и окраски. Цветет фасоль в июле-августе, плодоносит в августе-сентябре [6, 17].

Родина фасоли – Центральная и Южная Америка и Южная Азия, где она возделывается уже пять-шесть тысяч лет. В России фасоль, как и многие другие заморские растения, появилась в XVII-XVIII вв. и использовалась изначально, как декоративное растение. Лишь с середины XVIII в. она начала выращиваться в полевых условиях. Большинству людей фасоль обыкновенная сегодня знакома как пищевое растение, у которого употребляются семена [8, 9, 11, 15, 19]. В медицине получили распространение створки плодов (бобов), которые богаты многими ценными биологически активными веществами (БАВ). Существует множество сортов фасоли, отличающихся друг от друга по ряду характеристик: внешние признаки, сроки цветения и плодоношения и т.д. [6, 9]. В связи с этим представляет интерес возможное применение различных сортов фасоли в медицинских целях. По данным научной литературы известно, что створки фасоли обыкновенной содержат флавоноиды (кемпферол, гликозиды кверцетина), дубильные вещества, сапонины, фитиновую кислоту, аминокислоты, полисахариды [5].

Створки фасоли применяются в медицине в качестве гипогликемического средства, в связи с содержанием комплекса аминокислот [1, 4, 7, 10, 12, 24, 26]. Также известно, что створки фасоли обладают антиоксидантными свойствами, что ряд авторов связывают с наличием флавоноидов [24, 25].

Цель работы – проведение сравнительного фармакогностического анализа створок бобов отдельных сортов *Phaseolus vulgaris* L., выращенных на территории Новосибирской области и напитка чайного «Дары природы» «Фасоль».

## Методика

Исследование выполнено на базе кафедры фармакогнозии и ботаники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Объектами исследования послужили створки отдельных сортов *Phaseoli vulgaris* L., полученные с растений, выращенных на садовом участке в селе Мочище Новосибирского района Новосибирской области в полевой сезон 2017 г. Образцы №1 – сорт фасоль «Романо Голд (Romano Gold)», Образцы №2 – сорт фасоль спаржевая «Дарина», Образцы №3 – сорт фасоль спаржевая «Янтарная». Все семена производства ООО Агротехнологическое фирма «Агрос» п. Издревая Новосибирской области. Бобы собраны в фазе созревания, створки отделялись от семян и сушились естественной сушкой в тени на сквозняке, до воздушно-сухого состояния. Образец

сравнения – напиток чайный «Дары природы» «Фасоль» производства ООО «ЛЕКРА-СЭТ» от 01.03.2017 г. Барнаул Алтайский край.

Макродиagnostические признаки створок фасоли исследовали в соответствии с требованиями ГФ XIV – статья «Плоды» [22]. Сырье исследовали в сухом виде, рассматривая его невооруженным глазом и с помощью ручной лупы (10×). Измерения производили с помощью канцелярской линейки. Цвет определяли при дневном освещении.

Микроскопические исследования проводили в соответствии с ОФС «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» [22]. Исследования проводились на микроскопе Микмед-1 при увеличениях 7×40, 10×40. Фотографии микропрепаратов выполнялись фотоаппаратом Canon PowerShot SX210IS.

Качественный анализ биологически активных веществ проводили в соответствии с общепринятыми методиками [3, 23]. Количественное определение флавоноидов проводили методом спектрофотометрии полисахаридов – гравиметрией [21, 23].

Методика количественного определения суммарного содержания флавоноидов в створках фасоли. Для получения извлечения около 4,0 г сырья (точная навеска), измельченного до размера 1 мм, помещали в колбу объемом 100 мл, экстрагировали 50 мл спиртом 70% на водяной бане с обратным холодильником при кипении экстрагента в течение 1 ч. Извлечение охлаждали и фильтровали. Экстракцию повторяли еще дважды в тех же условиях. Фильтраты объединяли и измеряли точный объем извлечения (раствор А). 5 мл раствора А переносили в мерную колбу объемом 25 мл, прибавляли 5 мл алюминия хлорида спиртового раствора 2% и 0,1 мл уксусной кислоты, доводили объем раствора спиртом 96% до метки (раствор Б). Определяли оптическую плотность раствора Б через 40 мин. на спектрофотометре при длине волны 410 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали раствор, состоящий из 5 мл раствора А, 0,1 мл уксусной кислоты, доведенный спиртом 96% до метки в мерной колбе объемом 25 мл. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в абсолютно сухом сырье в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$X = D \times V_1 \times V_3 \times 100 / k \times V_2 \times m \times (100 - w)$$

D – оптическая плотность испытуемого раствора; V<sub>1</sub> – объем извлечения; V<sub>2</sub> – объем аликвоты (1 мл); V<sub>3</sub> – объем разведения (25 мл); w – влажность сырья, %; m – масса сырья, г; k – коэффициент пропорциональности, рассчитанный по калибровочному графику, построенному по стандартному веществу – рутину (ГСО).

Методика количественного определения содержания водорастворимого комплекса полисахаридов в створках фасоли. Для получения извлечения около 5,0 г сырья (точная навеска), измельченного до размера 1 мм, помещали в колбу объемом 100 мл, прибавляли 50 мл горячей воды очищенной. Присоединяли обратный холодильник и нагревали на плитке в течение 30 мин. Далее фильтровали через бумажный фильтр. Фильтр с сырьем возвращали в колбу и экстракцию повторяли еще дважды в тех же условиях. Фильтраты объединяли и измеряли полученный объем (раствор А). 20 мл раствора А переносили в колбу объемом 100 мл, прибавляли 60 мл спирта 96%, перемешивали, нагревали на водяной бане в течение 30 мин. Содержимое колбы фильтровали через предварительно высушенный и взвешенный бумажный фильтр. Осадок на фильтре последовательно промывали 15 мл водно-спиртовой смеси (спирт 96% и воды очищенной (3:1), 10 мл смеси этилацетата и спирта 96% (1:1). Фильтр с осадком сушили на воздухе, затем при температуре 100-105 °С до постоянной массы. Содержание полисахаридов в абсолютно сухом сырье в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$X = (m_2 - m_1) \times V_{\text{изв}} \times 100 \times 100 / a \times V \times (100 - w)$$

m<sub>1</sub> – вес фильтра, г; m<sub>2</sub> – вес фильтра с осадком, г; V<sub>изв</sub> – объем анализируемого извлечения, мл; a – навеска сырья, г; w – влажность сырья, %; V – объем аликвоты (20 мл).

Статистическую обработку полученных результатов проводили путем расчета средней (M) и средней квадратичной ошибки (±m). О достоверности различий судили, используя параметрический критерий Стьюдента (t). Значимость различий считали достоверной при p<0,05.



## Результаты исследования и их обсуждение

При макроскопическом анализе установили, что створки исследуемых сортов фасоли обыкновенной – образцы №№1, 2, 3 (образец сравнения не подлежал исследованию, так как был представлен в измельченном виде) имеют незначительные различия по внешним признакам: по ширине и окраске, что обусловлено сортовыми различиями (табл. 1).

Таблица 1. Морфологические признаки створок различных сортов фасоли обыкновенной

Образец	Характеристика
№1 (Романо Голд)	Бобы плоские, однородной золотисто-жёлтой окраски. Длина 11 см, толщина 0,8 см, ширина 1,7 см.
№2 (Дарина)	Бобы плоские, зеленоватой окраски. Длина 11 см, толщина 0,9 см, ширина 1,5 см.
№3 (Янтарная)	Бобы плоские, жёлтой окраски. Длина 11 см, толщина 0,8 см, ширина 1,6 см.

При микроскопическом исследовании створок фасоли (образцы №№1,2,3, образец сравнения (напиток чайный) обнаружили: в экзокарпии наличие многоугольных клеток эпидермы с ярко выраженной складчатостью кутикулы (рис. 1); устьичный аппарат аномоцитного типа с 2-6 околоустьичными клетками; волоски простые и головчатые (рис. 2). Простые волоски с загнутыми конечными клетками, головчатые состоят из одноклеточной ножки и одноклеточной головки. В эпидерме заметны места прикрепления волосков (рис. 1). При микроскопии мезокарпия наблюдаются многочисленные призматические кристаллы (рис. 3).

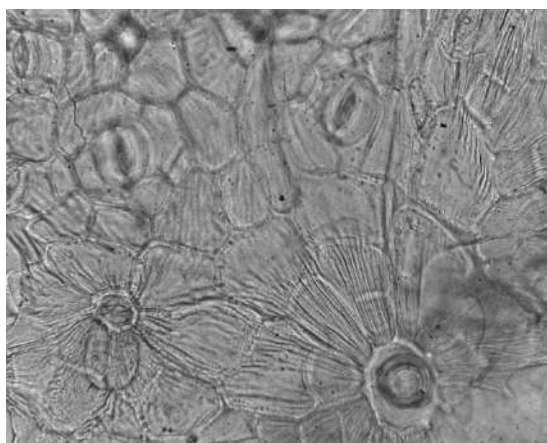


Рис. 1. Многоугольные клетки эпидермы с ярко выраженной складчатостью кутикулы. Устьичный аппарат аномоцитного типа (увеличение 10×40)

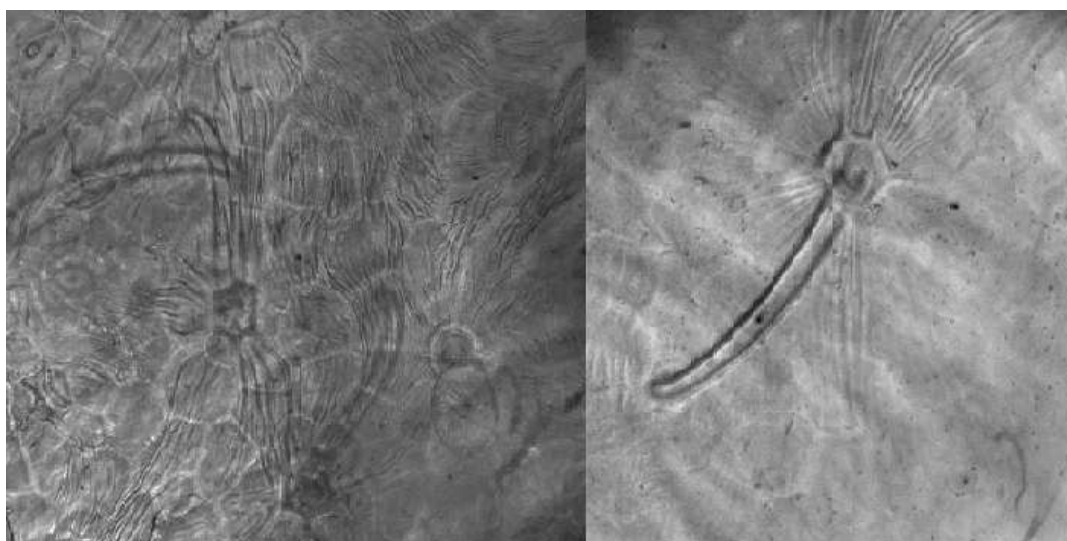


Рис. 2. Волоски простые и головчатые (увеличение 10×40)

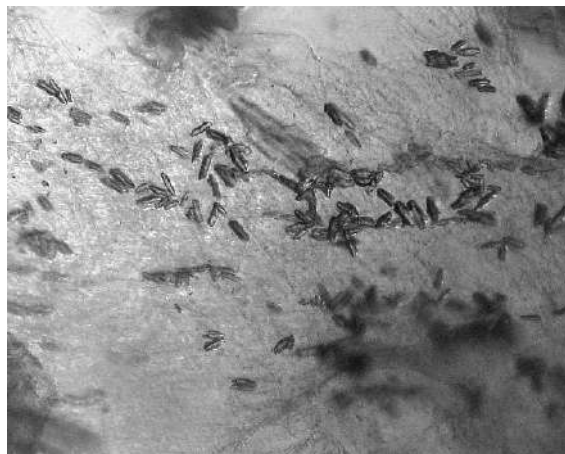


Рис. 3. Призматические кристаллы в мезокарпии (увеличение 10×40)

В действующих нормативных документах – Государственная фармакопея РФ XIII [20] и XIV изданий [23] статьи по лекарственному растительному сырью «Фасоли обыкновенной плодов створки» отсутствуют. Доступна фармакопейная статья «Фасоли створки» Государственной фармакопеи Республики Беларусь том 2 [2], где представлены микроскопические признаки сырья, которые совпадают с полученными результатами. В результате общего фитохимического исследования во всех исследуемых образцах были обнаружены флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, кумарины, сапонины, полисахариды, аминокислоты. Единообразие качественного состава анализируемых образцов подтверждает их принадлежность к одному виду.

Антиоксидантное действие фасоли створок ряд авторов [24] связывает с наличием группы БАВ флавоноиды. По реестру Роспотребнадзора [25] в вещества, прошедшие государственную регистрацию, входят биологически активные добавки на основе фасоли обыкновенной плодов створок, которые являются источником флавоноидов. В связи с этим представляется целесообразным сравнивать изучаемые образцы по данной группе веществ. При сравнительном анализе спектров поглощения продуктов взаимодействия суммы флавоноидов, содержащихся в водно-спиртовых извлечениях, полученных из образцов №№1, 2, 3, образца сравнения (чайный напиток) и стандартного образца – рутина с 2% спиртовым раствором алюминия хлорида, установлено совпадение их спектров поглощения в видимой области света (рис. 4-6). Поэтому расчет количественного содержания суммы флавоноидов проводили в пересчете на рутин. Количественное содержание флавоноидов в исследуемых образцах находится в пределах от 0,13 до 0,22%. В образцах №1, 3, образце сравнения (чайный напиток) содержания флавоноидов имеет близкое значение (0,13%, 0,14% и 0,14% соответственно), наибольшее содержание флавоноидов в образце №2 (0,22%) (табл. 2).

Химический состав фасоли створок в отличие от бобов изучен недостаточно. В тоже время в современной англоязычной литературе подробно представлен качественный состав и количественное содержание групп БАВ – флавоноидов, кумаринов и дубильных веществ в бобах фасоли. Например, содержание суммы флавоноидов в кожце бобов разных сортов составляет от 0,59 до 2,15% [13]. Створки – органы листового происхождения, которые на сегодняшний день утилизируются как побочный продукт пищевой промышленности, но при этом содержат ценные БАВ (флавоноиды, полисахариды), что дает возможность предположить о перспективности их применения в медицине.

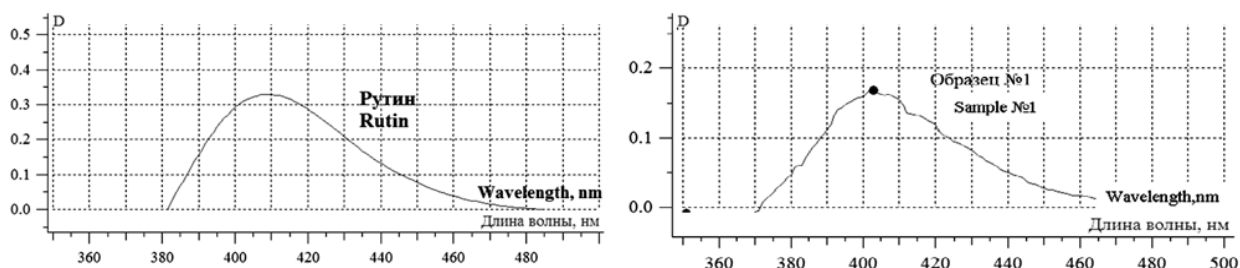


Рис. 4. Спектры поглощения: слева – продуктов взаимодействия рутина с 2% спиртовым раствором алюминия хлорида, справа – продуктов взаимодействия суммы флавоноидов водно-спиртового извлечения из образца №1 с 2% спиртовым раствором алюминия хлорида

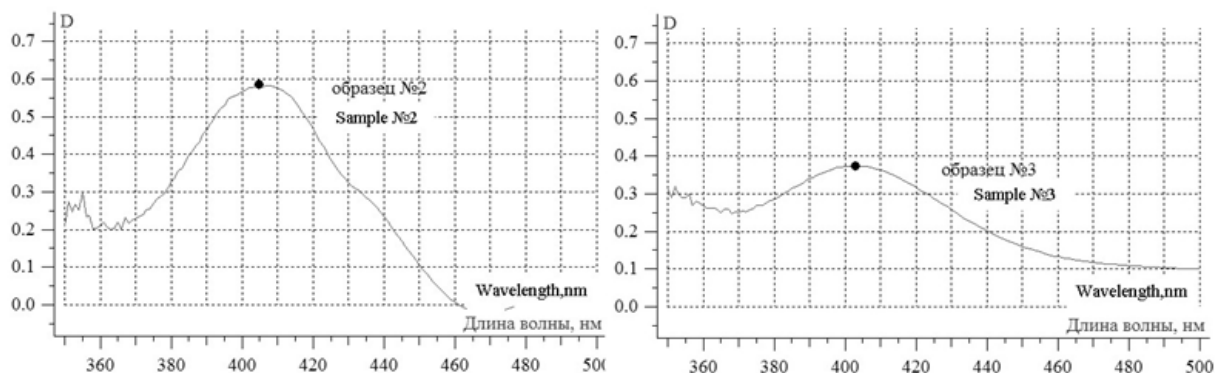


Рис. 5. Спектры поглощения: слева – продуктов взаимодействия суммы флавоноидов водно-спиртового извлечения из образца №2 с 2% спиртовым раствором алюминия хлорида, справа – продуктов взаимодействия суммы флавоноидов водно-спиртового извлечения из образца №3 с 2% спиртовым раствором алюминия хлорида

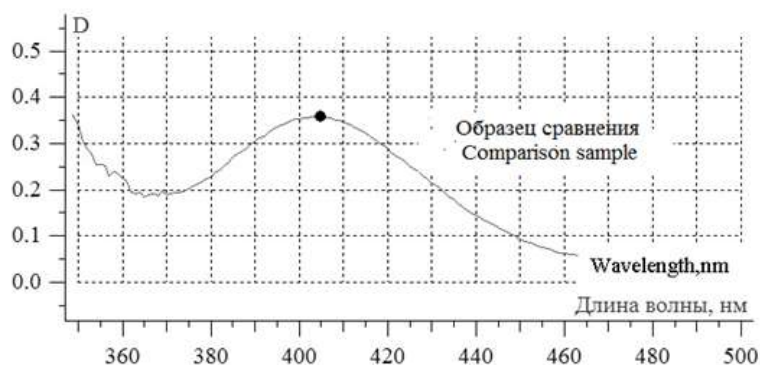


Рис. 6. Спектр поглощения продуктов взаимодействия суммы флавоноидов водно-спиртового извлечения из образца сравнения (напиток чайный) с 2% спиртовым раствором алюминия хлорида

Таблица 2. Количественное содержание полисахаридов и флавоноидов в створках различных сортов фасоли обыкновенной и створках фасоли напитка чайного «Дары природы» «Фасоль»

Группы БАВ	Сорт 1	Сорт 2	Сорт 3	Образец сравнения (напиток чайный)
Полисахариды	4,16±0,20	4,27±0,21	4,43±0,22	3,30±0,16
Флавоноиды	0,13±0,01	0,22±0,01	0,14±0,01	0,14±0,01

Количественное содержание полисахаридов в исследуемых образцах находится в пределах от 3,30 до 4,43% (табл. 2). Максимальное содержание полисахаридов характерно для образца №3 (4,43%), минимальное – для образца сравнения (напиток чайный) (3,30%). Различия в количественном содержании полисахаридов в исследуемых образцах и в образце сравнения (напиток чайный), возможно, связано с сортовой принадлежностью.

## Выводы

1. При сравнительном макро- и микроскопическом исследовании было установлено, что створки анализируемых сортов («Романо Голд (Romano Gold)», «Дарина», «Янтарная») и створки из напитка чайного «Дары природы» «Фасоль» (город Барнаул Алтайского края) фасоли обыкновенной (*Phaseolus vulgaris* L., *Fabaceae*) не имеют существенных различий.
2. В результате общего фитохимического анализа во всех исследуемых образцах были обнаружены следующие группы биологически активных веществ: флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, кумарины, сапонины, полисахариды, аминокислоты. Методом спектрофотометрии было установлено, что количественное содержание флавоноидов (в

пересчете на рутин) находится в пределах от 0,13 до 0,22%. Количественное содержание полисахаридов, находится в пределах от 3,30 до 4,43%.

3. Установлено, что в образце сравнения (чайный напиток) содержится меньше полисахаридов, чем в анализируемых образцах различных сортов фасоли обыкновенной, выращенных на территории Новосибирской области. Содержание флавоноидов в исследуемых образцах сопоставимо.
4. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о возможности применения в медицине створок фасоли обыкновенной без определения сортовой принадлежности.

## Литература (references)

1. Ахметьянова А.Р., Файзуллина Р.Р., Булгаков Т.В. и др. Аминокислотный состав извлечений из лекарственного растительного сырья, полученных различными растворителями // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т.11, №5(65). – С. 64-67. [Akhmet'yanova A.R., Fayzullina R.R., Bulgakov T.V. i dr. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. Bashkortostan medical journal. – 2016. – V.11, N5(65). – P. 64-67. (in Russian)]
2. Государственная фармакопея Республики Беларусь. – Минск, 2007. – Т. 2. – С.433-434. [*Gosudarstvennaya farmakopeya Respubliki Belarus'*. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus. – Minsk, 2007. – V.2. – P. 433-434. (in Russian)]
3. Гринкевич Н. И. Химический анализ лекарственных растений. – М.: Высшая школа, 1983. – 176 с. [Grinkevich N. I. *Himicheskij analiz lekarstvennyh rastenij*. Chemical analysis of medicinal plants – Moscow: Vysshaja shkola, 1983. – 176 p. (in Russian)]
4. Калмыков С., Калмыкова Ю. Характеристика лекарственных растений, применяемых в фитотерапии сахарного диабета 2-го типа // Слобожанский научно-спортивный вестник. – 2016. – №3(53). – С. 53-58. [Kalmykov S., Kalmykova YU. *Slobozhanskiy naukovо-sportianiy visnik*. Slobozhanskiy herald of science and sport. – 2016. – N3(53). – P. 53-58. (in Russian)]
5. Квасова Т.М. Исследование содержания полисахаридов в препаратах сбора Арфазетин и отдельных его компонентах // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2011. – №8. – С. 157-160. [Kvasova T.M. *Aktual'nyye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk*. Actual problems of the humanities and natural sciences. – 2011. – N8. – P. 157-160. (in Russian)]
6. Князева А.А., Юрина А.В. Морфо-биологические особенности овощной фасоли и возможность ее возделывания ее в целях выгонки на зелень // Молодежь и наука. – 2016. – №6. – С. 18-23. [Knyazeva, A.A., YUrina A.V. *Molodezh' i nauka*. Youth and science. – 2016. – N6. – P. 18-23. (in Russian)]
7. Маркосян М., Бакытжанова А.Е. Социальные болезни: сахарный диабет в Армении // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т.4. – Вып.11. – С. 1308. [Markosyan M., Bakytzhanova A.E. *Bulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy*. Bulletin of Medical Internet Conferences. – 2014. – V.4. – Iss.11. – P. 1308. (in Russian)]
8. Молибога Е.А., Казыдуб Н.Г., Маракаева Т.В. Актуальность использования зернобобовых культур (фасоль) в функциональном питании Сибирского региона // Омский научный вестник. Серия: сельскохозяйственные науки. – 2012. – №2 (114). – С.161-164. [Moliboga E.A., Kazydub N.G., Marakayeva T.V. *Omskiy nauchnyy vestnik. Seriya: sel'skokhozyaystvennyye nauki*. Omsk scientific bulletin. Series: agricultural sciences. – 2012. – N2 (114). – P. 161-164. (in Russian)]
9. Паркина О.В. Фасоль овощная – резерв расширения ассортимента овощных бобовых культур в Сибири // Достижения науки и техники АПК. – 2007. – №12. – С. 26-28. [Parkina O.V. *Dostizheniya nauki i tekhniki APK*. Achievements of Science and Technology of AICis – 2007. – N12. – P. 26-28. (in Russian)]
10. Потанина О.Г., Смирнов В.Ю. Анатомо-диагностические признаки створок плодов фасоли обыкновенной // Фармация. – 2011. – №1. – С.15-16. [Potanina O.G., Smirnov V.YU. *Farmatsiya*. Pharmacy. – 2011. – N1. – P. 15-16. (in Russian)]
11. Сериккызы М.С., Кызыр К. Изучение пищевых и химических составов бобовых продуктов: горох, фасоль, соя // Инновации в науке. – 2016. – №7 (56). – С. 110-114. [Serikkyzy M.S., Kyzyr K. *Innovatsii v nauke*. Science innovation. – 2016. – N7 (56). – P. 110-114. (in Russian)]
12. Чекина Н.А., Чукаев С.А., Николаев С.М. Сахарный диабет: возможности фармакотерапии с использованием средств растительного происхождения // Вестник Бурятского государственного университета. – 2010. – №12. – С. 71-78. [ChEKina N.A., CHukayev S.A., Nikolayev S.M. *Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta*. Bulletin of the Buryat University. – 2010. – N12. – P. 71-78. (in Russian)]

13. Aquino-Bolaños E.N., García-Díaz Y.D., Chavez-Servia J.L. et al. Anthocyanin, polyphenol, and flavonoid contents and antioxidant activity in Mexican common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) landraces // *Emirates Journal of Food and Agriculture*. – 2016. – V.28, N.8. – P. 581-588.
14. Barros M., Prudencio S.H. Physical and chemical characteristics of common bean varieties // *Semina: Ciencias Agrarias, Londrina*. – 2016. – V.37, N2. – P. 751-762.
15. Camara C.R.S., Urrea C.A., Schlegel V. Pinto Beans (*Phaseolus vulgaris* L.) as a Functional Food: Implications on Human Health // *Agriculture*. – 2013. – V.3. – P. 90-111.
16. Hayat I., Ahmad A., Masud T. et al. Nutritional and Health Perspectives of Beans (*Phaseolus vulgaris* L.): an overview // *Critical reviews in food science and nutrition*. – 2014. – V.54, N5. – P. 580-592.
17. Izuchukwu A.C., Folarin A.A. Physical Properties of African Kidney Bean (*Phaseolus vulgaris* L.) and Their Processing Impact // *Food Biology*. – 2013. – V.2, N2. – P. 18-23.
18. Muzquiz M., Burbano C., Ayet G. et al. The investigation of antinutritional factors in *Phaseolus vulgaris*. Environmental and varietal differences // *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.* – 1999. – V.3, N4. – P. 210-216.
19. Romero-Arenas O., Damian Huato M.A., Rivera Tapia J.A. et al. The Nutritional value of Beans (*Phaseolus vulgaris* L.) and its importance for Feeding of Rural communities in Puebla-Mexico // *International Research Journal of Biological Sciences*. – 2013. – V.2, N8. – P. 59-65.
20. Государственная фармакопея Российской Федерации. 13-е изд. – М., 2015. – Т.3. URL: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/pharmacopoeia\\_3/HTML/](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_3/HTML/) [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federatsii*. 13-е изд. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13<sup>rd</sup> ed. – Moscow, 2015. – V.3. URL: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/pharmacopoeia\\_3/HTML/](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_3/HTML/) (in Russian)]
21. Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. – М., 2018. – Т.1. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopoea.php> [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federatsii*. 14-е изд. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14<sup>th</sup> ed. – Moscow, 2018. – V.1. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopoea.php> (in Russian)]
22. Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. – М., 2018. – Т.2. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopoea.php> [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federatsii*. 14-е изд. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14<sup>th</sup> ed. – Moscow, 2018. – V.2. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopoea.php> (in Russian)]
23. Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. – М., 2018. – Т.4. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopoea.php> [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federatsii*. 14-е изд. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14<sup>th</sup> ed. – Moscow, 2018. – V.4. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopoea.php> (in Russian)]
24. Койилова М.Д., Кароматов И.Д. Фасоль как лечебное средство (обзор литературы) // *Биология и интегративная медицина*. – 2017. – №8. – С. 114-133. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32234400> [Koyilova M.D., Karomatov I.D. *Biologiya i integrativnaya meditsina*. Biology and integrative medicine. – 2017. – N8. – P. 114-133. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32234400> (in Russian)]
25. Реестры Роспотребнадзора. URL: <http://fp.crc.ru/> [*Reestry Rospotrebnadzora*. Registers of Rospotrebnadzor. URL: <http://fp.crc.ru/> (in Russian)]
26. Рыбак В.А., Малоштан Л.Н. Изучение гипогликемической активности густого экстракта фасоли на модели дитизинового диабета // *Медицина и образование в Сибири*. – 2014. – №3. URL: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/annotacy\\_full.php?id=1441](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/annotacy_full.php?id=1441) [Rybak V.A., Maloshtan L.N. *Meditsina i obrazovaniye v Sibiri*. Journal of Siberian Medical Sciences. – 2014. – N3. URL: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/annotacy\\_full.php?id=1441](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/annotacy_full.php?id=1441) (in Russian)]

### Информация об авторах

Полупанова Юлия Валерьевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [polupanovayu@mail.ru](mailto:polupanovayu@mail.ru)

Качкин Константин Вячеславович – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [kkachkin@gmail.com](mailto:kkachkin@gmail.com)

**РАЗРАБОТКА ЧИСЛОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ДЛЯ СТАНДАРТИЗАЦИИ ТРАВЫ АСТРАГАЛА ШЕРСТИСТОЦВЕТКОВОГО (ASTRAGALUS DASYANTHUS L.)**© Позднякова Т.А.<sup>1</sup>, Бубенчиков Р.А.<sup>2</sup><sup>1</sup>Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева, Россия, 302026, Орел, ул. Комсомольская, 95<sup>2</sup>Курский государственный медицинский университет, Россия, 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3*Резюме*

**Цель.** Разработать числовые показатели качества для стандартизации травы астрагала шерстистоцветкового (*Astragalus dasyanthus* L.).

**Методика.** Анализу подвергались средние пробы от 5 партий сырья. При разработке числовых показателей качества травы астрагала шерстистоцветкового за основу была взята ФС 42-533-72. Значения показателей: влажность, зола общая, зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте, измельченность, содержание примесей, определение содержания экстрактивных веществ, извлекаемых водой, были установлены для цельного, измельченного сырья и порошка согласно методик, соответствующих общим фармакопейным статьям Государственной Фармакопеи 14 издания. Определение содержания суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид в траве астрагала шерстистоцветкового было проведено методом прямой спектрофотометрии.

**Результаты.** Результаты товароведческого и химического анализов травы астрагала шерстистоцветкового позволили установить следующие нормы качества для цельного, измельченного и порошоканного сырья: влажность не более 13%, содержание общей золы не более 7%, содержание золы, нерастворимой в 10% хлористоводородной кислоте не более 2%, содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой, не менее 25%, содержание флавоноидов в пересчете на гиперозид не менее 1,3%. Степень измельченности для цельного сырья: частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 3 мм, не более 7%; для измельченного сырья: частиц, не проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 7 мм, не более 15%, частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 0,5 мм, не более 10%; для порошоканного сырья: частиц, не проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм, не более 5%, частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 0,18 мм, не более 5%. Содержание примесей для цельного и измельченного сырья: сырья, изменившего окраску (пожелтевшее и потемневшее) не более 5%, стеблей толщиной свыше 3 мм не более 8%, органической примеси не более 1%, минеральной примеси не более 2%.

**Заключение.** Разработаны числовые показатели качества для травы астрагала шерстистоцветкового, позволяющие проводить стандартизацию цельного, измельченного и порошоканного сырья в соответствии с требованиями современной нормативной документации к лекарственному растительному сырью.

*Ключевые слова:* астрагал шерстистоцветковый, влажность, содержание золы, измельченность, содержание примесей, экстрактивные вещества, флавоноиды

**DEVELOPMENT OF NUMERICAL QUALITY INDICATORS FOR THE STANDARDIZATION OF THE HERB ASTRAGALUS DASYANTHUS L.**Pozdnyakova T.A.<sup>1</sup>, Bubenchikov R.A.<sup>2</sup><sup>1</sup>Orel State University. I.S. Turgenev, 95, Komsomolskaya St., 302026, Orel, Russia<sup>2</sup>Kursk State Medical University, 3, Karl Marx St., 305041, Kursk, Russia*Abstract*

**Objective.** To develop numerical quality indicators for the standardization of the herb *Astragalus dasyanthus* L.

**Methods.** Average samples from 5 batches of raw materials were analyzed. FS 42-533-72 was taken as the basis for developing the numerical indicators of the quality of the herb *Astragalus dasyanthus*. Such values as moisture, total ash, hydrochloric acid insoluble ash, pulverization, impurity content,

determination of the content of extractive substances extracted by water were established for whole, crushed raw materials and powder according to the methods of the corresponding general pharmacopoeial articles of the State Pharmacopoeia 14th edition. Determination of the amount of flavonoids in terms of hyperoside in the herb *Astragalus dasyanthus* was carried out by direct spectrophotometry.

**Results.** The results of merchandising and chemical analyzes of the herb *Astragalus dasyanthus* allowed to establish the following quality standards for whole, crushed and powdered raw materials: moisture not more than 13%, total ash content not more than 7%, ash content insoluble in 10% hydrochloric acid not more than 2%, content extractive substances extracted by water, at least 25%, the content of flavonoids in terms of hyperoside not less than 1.3%. The degree of grinding for whole raw materials: particles passing through a sieve with a hole diameter of 3 mm, not more than 7%; for crushed raw materials: particles not passing through a sieve with a hole diameter of 7 mm, not more than 15%, particles passing through a sieve with a hole diameter of 0.5 mm, not more than 10%; for powdered raw materials: particles not passing through a sieve with a hole diameter of 2 mm, not more than 5%, particles passing through a sieve with a hole diameter of 0.18 mm, not more than 5%. The content of impurities for whole and crushed raw materials: raw materials that changed their color (yellowed and darkened) not more than 5%, stems over 3 mm thick not more than 8%, organic impurities not more than 1%, mineral impurities not more than 2%.

**Conclusions.** Numerical quality indicators were developed for the herb *Astragalus dasyanthus*, allowing for the standardization of whole, crushed and powdered raw materials in accordance with the requirements of modern regulatory documentation for medicinal plant raw materials.

**Keywords:** *Astragalus dasyanthus* L., moisture content, ash content, grinding, impurity content, extractive substances, flavonoids

## Введение

Растения рода Астрагал (*Astragalus*) семейства Бобовых (*Fabaceae*) имеют разнообразный химический состав и широко используются в народной медицине [1, 6, 9, 10]. Однако в настоящее время единственным представителем этого многочисленного рода, нашедшим применение не только в народной, но и научной медицине, является астрагал шерстистоцветковый. Астрагал шерстистоцветковый зарегистрирован в государственном Реестре лекарственных средств России, разрешенных к медицинскому применению, как сырье растительное (тюки); сырье растительное измельченное «Астрагала шерстистоцветкового трава» и применяется в качестве седативного и гипотензивного средства [2, 7]. Нормативным документом, содержащим требования к качеству данного лекарственного растительного сырья, является ФС 42-533-72. Однако фармакопейная статья на траву астрагала шерстистоцветкового не содержит всех необходимых данных для ее стандартизации в соответствии с современными требованиями. Поэтому цель проделанной нами работы заключалась в разработке числовых показателей качества для стандартизации травы астрагала шерстистоцветкового в соответствии с требованиями современной нормативной документации.

Цель исследования – разработать числовые показатели качества для стандартизации травы астрагала шерстистоцветкового (*Astragalus dasyanthus* L.).

## Методика

Аналізу подвергались средние пробы от небольших партий сырья, заготовленного в течение 2017-2018 гг. в Курской области, а также сырье производства фирм «ХОРСТ» и «Лекра-СЭТ». Самостоятельно заготавливали траву астрагала шерстистоцветкового в фазу массового цветения (июнь-июль, до образования плодов) до появления на листьях мучнистой росы, срезая ножами на высоте 5-7 см от поверхности почвы, чтобы не повредить почки возобновления растения, находящиеся на верхушках корневищ [4, 8]. Срезанную траву сушили на чердаке, разложив тонким слоем (5-7 см), и периодически перемешивая. Высушенную траву перебирали, удаляя примеси, поврежденные, почерневшие и побуревшие части растения, упаковывали в бумажные или тканевые мешки. Хранение осуществляли в сухом, хорошо проветриваемом, защищенном от прямых солнечных лучей месте.

При разработке числовых показателей качества травы астрагала шерстистоцветкового за основу была взята ФС 42-533-72 [7]. Определение показателей «Влажность», «Зола общая», «Зола,



нерастворимая в хлористоводородной кислоте» было проведено для цельного, измельченного сырья и порошка согласно методикам соответствующих общих фармакопейных статей (ОФС) Государственной Фармакопеи 14 издания [3].

Для определения влажности травы астрагала шерстистоцветкового согласно ОФС 1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» цельное сырье предварительно измельчали до размера частиц не более 10 мм. Далее брали по две навески цельного, измельченного сырья и порошка массой  $3,0 \pm 0,01$  г, помещали в предварительно высушенный до постоянной массы и взвешенный бюкс с крышечкой и сушили при температуре  $100-105^\circ\text{C}$  в сушильном шкафу до постоянной массы [3].

Содержание золы общей устанавливали по методике ОФС 1.2.2.2.0013.15 «Зола общая». Для этого цельную и измельченную траву астрагала шерстистоцветкового измельчали до размера частиц не более 2 мм, после чего отбирали по  $3,0 \pm 0,01$  г каждого вида сырья и помещали в предварительно прокаленный и взвешенный фарфоровый тигель. Образцы нагревали в течение 1 часа при температуре  $100-105^\circ\text{C}$ , после чего сжигали и прокаливали остаток при температуре  $550-650^\circ\text{C}$  до постоянной массы зольного остатка [3].

В образцах золы, оставшихся в тигле, далее проводили определение содержания золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте согласно ОФС 1.5.3.0005.15 «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте». Для этого в тигли прибавляли по 25 мл кислоты хлористоводородной разведенной 10%, тигли накрывали часовым стеклом и прогревали на электроплитке в течение 10 мин. после закипания смеси. После охлаждения содержимое тигля фильтровали через беззольный фильтр. Фильтр с остатком промывали горячей водой до нейтральной реакции промывных вод, после чего помещали в тот же тигель, сушили и прокаливали до постоянной массы [3].

Используя методики ОФС 1.5.3.0004.15 «Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах», были установлены нормы измельченности для цельного, измельченного и порошоканного сырья, а также содержание посторонних примесей для цельного и измельченного сырья астрагала шерстистоцветкового. Степень измельченности определяли ситовым анализом, причем для цельного сырья контролировался только нижний предел измельченности. Нормы содержания посторонних примесей были установлены по следующим показателям: сырье, изменившее окраску (пожелтевшее и потемневшее), стебли толщиной свыше 3 мм, органическая и минеральная примесь [3].

Определение содержания экстрактивных веществ, извлекаемых водой, было проведено для цельного, измельченного и порошоканного сырья по методу 1 ОФС 1.5.3.0006.15 «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах». Для этого около 1,0 г (точная навеска) каждого вида сырья, предварительно измельченного и просеянного через сито с отверстиями 1 мм, помещали в колбы, прибавляли по 50 мл воды очищенной и взвешивали. По истечении 1 ч. содержимое колб нагревали в течение 2 ч. на кипящей водяной бане с обратным холодильником. После охлаждения колбы взвешивали и восполняли потерю в массе водой очищенной, после чего содержимое фильтровали через сухой бумажный фильтр. По 25 мл полученных фильтратов помещали в предварительно высушенные до постоянной массы и взвешенные фарфоровые чашки и выпаривали на водяной бане досуха. Чашки с сухим остатком сушили до постоянной массы при температуре  $100-105^\circ\text{C}$  и взвешивали [3].

К действующим веществам астрагала шерстистоцветкового относятся флавоноиды, одним из которых является гиперозид, поэтому в раздел «Числовые показатели» введен показатель качества для цельного, измельченного и порошоканного сырья «Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид». Количественное определение содержания суммы флавоноидов в траве астрагала шерстистоцветкового проводили методом прямой спектрофотометрии. Условия проведения спектрофотометрии: степень измельчения сырья 1 мм, экстрагент спирт этиловый 70%, время экстракции 45 минут, комплексообразователь – раствор алюминия хлорида 5% в спирте этиловом 70%. Оптическую плотность образующегося окрашенного комплекса измеряли на спектрофотометре при длине волны  $405 \pm 5$  нм, расчет содержания суммы флавоноидов в процентах производили в пересчете на гиперозид в абсолютно сухом сырье [5].

Каждое исследование было повторено 5 раз, доверительный интервал вычисляли статистическими методами с использованием коэффициента Стьюдента (доверительная вероятность 0,95).



## Результаты исследования и их обсуждение

Как показали результаты анализов средних проб от 5 партий сырья астрагала шерстистоцветкового, влажность цельного, измельченного и порошоканного сырья колеблется от 9,10 до 12,70% (табл. 1-3). Эти показатели соответствуют полученным ранее данным и удовлетворяют требованиям современной нормативной документации к лекарственному растительному сырью [3, 7]. В связи с этим считаем возможным оставить норму по этому показателю прежней, не более 13%.

Таблица 1. Результаты товароведческого анализа травы астрагала шерстистоцветкового (цельное сырье)

N п/п	Место и дата сбора сырья	Фаза вегетации	Масса партии, кг	Влажность, %	Зола, %		Сырье, изменившее окраску (пожелтевшее и потемневшее), %	Стеблей толщиной свыше 3 мм, %	Измельченных частиц, проходящих сквозь сито с размером отверстий 3 мм, %	Органической примеси, %	Минеральной примеси, %
					общая, %	нерастворимая в 10% HCl, %					
1	ООО «Компания ХОРСТ», VI-2017	Цветение	1,9	9,20	5,17	0,92	1,32	5,28	3,25	0,56	1,24
2	Курская область, окр. с. Горшечное VII-2017	Цветение	2,1	10,60	4,98	1,25	4,05	3,64	2,83	0,72	0,75
3	Курская область, окр. с. Горшечное VII-2018	Цветение	2,3	12,05	5,83	1,95	3,97	4,49	5,67	0,29	0,93
4	ООО «Компания ХОРСТ», VI-2018	Цветение	1,7	11,80	3,87	1,40	1,13	7,34	6,36	0,89	0,50
5	ООО «ЛекрасЭТ», VII-2018	Цветение	1,8	12,70	5,63	0,72	4,54	6,28	4,75	0,65	1,56

Согласно требованиям ФС 42-533-72, содержание общей золы в траве астрагала шерстистоцветкового не должно превышать 7% [7]. При определении этого показателя в средних пробах от 5 партий цельного, измельченного и порошоканного сырья установлено, что он находится в пределах от 3,87 до 6,18% (табл. 1-3), поэтому считаем возможным также оставить норму по содержанию общей золы прежней, не более 7%.

Как видно из данных товароведческого анализа цельного, измельченного и порошоканного сырья, содержание золы, нерастворимой в 10% хлористоводородной кислоте, в траве астрагала шерстистоцветкового колеблется от 0,59 до 1,40% (табл. 1-3), что соответствует установленной ранее норме – не более 2% [7]. Поэтому считаем возможным также не изменять норму по этому показателю.

С целью улучшения качества лекарственного растительного сырья, согласно требованиям современной нормативной документации, нормированию подлежит такой показатель, как размер частиц [3]. Для обоснования показателей измельченности травы астрагала шерстистоцветкового нами был проведен полный ситовый анализ 5 партий цельного, измельченного и порошоканного сырья, результаты которого представлены в табл. 2-3. Просеять в лабораторных условиях цельное сырье не представляется возможным, поэтому для цельного сырья контролируется только нижний предел измельченности (табл. 1). Содержание частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 3 мм, в исследуемых партиях цельного сырья колебалось от 2,83 до 6,36% (табл. 1), поэтому рекомендуется установить норму по этому показателю не более 7%. Содержание частиц, не проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 7 мм, в исследованных партиях измельченного

сырья колебалось от 9,92% до 14,20% (табл. 2), поэтому рекомендуем установить норму по этому показателю не более 15%.

Таблица 2. Результаты товароведческого анализа травы астрагала шерстистоцветкового (измельченное сырье)

N п/п	Место и дата сбора сырья	Фаза вегетации	Масса партии, кг	Влажность, %	Зола, %		Сырье, изменившее окраску (пожелтевшее и потемневшее), %	Стеблей толщину свыше 3 мм, %	Частиц, проходящих сквозь сито 0,5 мм, %	Частиц, не проходящих сквозь сито 7 мм, %	Органической примеси, %	Минеральной примеси, %
					общая, %	нерастворимая в 10% HCl, %						
1	ООО «Компания ХОРСТ», VI-2017	Цветение	1,9	9,14	5,73	0,87	1,28	5,42	5,54	10,25	0,49	1,24
2	Курская область, окр. с. Горшечное VII-2017	Цветение	2,1	10,41	5,23	1,32	4,15	3,39	7,28	9,92	0,67	0,81
3	Курская область, окр. с. Горшечное VII-2018	Цветение	2,3	12,01	6,18	1,09	3,81	4,56	9,15	11,83	0,34	1,09
4	ООО «Компания ХОРСТ», VI-2018	Цветение	1,7	11,58	4,17	1,29	1,12	7,21	5,62	14,20	0,81	0,61
5	ООО «ЛекрасЭТ», VII-2018	Цветение	1,8	12,46	5,90	0,60	4,39	6,05	6,86	12,27	0,69	1,42

Таблица 3. Результаты товароведческого анализа травы астрагала шерстистоцветкового (порошкованное сырье)

N п/п	Место и дата сбора сырья	Фаза вегетации	Масса партии, кг	Влажность, %	Зола, %		Частиц, не проходящих сквозь сито 2 мм, %	Частиц, проходящих сквозь сито 0,18 мм, %
					общая, %	нерастворимая в 10% HCl, %		
1	ООО «Компания ХОРСТ», VI-2014	Цветение	1,9	9,10	5,52	0,91	4,36	3,53
2	Курская область, окр. с. Горшечное VII-2014	Цветение	2,1	10,51	5,44	1,21	2,68	4,03
3	Курская область, окр. с. Горшечное VII-2015	Цветение	2,3	12,17	6,01	1,01	3,39	4,29
4	ООО «Компания ХОРСТ», VI-2015	Цветение	1,7	11,48	4,39	1,17	4,12	3,36
5	ООО «ЛекрасЭТ», VII-2015	Цветение	1,8	12,32	5,72	0,59	3,72	2,85

Содержание частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 0,5 мм, в исследованных партиях измельченного сырья колебалось от 5,54% до 9,15% (табл. 2), поэтому рекомендуем установить норму по этому показателю не более 10%. Содержание частиц, не проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм, в исследованных партиях порошкованного сырья колебалось от

2,68% до 4,36% (табл. 3), поэтому рекомендуем установить норму по этому показателю не более 5%. Содержание частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 0,18 мм, в исследованных партиях порошкованного сырья колебалось от 2,85% до 4,29% (табл. 3), поэтому рекомендуем установить норму по этому показателю не более 5%.

Согласно установленной ранее норме, содержание сырья, изменившего окраску (пожелтевшего и потемневшего), не должно превышать 5% [7]. При проведении испытаний данный показатель в исследуемых партиях цельного и измельченного сырья находился в пределах 1,12-4,54% (табл. 1-2). Поэтому считаем возможным оставить норму по этому показателю для сырья астрагала шерстистоцветкового прежней, не более 5%. Содержание стеблей толщиной свыше 3 мм в исследованных партиях цельного и измельченного сырья (табл. 1-2) находилось в пределах 3,64-7,34%, что соответствует установленным ранее значениям [7]. Поэтому считаем возможным оставить норму по этому показателю прежней, не более 8%.

Содержание органической примеси в траве астрагала шерстистоцветкового по данным проведенного нами товароведческого анализа колеблется для цельного и измельченного сырья от 0,29 до 0,89% (табл.1-2), что соответствует установленным ранее значениям и современным требованиям нормативной документации [3, 7]. Поэтому считаем возможным оставить норму по этому показателю прежней, не более 1%. Как показали результаты анализов, содержание минеральной примеси в цельном и измельченном сырье находится в пределах от 0,50 до 1,56% (табл. 1-2), что немного выше нормы, установленной ГФ 14 для лекарственного растительного сырья [3]. Однако учитывая морфологические особенности травы астрагала шерстистоцветкового (обильное опушение), считаем возможным оставить норму по этому показателю прежней, не более 2%.

Анализ литературных данных и нормативной документации показал, что определение содержания экстрактивных веществ в траве астрагала шерстистоцветкового ранее не проводилось. Результаты проведенных нами анализов средних проб от 5 партий исследуемого сырья показывают, что содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой, для цельного, измельченного и порошкованного сырья находится в пределах от 28,4 до 36,5% (рис. 1-3). Поэтому считаем возможным установить норму по этому показателю не менее 25%.

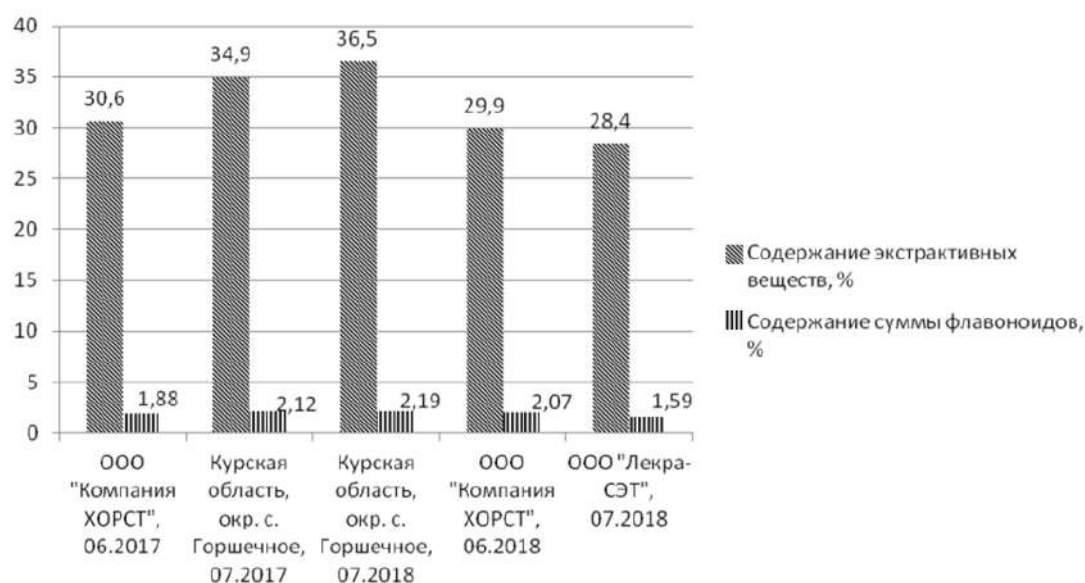


Рис. 1. Содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой, и флавоноидов в траве астрагала шерстистоцветкового (цельное сырье)

Согласно данным литературы, одной из основных групп действующих веществ астрагала шерстистоцветкового, определяющих его фармакологическую активность, являются флавоноиды, [1, 6, 9, 10]. Поэтому для стандартизации сырья по данному показателю нами была установлена норма содержания суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид. При проведении количественного определения содержания суммы флавоноидов в 5 партиях травы астрагала шерстистоцветкового установлено, что содержание флавоноидов в пересчете на гиперозид в

цельном, измельченном и порошкованном сырье находится в пределах от 1,59 до 2,19% (рис. 1-3). В связи с этим рекомендуем установить норму по этому показателю не менее 1,3%.

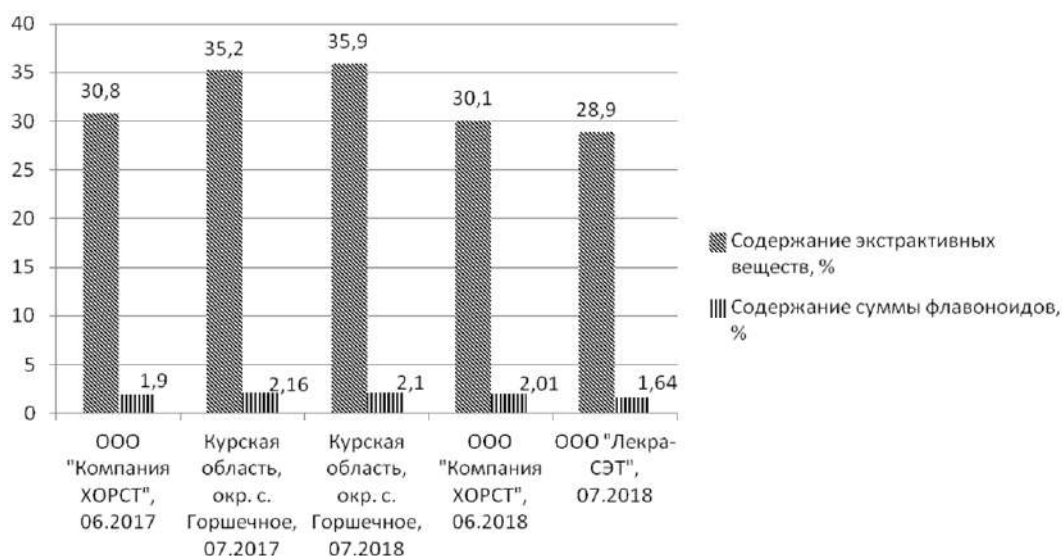


Рис. 2. Содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой, и флавоноидов в траве астрагала шерстистоцветкового (измельченное сырье)

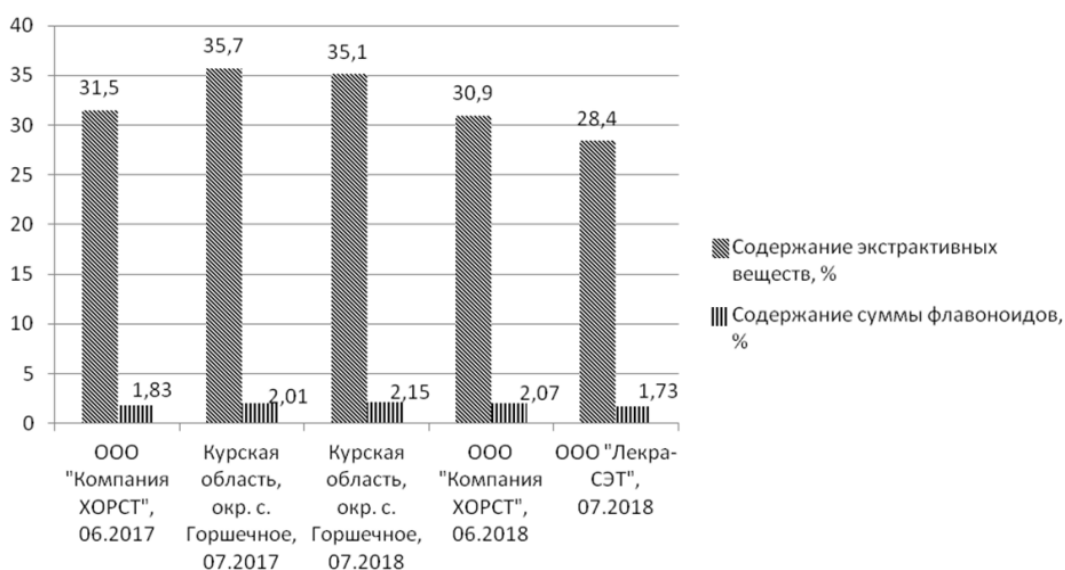


Рис. 3. Содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой, и флавоноидов в траве астрагала шерстистоцветкового (порошкованное сырье)

## Заключение

На основе данных ФС 42-533-72 и требований Государственной Фармакопеи 14 издания разработаны числовые показатели качества для травы астрагала шерстистоцветкового. Установлены нормы содержания в сырье влаги, золы общей, золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте, примесей, экстрактивных веществ, извлекаемых водой, флавоноидов, в пересчете на гиперозид, а также пределы степени измельченности сырья. Полученные результаты позволяют проводить стандартизацию цельного, измельченного и

порошкованного сырья в соответствии с требованиями современной нормативной документации к лекарственному растительному сырью.

## Литература (references)

1. Буданцев А.Л. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т.3. Семейства Fabaceae-Apiaceae. – СПб., М.: Товарищество научных изданий КМК, 2010. – 601 с. [Budancev A.L. *Rastitel'nye resursy Rossii: Dikorastushchie cvetkovye rasteniya, ih komponentnyj sostav i biologicheskaya aktivnost'*. T.3. Semejstva Fabaceae-Apiaceae. Plant resources of Russia: Wild flowering plants, their component composition and biological activity. V.3. Fabaceae-Apiaceae families. – Saint-Petersburg, Moscow: Tovarishchestvo nauchnyh izdanij KMK, 2010. – 601 p. (in Russian)]
2. Государственный Реестр лекарственных средств. Электронная версия. – М. – 2010. URL:<http://grls.rosminzdrav.ru> [*Gosudarstvennyj Reestr lekarstvennyh sredstv. EHlektronnaya versiya*. State Register of Medicines. Electronic version. – М. – 2010. URL:<http://grls.rosminzdrav.ru> (in Russian)]
3. Государственная фармакопея 14 издание. Электронное издание. – 2018. URL:<http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> [*Gosudarstvennaya farmakopeya 14 izdanie*. State Pharmacopoeia 14th edition. Elektronnoe izdanie. – 2018. URL:<http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (in Russian)]
4. Маевский П.Ф. Флора средней полосы европейской части России. 10-е изд. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2006. – 330 с. [Maevskij P.F. *Flora srednej polosy evropejskoj chasti Rossii. 10-e izd.* Flora of the middle zone of the European part of Russia. 10<sup>nd</sup> ed. – Moscow: Tovarishchestvo nauchnyh izdanij KMK, 2006. – 330 p. (in Russian)]
5. Позднякова Т.А., Бубенчиков Р.А. Разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в траве астрагала шерстистоцветкового (*Astragalus dasyanthus* L.) // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2018. – Т.21, №6. – С. 10-15. [Pozdnyakova T.A., Bubenichikov R.A. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii*. Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. – 2018. – V.21, N6. – P. 10-15. (in Russian)]
6. Сергалиева М.У., Мажитова М.В., Самотруева М.А. Растения рода астрагал: перспективы применения в фармации // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т.10, №2. – С. 17-31. [Sergalieva M.U., Mazhitova M.V., Samotrueva M.A. *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. Astrakhan Medical Journal. – 2015. – V.10, N2. – P. 17-31. (in Russian)]
7. ФС 42-533-72 «Трава астрагала шерстистоцветкового», утв. 13.12.1972. – 3 с. [FS 42-533-72 «*Trava astragala sherstistocvetkovogo*». «The herb *Astragalus dasyanthus* L.» utv. 13.12.1972. – 3 p. (in Russian)]
8. Шредер А.П. Правила сбора и сушки лекарственных растений. – М.: Медицина, 1985. – 328 с. [SHreder A.P. *Pravila sbora i sushki lekarstvennyh rastenij*. Rules for the collection and drying of medicinal plants. – Moscow: Medicine, 1985. – 328 p. (in Russian)]
9. Auyeung K.K., Woo P.K., Law P.C. et al. *Astragalus* saponins modulate cell invasiveness and angiogenesis in human gastric adenocarcinoma cells // *Journal Ethnopharmacology*. – 2012. – V.141, N2. – P. 635-641.
10. Chen Y., Wang D., Hu Y. et al. *Astragalus* polysaccharide and oxymatrine can synergistically improve the immune efficacy of Newcastle disease vaccine in chicken // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2010. – V.46, N4. – P. 425-428.

## Информация об авторах

Позднякова Татьяна Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева». E-mail: [pozdneyakova.tatyana.72@mail.ru](mailto:pozdneyakova.tatyana.72@mail.ru)

Бубенчиков Роман Александрович – доктор фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [fg.ksmu@mail.ru](mailto:fg.ksmu@mail.ru)

УДК 615.322:582.755

14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.24

**К РАЗРАБОТКЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА РАСТИТЕЛЬНОЙ КОМПОЗИЦИИ АНГИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ**© Мирович В.М.<sup>1</sup>, Посохина А.А.<sup>1</sup>, Петухова С.А.<sup>1</sup>, Цыренжапов А.В.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, Россия, 664003, Иркутск,

ул. Красного восстания, 1

<sup>2</sup>Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, Россия, 664003, Иркутск,

ул. Борцов Революции, 1

*Резюме***Цель.** Установление оптимального соотношения растительных компонентов в композиции ангиопротекторного действия.**Методика.** Обоснование оптимального компонентного состава растительной композиции ангиопротекторного действия по результатам количественного содержания биологически активных веществ и влияния на антиоксидантную активность. Количественное содержание флавоноидов, фенолкарбоновых кислот определяли спектрофотометрическим методом, аскорбиновой кислоты и суммы полифенолов – титриметрическими методами. Антиоксидантную активность исследовали в опытах *in vitro* на сыворотке донорской крови с определением содержания диеновых конъюгатов и малонового диальдегид. Индукцию перекисного окисления вызывали ионами  $Cu^{2+}$ .**Результаты.** Составлено 5 растительных композиций, содержащих сырье фармакопейных растений, обладающих антиоксидантным, капилляроукрепляющим, венотонизирующим и противовоспалительным действием. На основании фитохимического анализа извлечений растительных композиций, вариант композиции С содержал наибольшее количество флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, аскорбиновой кислоты, полифенольных соединений, экстрактивных веществ. Изучение антиоксидантной активности вариантов также показало наибольшую активность композиции С.**Заключение.** Теоретически обоснован состав растительной композиции ангиопротекторного действия, включающей сырье 6 фармакопейных растений. Экспериментально установлено оптимальное соотношение компонентов в этой растительной композиции, содержащей наибольшее количество флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, полифенольных соединений, аскорбиновой кислоты, экстрактивных веществ и обладающей высокой антиоксидантной активностью.*Ключевые слова:* растительная композиция, антиоксидантная активность, флавоноиды**TO THE DEVELOPMENT OF THE COMPONENT CONSTITUTION OF THE PLANT COMPOSITION OF ANGIOPROTECTIVE ACTION**Mirovich V.M.<sup>1</sup>, Posokhina A.A.<sup>1</sup>, Petukhova S.A.<sup>1</sup>, Tsyrenzhapov A.V.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Irkutsk state medical university, 1, Krasnogo vosstaniya St., 664003, Irkutsk, Russia<sup>2</sup>Scientific center of reconstructive and recovery surgery from the Russian Academy of Medical Science, 1, Borcov Revoljucii, 664003, Irkutsk, Russia*Abstract***Objective.** Establishing the optimal ratio of plant components in the composition of angioprotective action.**Methods.** Justification of the optimal component consists of the plant composition of the angioprotective effect according to the results of the quantitative content of biologically active substances and the effect on antioxidant activity. The quantitative content of flavonoids, phenolcarboxylic acids were determined spectrophotometrically, ascorbic acid and the amount of polyphenols were determined by the titrimetric methods. The antioxidant activity was studied in *in vitro* experiments on donor blood serum with the determination of the content of diene conjugates and malondialdehyde. The peroxidation induction was caused by  $Cu^{2+}$  ions.

**Results.** 5 plant compositions containing raw materials of pharmacopeia plants with antioxidant, capillary-strengthening, venotizing and anti-inflammatory effects were composed. Based on the phytochemical analysis of the extracts of plant compositions, the variant of composition C contained the largest amount of flavonoids, phenolcarboxylic acids, ascorbic acid, polyphenolic compounds, and extractive substances. A study of the antioxidant activity of the variants also showed the highest activity of composition C.

**Conclusion.** The content of the plant composition of angioprotective action, including the raw materials of 6 pharmacopeia plants, is theoretically substantiated. The optimum ratio of the components in this plant composition containing the highest number of flavonoids, phenolcarboxylic acids, polyphenolic compounds, ascorbic acid, extractive substances and having high antioxidant activity was experimentally established.

*Keywords:* herbal composition, antioxidant activity, flavonoids

## Введение

В настоящее время наблюдается тенденция роста к применению лекарственных растений и препаратов, полученных на их основе. Все большую популярность обретают вопросы создания лекарственных препаратов на основе индивидуального растительного сырья и сборов. Растительные многокомпонентные сборы становятся все более актуальными, поскольку обладают достаточно широким спектром фармакологического действия и имеют минимальные побочные эффекты даже при длительном применении. Постоянно изменяющиеся условия жизни, внедрение компьютерных технологий привели к развитию гиподинамии, и в связи с этим возросло количество хронических заболеваний, в том числе и венозных. На российском фармацевтическом рынке представлен достаточно широкий ассортимент лекарственных препаратов, предназначенных для профилактики и лечения заболеваний вен, однако все они получены синтетическим или полусинтетическим путем. Препаратов растительного происхождения ограничено количество.

Предлагается растительная композиция ангиопротекторного действия, которая включает сырье растений каштана конского, володушки многожилчатой, лабазника вязолистного, аронии черноплодной, земляники лесной, календулы лекарственной. Химический состав семян каштана конского представлен тритерпеновыми соединениями (эсцин, криптоэсцин), кумаринами (эскулетин, эскулин, фраксетин), флавоноидами (кемпферол, кверцетин) [7]. Данная комбинация биологически активных соединений обеспечивает повышение тонуса венозных сосудов, препятствует образованию тромбов, обладает капилляропротекторным действием.

Химический состав травы володушки многожилчатой представлен флавоноидами (кверцетин, изокверцитрин, изорамнетин-3-рутинозид, рутин), тритерпеновыми соединениями, дубильными веществами, аскорбиновой кислотой [10]. Такой комплекс химических соединений подтверждает, что данное растение обладает противовоспалительным действием и Р-витаминной активностью, то есть повышает тонус вен, снижает застой крови, а также уменьшает ломкость капилляров, восстанавливает их проницаемость, при этом улучшается микроциркуляция и лимфоотток.

В качестве сырья лабазника вязолистного нами выбраны цветки, которые так же содержат флавоноиды (кверцетин, спиреозид), фенологликозиды (метилсалицилат, гаультерин), кумарины, дубильные вещества, аскорбиновую кислоту. Цветки лабазника вязолистного обладают противовоспалительным, антиоксидантным, иммуностимулирующим, регенерирующим, антикоагулянтным действием [9].

За счет высокого содержания антоцианов (цианидин-3-глюкозид), флавоноидов (гесперидин, рутин, кверцетин) и аскорбиновой кислоты плоды аронии черноплодной оказывают антиоксидантное и капилляроукрепляющее действие [8]. В цветках календулы лекарственной содержится большое количество каротинолидов ( $\alpha$ -каротин,  $\beta$ -каротин, ликопин, виолаксантин, лютеин), тритерпеновых соединений (календулозиды А, В, С, D), а также содержится рутин, хлорогеновая и кофейная кислоты, что подтверждает наличие противовоспалительных и антиоксидантных свойств этого растения [5]. Препараты календулы лекарственной снижают кровяное давление, уменьшают отеки, проявляют седативное действие [3].

Листья земляники лесной содержат аскорбиновую кислоту, флавоноиды (рутин, лютеолин, кверцетин, кемпферол), скополетин, эллаговую, ферулловую, галловую кислоты, дубильные вещества. Листья земляники лесной обладают диуретическим, противовоспалительным, ранозаживляющим, антигипоксическим и антиоксидантным действием [3].

В растительных композициях контролировалось содержание флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, полифенольных соединений, аскорбиновой кислоты и экстрактивных веществ. Флавоноиды (производные флавана, флавонола) обладают противовоспалительной, Р-витаминной активностью и антиоксидантным действием. Фенолкарбоновые кислоты обладают противовоспалительным и антиоксидантным действием. Аскорбиновая кислота участвует во многих видах окислительно-восстановительных реакций, обеспечивает нормальную проницаемость стенок капиллярных сосудов, повышает их эластичность и прочность, проявляет антиоксидантную активность.

Сумму биологически активных веществ, в том числе тритерпеновых соединений, контролировали по содержанию экстрактивных веществ, извлекаемых 50% спиртом этиловым.

Целью исследования явилось установление оптимального соотношения растительных компонентов в композиции ангиопротекторного действия.

## Методика

Материалом для проведения испытаний явились образцы лекарственного растительного сырья: каштана конского семена – *Aesculi hippocastani semen* (ТУ 64-4-75-87), володушки многожилчатой трава – *Bupleuri multinervis herba* (ВФС 42-580-76), лабазника вязолистного цветки – *Filipendulae ulmariae flores* (ВФС 42-1777-87), аронии черноплодной сухие плоды – *Aroniae melanocarpae sicco fructus* (ФС.2.5.0003.15), земляники лесной листья – *Fragariae vescae folia* (ФС.2.5.0016.15), календулы лекарственной цветки – *Calendulae officinalis flores* (ФС.2.5.0030.15). Сырье приобретено через аптечную сеть, его качество соответствовало требованиям нормативных документов.

Оптимальное соотношение компонентов для растительной композиции ангиопротекторного действия определено по максимальному содержанию суммы флавоноидов, суммы фенолкарбоновых кислот, суммы полифенольных соединений, аскорбиновой кислоты, экстрактивных веществ, извлекаемых 50% спиртом этиловым и с наибольшей антиоксидантной активностью. У пациентов с венозными заболеваниями наблюдается дисбаланс антиоксидантной системы, что требует регуляции окислительного стресса, поэтому нами учитывалось в составе растительной композиции ангиопротекторного действия не только содержание биологически активных веществ, но и антиоксидантная активность. Для этого было проведено исследование 5 растительных композиций (А, В, С, D, F) с различной комбинацией компонентов (табл. 1).

Таблица 1. Состав растительных композиций с разным количественным соотношением ингредиентов для исследований по разработке лекарственного сбора ангиопротекторного действия

Компоненты	Содержание компонентов, %				
	А	В	С	D	F
Семена конского каштана обыкновенного	10	20	20	30	20
Трава володушки многожилчатой	20	30	20	20	30
Цветки лабазника вязолистного	10	20	30	20	20
Плоды аронии черноплодной сухие	20	10	10	10	20
Листья земляники лесной	20	10	10	10	5
Цветки календулы лекарственной	20	10	10	10	5
Итого	100	100	100	100	100

Примечание: А, В, С, D, F – название растительной композиции

Из растительных композиций готовили извлечения 50% спиртом этиловым в соотношении 2:50 методом мацерации при настаивании в течение 24 ч. при комнатной температуре. Далее извлечения фильтровали, для изучения антиоксидантной активности проводили деалкоголизацию части извлечения, которую доводили до первоначального объема водой очищенной.



Обнаружение биологически активных веществ в растительных композициях проводили в спиртовых и водных извлечениях. В спиртовых извлечениях определяли присутствие флавоноидов (с 10% спиртовым раствором NaOH, 10% спиртовым раствором AlCl<sub>3</sub>, проба Синода), кумаринов (лактонная проба, реакция азосочетания). Водные извлечения испытывали на содержание дубильных веществ (с 1% раствором желатина, 1% раствором железа (III) аммония сульфата).

С помощью метода тонкослойной хроматографии на пластинках Sorbfil в растительных композициях определяли присутствие тритерпеновых соединений (система хлороформ – этанол – вода (59:33:8), проявитель концентрированная кислота серная), аскорбиновой кислоты (система этилацетат – уксусная кислота ледяная (80:20), проявитель 0,05% раствор 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия), флавоноидов и фенолкарбоновых кислот (система н-бутанол – кислота уксусная ледяная – вода (4:1:5), проявитель 1% спиртовой раствор AlCl<sub>3</sub>, УФ-свет 350 нм).

Количественное содержание флавоноидов определяли спектрофотометрическим методом, расчет процентного содержания суммы флавоноидов проводили с использованием стандартного образца рутин (ФС 42-2508-87). Содержание суммы фенолкарбоновых кислот определяли спектрофотометрическим методом, расчет процентного содержания вели в пересчете на хлорогеновую кислоту. Количественное определение аскорбиновой кислоты, полифенольных соединений проводили титриметрическими методами, содержание экстрактивных веществ – гравиметрическим методом [4]. Антиоксидантную активность извлечений изучали в опытах *in vitro* на сыворотке донорской крови. Для этого 1 мл деалкоголизированного извлечения смешивали с 2 мл сыворотки донорской крови. Индукцию перекисного окисления липидов вызывали прибавлением 0,1 мл 0,5 М раствора CuSO<sub>4</sub> [6]. В контрольном опыте вместо извлечения прибавляли 1 мл воды очищенной. Реакционную смесь инкубировали при температуре 37°C в течение 24 часов в термостате. Далее проводили определение содержания диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) [1, 2]. Измерение оптической плотности испытуемых растворов проводили на спектрофотометре марки LEKI SS-1207-UV.

Результаты полученных исследований подвергали статистической обработке с помощью статистического пакета Statistica MS Excel. Анализ проводили в шести повторностях (n=6), количественные данные представлены в виде среднего арифметического (M) и ошибки среднего арифметического ( $\pm m$ ). Для выявления статистической значимости различий использовали параметрический критерий Стьюдента (t). Различия считали значимыми при доверительной вероятности  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

В составе биологически активных веществ растительных композиций А, В, С, D, F с использованием качественных реакций и тонкослойной хроматографии обнаружено содержание флавоноидов, кумаринов, тритерпеновых соединений, антоцианов, аскорбиновой кислоты и дубильных веществ. Максимальное количество флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, полифенольных соединений, аскорбиновой кислоты и экстрактивных веществ содержится в извлечении из растительной композиции С (табл. 2).

Таблица 2. Количественное содержание в извлечениях из вариантов растительных композиций флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, аскорбиновой кислоты, полифенольных соединений и экстрактивных веществ

Растительная композиция	Содержание				
	СФЛ, мг%	СФКК, мг%	АК, мг%	ПФС, %	ЭВ, %
А	37,04 $\pm$ 2,1	32,4 $\pm$ 1,2	8,93 $\pm$ 0,24	0,44 $\pm$ 0,02	1,25 $\pm$ 0,04
В	47,01 $\pm$ 1,5	30,8 $\pm$ 1,3	8,91 $\pm$ 0,26	0,49 $\pm$ 0,01	1,27 $\pm$ 0,05
С	55,90 $\pm$ 2,4	38,4 $\pm$ 1,2	8,94 $\pm$ 0,25	0,52 $\pm$ 0,02	1,34 $\pm$ 0,07
D	40,66 $\pm$ 1,3	18,8 $\pm$ 0,6	5,85 $\pm$ 0,15	0,40 $\pm$ 0,01	1,33 $\pm$ 0,03
F	46,12 $\pm$ 2,8	12,0 $\pm$ 0,7	5,94 $\pm$ 0,14	0,35 $\pm$ 0,01	1,28 $\pm$ 0,06

Примечание. А, В, С, D, F – название растительной композиции; СФЛ – сумма флавоноидов, СФКК – сумма фенолкарбоновых кислот, АК – аскорбиновая кислота, ПФС – полифенольные соединения, ЭВ – экстрактивные вещества

При исследовании полученных извлечений из растительных композиций А, В, С, D, F в опытах *in vitro* на содержание ДК и МДА в сыворотке донорской крови человека, нами установлено, что все композиции подавляют образование ДК в сравнении с контрольным образцом (вода очищенная) от 10,50 до 37,00% (табл. 3). Самое большое снижение уровня ДК установлено для растительной композиции С, которое составляет 37,00%.

Таблица 3. Содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в извлечениях из вариантов растительных композиций

Растительная композиция	ДК		МДА	
	Содержание в мкмоль/мл	Ингибирование, в %	Содержание в мкмоль/мл	Ингибирование, в %
А	67,53±5,51	10,50	11,91±0,55	15,78
В	58,54±3,23	22,50	13,08±0,61	7,50
С	47,51±1,49	37,00	4,62±0,45	67,33
D	58,82±3,83	22,00	12,74±0,56	9,90
F	55,54±1,94	26,60	13,23±0,58	6,40
Контроль (вода очищенная)	75,5±3,11	-	14,14±1,02	-

Примечание. А – ; В – ; С – ; D – ; F – название растительной композиции; ДК – диеновые конъюгаты, МДА – малоновый диальдегид

Все тестируемые извлечения, полученные из растительных композиций, ингибируют образование МДА в сыворотке донорской крови (табл.3). По отношению к воде очищенной (контрольный опыт) подавление образования МДА составляет от 6,40 до 67,33%. Растительная композиция С максимально снижает содержание в сыворотке крови МДА.

В растительной композиции С установлено содержание суммы полифенольных соединений – 11,96±0,42%, суммы флавоноидов в пересчете на рутин 4,24±0,13%, суммы фенолкарбоновых кислот 3,31±0,06%, аскорбиновой кислоты – 0,25±0,03%, экстрактивных веществ, извлекаемых водой очищенной – 33,01±0,4%, экстрактивных веществ, извлекаемых спиртом этиловым 50% – 43,60±0,8%.

## Обсуждение результатов

Ангиопротектными свойствами обладают флавоноиды, аскорбиновая кислота, тритерпеновые соединения. Влияют на проницаемость стенок капилляров, их эластичность и прочность флавоноиды (кверцетин, рутин, гесперидин), антоцианы (цианидин-3-глюкозид), аскорбиновая кислота. Флавоноиды и другие фенольные соединения защищают аскорбиновую кислоту от окисления и потенцируют влияние друг друга. В медицинской практике, например, используется лекарственное средство «Аскорутин», в состав которого входят флавоноиды - рутин и аскорбиновая кислота. В предлагаемой нами растительной композиции содержится комплекс биологически активных веществ, включающий флавоноиды (рутин, лютеолин, кверцетин, кемпферол), антоцианы (цианидин-3-глюкозид), фенолкарбоновые кислоты, кумарины, дубильные вещества, аскорбиновую кислоту и тритерпеновые соединения. Растительная композиция С содержит максимальное количество фенольных соединений (флавоноидов, фенолкарбоновых кислот), аскорбиновой кислоты, экстрактивных веществ, которые содержат сумму полифенольных и тритерпеновых соединений.

Флавоноиды обладают способностью связывать металлы (ионы железа, меди) в прочные комплексы с образованием каталитически неактивных комплексов и проявляют антиоксидантную активность. Экспериментальные данные показали, что растительная композиция С обладает наибольшей антиоксидантной активностью (ингибирует образование диеновых конъюгатов в сравнении с контролем на 37,00%, а малонового диальдегида – на 67,33%), и она принята нами как базовая для создания лекарственного сбора ангиопротекторного действия.

В состав лекарственного сбора ангиопротекторного действия введено сырье растений, разрешенных к использованию в медицинской практике, в следующих соотношениях: семена конского каштана обыкновенного – 20%, трава володушки многожилчатой – 20%, цветки лабазника вязолистного – 30%, плоды аронии черноплодной сухие – 10%, листья земляники лесной – 10%, цветки календулы лекарственной – 10%.

## Заключение

В результате проведенного комплекса испытаний экспериментально установлено, что вариант растительной композиции С имеет высокую антиоксидантную активность, содержит наибольшее количество флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, полифенольных соединений, аскорбиновой кислоты, экстрактивных веществ и может быть базовым для создания на её основе растительных средств ангиопротекторного действия.

## Литература (references)

1. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 33 – 35. [Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.I. *Laboratornoe delo*. Laboratory science. – 1983. – N 3. – P. 33 – 35. (in Russian)]
2. Гончаренко М.С., Латина А.М. Метод оценки перекисного окисления липидов // Лабораторное дело. – 1985. – № 1. – С. 60-61. [Goncharenko M.S., Latinova A.M. *Laboratornoe delo*. Laboratory science. – 1985. – N 1. – P. 60-61. (in Russian)]
3. Гончарова Т.А. Энциклопедия лекарственных растений: (лечение травами): в 2-х т, Т.1. – М: Изд. Дом МСП, 2004. – 560 с. [Goncharova, T.A. *Ehntsiklopediya lekarstvennykh rastenii: (lechenie travami)*. Encyclopedia of medicinal plants: (herbal treatment). – Moskva: Izd. Dom MSP, 2004. – 560 p. (in Russian)]
4. Государственная фармакопея РФ. 14 издание. Т.2. – М, 2018. [Gosudarstvennaya farmakopeya RF. 14 izdanie. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14th edition. V.2. – Moskva, 2018. (in Russian)]
5. Кащенко Н.И., Оленников Д.Н. Спектрофотометрический анализ фенольных соединений календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.). Ревизионное исследование существующих методов // Бутлеровские сообщения. – 2014. – Т.37, №.1. – С. 146-155. [Kashchenko N.I., Olennikov D.N. *Butlerovskie soobshcheniya*. Butlerov messages. – 2014. – V. 37, N 1. – P. 146-155. (in Russian)]
6. Шаварда А.Л., Чемесова И.И., Беленовская Л.М. и др. Антиоксидантная активность видов флоры Алтая // Растительные ресурсы. – 1998. – Т.34, вып.2. – С. 1-7. [Shavarda A.L., Chemesova I.I., Belenovskaja L.M. i dr. *Rastitel'nye resursy*. Plant resources. – 1998. – V.34, vyp.2. – P. 1-7. (in Russian)]
7. Шейченко В. И., Азаркова А.Ф., Мешков А.И. и др. Изучение и ЯМР-анализ сухого очищенного экстракта каштана конского обыкновенного (*Aesculus hippocastanum* L.) // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2017. – Т.20. – №.4. – С. 3-10. [Shejchenko V. I., Azarkova A.F., Meshkov A.I. i dr. *Voprosy biologicheskoi, meditsinskoj i farmatsevticheskoi khimii*. Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. – 2017. – V.20, N.4. – P. 3-10. (in Russian)]
8. Hwang Y., Hwang E. S. Quality characteristics and antioxidant activity of Sulgidduk prepared by addition of aronia powder (*Aronia melanocarpa*) // Korean Journal of Food Science and Technology. – 2015. – V.47, N4. – P. 452-459.
9. Krasnov E.A., Raldugin V.A., Shilova V., Avdeeva E. Yu. Phenolic compounds from *Filipendula ulmaria* // Chemistry of natural compounds. – 2006. – V. 42, N2. – P. 148-151.
10. Olennikov D.N., Partilkhayev V.V. Flavonoids and phenylpropanoids from several species of *Bupleurum* growing in Buryatia // Chemistry of Natural Compounds. – 2013. – V. 48, N6. – P. 1078-1082.

## Информация об авторах

Мирович Вера Михайловна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mirko02@yandex.ru

Посохина Алина Алексеевна – аспирант кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alinapos@yandex.ru

Петухова Светлана Андреевна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: lanaretukhova@gmail.com

Цыренжапов Арсен Владимирович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России и научный сотрудник Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН. E-mail: a.tsyrenzharov@ismu.baikal.ru

УДК 615.07:612.17

14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.25

**ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИДЕНТИФИКАЦИИ НОВОГО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ**© **Компанцева Е.В., Луценко Д.Н., Кодониди И.П., Червонная Н.М.***Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Россия, 357532, Пятигорск, Калинина, 11**Резюме*

**Цель.** Изучение и разработка методик идентификации БАВ N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина (VMA-10-15).

**Методика.** Для проведения химических реакций использовали раствор 0,5 % водный раствор биологически активного вещества. Для определения чувствительности использовали метод последовательных разведений для реакций, протекающих в растворе. Для реакций с порошком БАВ использовали 0,2% спиртовой раствор, алиquotы которого последовательно упаривали досуха. Все реактивы для проведения химических реакций готовили, согласно ОФС.1.3.1.1.0001.15 «Реактивы. Индикаторы» Образцы для записи ИК-спектров готовили методом прямого прессования с оптически чистым бромистым калием и регистрировали с помощью прибора ИК-Фурье в области от 4000 см<sup>-1</sup> до 500 см<sup>-1</sup>, согласно ОФС.1.2.1.1.0002.15 «Спектрометрия в инфракрасной области».

**Результаты.** Обоснованы химические реакции, которые позволяют подтвердить наличие следующих функциональных групп: кетогруппа (раствор 2,4-динитрофенилгидразина); остаток гуанидина (реакции Сакагучи, реактив Несслера); реакции соле- и комплексообразования (железа (III) хлорида раствор 5%, серебра нитрата раствор 2%); амид остатка пропионовой кислоты (щелочной гидролиз.) Полученные ИК-спектры могут быть использованы для подтверждения подлинности БАВ в сравнении со спектром СО или с прилагаемым его рисунком.

**Заключение.** Для подтверждения подлинности нового БАВ (N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина) обосновано использование химических реакций для обнаружения функциональных групп. Предложен метод ИК-спектроскопии в сравнении со спектром СО.

*Ключевые слова:* биологически активное вещество, методики идентификации, химические реакции, ИК-спектроскопия

**STUDY OF THE POSSIBILITY OF IDENTIFICATION OF A NEW BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE OF CARDIOPROTECTIVE ACTION**

Kompantseva E.V., Lutsenko D.N., Kodonidi I.P., Chervonnaya N.M.

*Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute-branch of Volgograd state medical University, 11, Kalinina Av., 357500, Pyatigorsk, Russia**Abstract*

**Objective.** Study and development of methods for identification of BAS N-[2-[4-oxo-3(4H)-quinazoliny]propionyl]-guanidine (VMA-10-15).

**Methods.** For chemical reactions, 0.5% aqueous solution of a biologically active substance was used. To determine the sensitivity, the method of successive dilutions for reactions occurring in the solution was used. For reactions with BAS powder, a 0.2% alcohol solution was used, the aliquots of which were successively evaporated dry. All reagents for chemical reactions were prepared according to the OFS.1.3.1.1.0001.15 "Reagents. Indicators" Samples for recording IR spectra were prepared by direct pressing with optically pure potassium bromide and recorded using the IR-Fourier device in the range from 4000 cm<sup>-1</sup> to 500 cm<sup>-1</sup>, according to the OFS.1.2.1.1.0002.15 "Spectrometry in the infrared region".

**Results.** The chemical reactions that allow to confirm the presence of the following functional groups are justified: keto group (solution of 2,4-dinitrophenylhydrazine); the guanidine residue (Sakaguchi test, Nessler reagent); salt- and complexation reactions (iron (III) chloride solution 5%, silver nitrate solution 2%); amide propionic acid residue (alkaline hydrolysis.)

The obtained IR spectra can be used to confirm the authenticity of the BAS in comparison with the CO spectrum or with its attached drawing.

**Conclusion.** To confirm the authenticity of the new BAS (N-[2-[4-oxo-3(4H)-quinazolinyl]propionyl]-guanidine), the use of chemical reactions for the detection of functional groups is justified. A method of IR spectroscopy was proposed in comparison with the CO spectrum..

*Keywords:* biologically active substance, identification methods, chemical reactions, IR spectroscopy

## Введение

Биологически активное вещество (БАВ) N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидин (VMA-10-15) представляет собой порошок белого цвета, со слабым специфическим запахом, который растворим в воде, мало растворим в спирте этиловом и метаноле [5]. Данный объект представляет интерес в качестве фармацевтической субстанции, так как в опытах на кроликах проявил выраженный кардиопротекторный эффект, сравнимый с таким известным препаратом как Зонипорид [3].

Целью исследования явилась разработка методик подтверждения подлинности вещества для контроля его качества и создания проекта нормативной документации.

## Методика

Для исследования в качестве объекта были использованы 2 серии соединения VMA-10-15 (рис. 1), полученные в лабораторных условиях. В качестве стандартного образца (СО) использовали дважды перекристаллизованную и высушенную до постоянной массы субстанцию N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина.

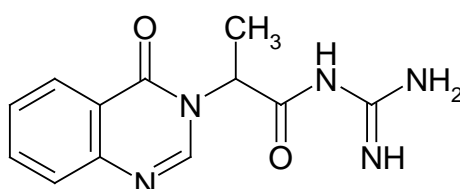


Рис. 1. Структурная формула N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина

Для проведения химических реакций использовали раствор, приготовленный по следующей методике: 0,05 г вещества (точная навеска) растворяли в 10 мл воды очищенной (раствор А). Для определения чувствительности использовали метод последовательных разведений для реакций, протекающих в растворе. Для реакций с порошком БАВ использовали 0,2% спиртовой раствор, алиquotы которого последовательно упаривали досуха. Все реактивы для проведения химических реакций готовили, согласно ОФС.1.3.1.1.0001.15 «Реактивы. Индикаторы» [2].

Реакции соле- и комплексообразования проводили с такими реактивами, как железа (III) хлорида раствор 5%, серебра нитрата раствор 2% и кобальта нитрата раствор 5% по следующей методике. К 2 мл раствора А прибавляли 2-6 капель реактива.

Реакции конденсации проводили по следующей методике: К 2 мл раствора А прибавляли по 1 мл раствора 2,4-динитрофенилгидразина и щелочной раствор гидроксилamina.

Для проведения реакции Сакагучи к 2 мл раствора А, добавили 2 мл 10%-го раствора натрия гидроксида и несколько капель 0,2% спиртового раствора а-нафтола. Содержимое пробирки хорошо перемешивали, приливали 0,5 мл раствора гипобромита и вновь перемешивали.

Реакции с реактивом Несслера проводили по следующей методике: к 2 мл раствора А добавляли 4 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, прибавляли реактив Несслера свежеприготовленный.

Для реакции щелочного гидролиза 0,2 г вещества растворили в 5 мл воды очищенной, прибавили 1 мл раствора 1 М натрия гидроксида и нагревали.

Образцы для записи ИК-спектров готовили методом прямого прессования с оптически чистым бромистым калием и регистрировали с помощью прибора ИК-Фурье в области от 4000 см<sup>-1</sup> до 500 см<sup>-1</sup>, согласно ОФС.1.2.1.1.0002.15 «Спектрометрия в инфракрасной области» [2].

## Результаты исследования и их обсуждение

Анализ структурной формулы вещества позволил выявить следующие функциональные группы: третичная аминогруппа, кетогруппа С=О, остаток пропионовой кислоты, остаток гуанидина. Исходя из строения вещества, нами был выбран ряд химических реакции для подтверждения подлинности исследуемой субстанции.

Для доказательства основных свойств БАВ нами были проведены реакции с общеалкалоидными реактивами (реактивы Драгендорфа, Бушарда, Майера, кремневольфрамовая кислота), так как они отличаются высокой чувствительностью (табл. 1).

Таблица 1. Результаты химических реакций с общеалкалоидными реактивами

Реактив	Методика	Аналитический эффект / Предел обнаружения
Реактив Драгендорфа	К 1 мл раствора А прибавляли 3-4 капли соответствующего реактива	осадок темно-коричневого цвета / 0,00005 г/мл
Реактив Майера		Отсутствие эффекта
Реактив Бушарда		Отсутствие эффекта
Кремневольфрамовая кислота		Отсутствие эффекта

Исходя из данных таблицы, положительный эффект обнаружен только при использовании реактива Драгендорфа, самого высокочувствительного общеалкалоидного реактива [1]. Отсутствие положительных реакций с остальными реактивами очевидно можно объяснить слабоосновными свойствами БАВ и наличием амидной группы в строение молекулы VMA-10-15. Кроме основных, третичная аминогруппа проявляет сильные восстановительные свойства, поэтому она может окисляться с образованием окрашенных продуктов. Для этой цели используют специальные алкалоидные реактивы (табл. 2)

Таблица 2. Результаты химических реакций с специальными реактивами

Реактив	Методика	Аналитический эффект / Предел обнаружения
Кислота азотная концентрированная	На фарфоровую чашку помещают 0,03 г вещества в виде порошка и прибавляют 1-2 капли соответствующего реактива	желтое окрашивание / 0,0003 г
Кислота серная концентрированная		Отсутствие эффекта
Реактив Эрдмана		Отсутствие эффекта
Реактив Манделина		Отсутствие эффекта
Реактив Марки		Отсутствие эффекта
Реактив Фреде		Отсутствие эффекта

Отсутствие положительного аналитического эффекта (табл. 2) позволяет предположить, что строение биологически активного вещества N-[2-[4-оксо-3(4H) -хиназолинил]пропионил]-гуанидина не позволяет протекать реакции окисления. Положительный эффект наблюдался только с кислотой азотной концентрированной, что свидетельствует о возможности реакции нитрования бензольного кольца [7].

Для подтверждения кислотных свойств (VMA-10-15) были использованы реакции соле- и комплексобразования с такими реактивами, как железа (III) хлорида раствор 5%, серебра нитрата раствор 2% и кобальта нитрата раствор 5%. Положительный эффект дали реакции с железа (III) хлорида раствор 5% и серебра нитрата раствор 2%, чувствительность которых составила, 0,0005 г/мл и 0,0005 г/мл соответственно. При использовании в качестве реактива раствор кобальта

нитрата появление осадка не наблюдалось. Данная реакция позволяет подтвердить наличие амидной группы в молекуле БАВ [1].

Реактивы раствор 2,4-динитрофенилгидразина и щелочной раствор гидроксилamina использовали для доказательства кетогруппы в N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидине. Положительный аналитический эффект (темно-оранжевое окрашивание) наблюдали с раствором 2,4-динитрофенилгидразина, как с более чувствительным реактивом по сравнению с гидроксилaminом. Чувствительность реакции – 0,001 г/мл. Для обнаружения остатка гуанидина в исследуемом БАВ были предложены две реакции: реакция Сакагучи (наблюдали появление красного окрашивания; чувствительность реакции – 0,001 г/мл.) и реакция с реактивом Несслера (наблюдали изменение окраски в оранжевый цвет, при нагревании выпадал осадок желтого цвета; чувствительность реакции – 0,005 г/мл).

В виду того, что соединение представляет собой амид остатка пропионовой кислоты и гуанидина был проведен щелочной гидролиз. Ощущали запах аммиака, лакмусовая бумага окрасилась в синий цвет. Чувствительность реакции составила 0,002 г/мл. При добавлении кислоты хлористоводородной концентрированной наблюдали выпадение осадка белого цвета, что подтверждает положительный эффект, проведенной реакции гидролиза [6]. Кроме химических реакций для идентификации органических БАВ Государственная Фармакопея рекомендует для установления подлинности физико-химические методы, такие как инфракрасная спектromетрия, абсорбционная спектрофотометрия [2].

Метод ИК-спектроскопии нашел широкое применение для установления подлинности веществ, потому что анализ спектра БАВ позволяет идентифицировать полосы поглощения, соответствующие определенным функциональным группам в структуре соединения. На рис. 2 приведен ИК-спектр поглощения БАВ N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина.

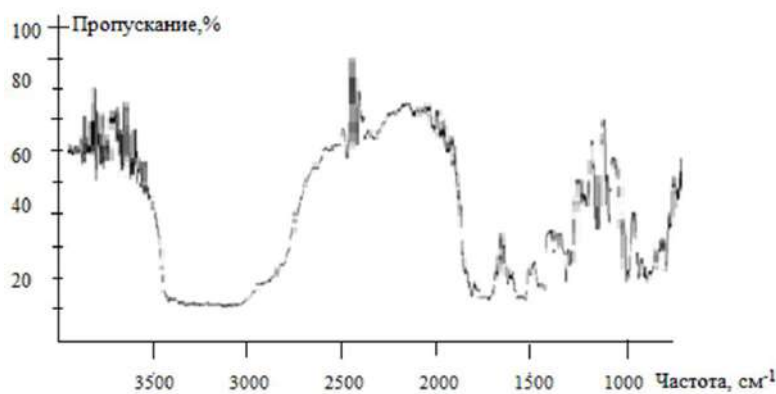


Рис. 2. ИК-спектр субстанции N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина

В соответствии с ОФС.1.2.1.1.0002.15 «Спектрометрия в инфракрасной области» идентификацию проводят в сравнении с измеренным спектром стандартного образца. Поэтому был снят ИК-спектр стандартного образца БАВ, представленный на рис. 3.

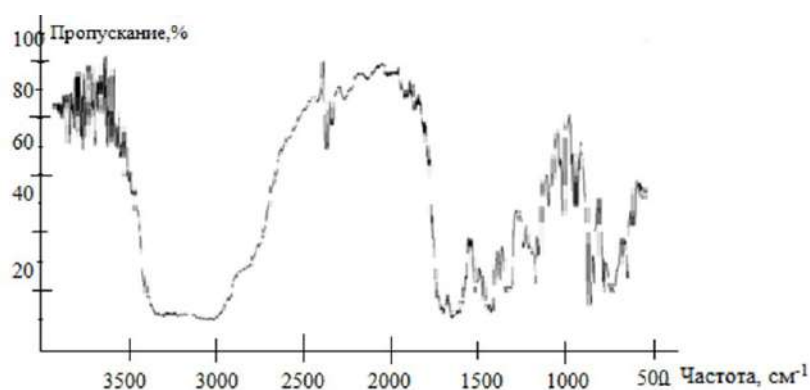


Рис. 3. ИК-спектр стандартного образца БАВ N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина

Приведенные ИК-спектры (рис. 2 и 3) оказались идентичны, что свидетельствует о подлинности исследуемого образца VMA-10-15. На основании анализа полученных ИК спектров и литературных данных составлена таблица отнесения полос поглощения к структурным фрагментам молекулы N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина (табл. 3) [4].

Таблица 3. Отнесение полос поглощения к структурным фрагментам субстанции

Измеренная полоса поглощения, см <sup>-1</sup>	Диапазон частот, см <sup>-1</sup> , интенсивность полос поглощения	Группы и типы колебаний
900,875	900-650	колебания кольца СН
1600	1632-1595	С=C, валентные
1665	1670-1650(сл.)	С=O, деформационные
1594	1660-1590 (ср.)	С=N, деформационные
3500-3000	3500-3300	NH <sub>2</sub> , валентные

## Выводы

1. Проведено обоснование выбора химических реакций, позволяющих провести идентификацию нового биологически активного соединения VMA-10-15 по функциональным группам, входящим в структуру его молекулы.
2. Идентифицированы основные полосы поглощения N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина в ИК-области спектра. Метод ИК-спектроскопии может быть включен в проект нормативной документации для подтверждения подлинности VMA-10-15.

## Литература (references)

1. Арчинова Т.Ю., Гаврилин М.В., Маркова О.М. и др. Качественный анализ лекарственных средств: учебное пособие. – Пятигорск: ГОУ ВПО Пятигорская ГФА Росздрава, 2007. – 181с. [Archinova T.Yu., Gavrilin M.V., Markova O.V. *Kachestvennyy analiz lekarstvennykh sredstv: uchebnoye posobiye*. Qualitative analysis of medicines: textbook. – Pyatigorsk State Pharmacopoeia of Roszdrav, 2007. – P. 15-40. (in Russian)]
2. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание. – М., 2018. – Т.1. – 1375 с. – <http://femb.ru/feml> [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii XIV izdanie*. Russian Federation State Pharmacopoeia X IV ed. – Moscow, 2018. – V.1. – 1375 p. <http://femb.ru/feml> (in Russian)]
3. Гурова Н.А., Спасов А.А., Вишневская В.В., Озеров А.А. Поиск ингибиторов Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> обменника среди пиримидиновых производных гуанидина // Инновационные технологии в фармации. – 2019. – №6. – С. 408-412. [Gurova N.A., Spasov A.A., Vishnevskaya V.V., Ozerov A.A. *Poisk ingibitorov Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> obmennika sredi pirimidinovykh proizvodnykh guanidina*. Search for Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger inhibitors among pyrimidine derivatives of guanidine. – Innovative Technologies in Pharmacy. – 2019. – N6. – P. 408-412. (in Russian)]
4. Ковалев И.П., Титов Е.В. Инфракрасные спектры поглощения некоторых групп природных соединений: атлас спектров. – Харьков: Издательство Харьковского ордена трудового красного знамени государственного университета им. А.М. Горького, 1966. – С. 18-20 с. [Kovalev I.P., Titov Ye.V. *Infrakrasnyye spektry pogloshcheniya nekotorykh grupp prirodnykh soyedineniy: atlas spektrov*. Infrared absorption spectra of some groups of natural compounds: atlas of spectra. – Kharkov: Publishing House of the Kharkov Order of the Red Banner of Labor of A.M. State University Gorky, 1966. – P. 18-20. (in Russian)]
5. Луценко Д.Н., Компанцева Е.В. Изучение физико-химических свойств субстанции нового биологически активного соединения производного хиназолин-4(3H)-она // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. – Пятигорск: Риа-КМВ, 2018. – С. 24-26. [Lutsenko D.N., Kompantseva E.V. *Razrabotka, issledovaniye i marketing novoy farmatsevticheskoy produktsii*. Development, research and marketing of new pharmaceutical products. – Pyatigorsk: Ria-KMV, 2018. – P. 24-26. (in Russian)]
6. Сливкин А.И., Садчикова Н.П. Функциональный анализ органических лекарственных веществ: учебное пособие / под ред. академика РАМН, проф. А.П. Арзамасцева. – Воронеж: Воронежский государственный университет, 2007. – 76-81 с. [Slivkin A.I., Sadchikova N.P. *Funktsional'nyy analiz organicheskikh lekarstvennykh veshchestv: uchebnoye posobiye*. Functional analysis of organic medicinal substances: a training manual / ed. academician of RAMS, prof. A.P. Arzamastseva. – Voronezh: Voronezh State University, 2007. – P. 76-81. (in Russian)]



7. Salem M.A.I. Synthesis of some new 2-[2-(chlorbenzoyl)vinyl]-4H-3,1-quinazolin-4-one derivatives // Egyptian Journal of Chemistry – 1984. – V.27. – №6. – P. 779-787.

### **Информация об авторах**

*Компанцева Евгения Владимировна* – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Волгоградского государственного медицинского университета. E-mail: dskompanceva@mail.ru

*Луценко Дарья Николаевна* – аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Волгоградского государственного медицинского университета. E-mail: lucenkodasha95@mail.ru

*Кодониди Иван Панайотович* – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Волгоградского государственного медицинского университета. E-mail: kodonidiip@mail.ru

*Червонная Надежда Михайловна* – кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Волгоградского государственного медицинского университета. E-mail: nadezhda.chervonnaya@yandex.ru

УДК 615.015:634.11

14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.27

**ЭНТЕРОСОРБЕНТ ДВОЙНОГО НАЗНАЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ЯБЛОЧНЫХ ВЫЖИМОК  
© Рябинина Е.И., Никитина Т.Н., Зотова Е.Е., Пономарева Н.И., Терских А.П.***Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10**Резюме*

**Цель.** На основе яблочных выжимок разработать состав таблеток, обладающих и сорбционной и регидратирующей способностью, и изучить их характеристики.

**Методика.** В качестве объекта исследования использовали сухие яблочные выжимки сорта. Таблетки из порошка яблочных выжимок с добавлением кукурузного крахмала и солей (NaCl, KCl, Na<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub>) получали методом штемпельного прессования. Оценка качества готовых таблеток проводили согласно требованиям ОФС.1.4.1.0015.15 по показателям: описание, однородность массы и распадаемость. Определение сорбционной активности таблетки по отношению к ионам цинка и никеля проводили титриметрическим методом с использованием раствора трилона Б и индикатора эриохром черный Т.

**Результаты.** Разработанный состав таблеток в соотношении 0,50 г яблочных выжимок, 0,25 г кукурузного крахмала, 0,10 г NaCl, 0,10 г KCl и 0,05 г Na<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub> соответствуют по фармацевтико-технологическим свойствам требованиям, предъявляемым нормативно-технической документацией к данной лекарственной форме. Показана целесообразность использования кукурузного крахмала в качестве вспомогательного вещества для получения таблетированной формы пектинсодержащего энтеросорбента. Доказано, что добавление вспомогательного вещества и электролитов не снижает сорбционную активность яблочных выжимок в составе таблетки в отношении ионов тяжелых металлов.

**Заключение.** Разработанная таблетированная форма на основе яблочных выжимок, обладая высокой сорбционной активностью, имеет еще ряд преимуществ: природное происхождение, низкая токсичность, доступность сырья, простота и экономичность технологии изготовления, удобство и простота применения. А наличие в составе таблетки регидратирующего комплекса солей обеспечивает ее применение как препарата двойного назначения.

*Ключевые слова:* яблочные выжимки, сорбент, крахмал, регидратирующий препарат

**DUAL-PURPOSE ENTEROSORBENT MADE ON THE BASIS OF THE PRESSED APPLE SKINS****Ryabinina E.I., Nikitina T.N., Zotova E.E., Ponomareva N.I., Terskih A.P.***Voronezh N. N. Burdenko State Medical University, 10, Studencheskaja St., 394036, Voronezh, Russia**Abstract*

**Objective.** To develop the composition of tablets having both sorption and rehydration capacity on the basis of the pressed apple skins (pomace) and to study their characteristics.

**Methods.** Dry pressed apple skins were used as the object of research. Tablets made from dry pressed apple skins powder with the addition of corn starch and several salts (NaCl, KCl, Na<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub>) were produced by stamp pressing. The quality of the manufactured tablets was evaluated in accordance with the requirements of the General Pharmacopoeia Article 1.4.1.0015.15 by the following indicators: description, mass homogeneity and disintegration. Determination of the sorption activity of the tablet in relation to zinc and nickel ions was carried out by the titration method using a solution of Trilon B and eriochrome black T indicator.

**Results.** The developed composition of tablets in the ratio of 0,50 g of pressed apple skins, 0,25 g of corn starch, 0,10 g of NaCl, 0,10 g of KCl and 0,05 g of Na<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub> meets the pharmaceutical and technological requirements of the regulatory and technical documentation for this dosage form. The reasonability of using corn starch as an auxiliary substance for obtaining a tableted form of pectin-containing enterosorbent is clearly demonstrated. It is also proved that the addition of an auxiliary substance and electrolytes does not reduce the sorption activity of pressed apple skins in the tablet

composition against heavy metal ions.

**Conclusion.** The developed tableted form based on pressed apple skins characterized by a high sorption activity has a number of advantages: natural origin, low toxicity, availability of raw materials, simplicity and cost-effectiveness of manufacturing technology, convenience and ease of use. In addition, the presence of a rehydrating complex of salts in the tablet ensures its use as a dual-purpose drug.

*Keywords:* pressed apple skins, sorbent, starch, tablet, rehydrating preparation

## Введение

Пищеварительная система является одной из наиболее чувствительных систем человеческого тела. Каждый день желудочно-кишечный тракт перерабатывает огромное количество пищи и воды. Однако качество продуктов и источников воды может быть весьма сомнительным. Продукция может быть заражена вирусами, микроорганизмами, тяжелыми металлами и другими токсинами. Зачастую сильная интоксикация сопровождается диареей и рвотой, что приводит к потере большого количества жидкости и необходимых для организма микроэлементов. Поэтому обязательными компонентами лечения интоксикации являются не только энтеросорбенты, но и препараты восстанавливающие водно-солевой баланс организма. К средствам лечения интоксикации у взрослых и детей относят одни и те же группы препаратов. Однако для детского организма необходимо более тщательно подбирать дозировку и лекарственную форму препаратов. Для детей при интоксикации показано применение сорбентов: «Полисорб МП», «Энтеросгель», «Смекта», «Полифепан» и регидратирующего препарата «Регидрон», для восстановления обезвоживания [7].

Исследования последних лет показали, что сорбенты растительного происхождения содержащие пищевые волокна, такие как нерастворимые (лигнин, целлюлоза, хитин), так и растворимые (пектин, инулин), способны эффективно связывать ионы тяжелых металлов [6] и органические вещества [2]. Установлено [3], что курс энтеросорбции с применением пектиновых сорбентов более эффективен, чем курс лигнинсодержащего сорбента, и способствует восстановлению морфологических изменений в печени и почках, формирующихся при интоксикации солями тяжелых металлов.

Фармацевтический рынок России предлагает энтеросорбенты на основе высокоочищенного пектина. Однако, производство пектина дорогой и трудоемкий процесс. В данной работе мы предлагаем, не прибегая к выделению пектина, использовать в качестве энтеросорбента яблочные выжимки, содержащие около 18% пектина и 28,8% клетчатки [11]. Для восстановления водно-солевого и кислотно-щелочного баланса организма используют регидратирующий комплекс солей, включающий в себя: калия хлорид, натрия хлорид и натрия цитрат [7].

Цель исследования – на основе яблочных выжимок разработать состав таблеток, обладающих и сорбционной и регидратирующей способностью, и изучить их характеристики.

## Методика

В качестве объекта исследования использовали выжимки яблок сорта «Синап орловский» (*Malus Sinap Orlovskiy*), полученные после переработки плодов на сок, высушенные воздушно-сухим способом (влажность  $8,1 \pm 0,5\%$ ) и измельченные до порошкообразного состояния с размером частиц 0,5-1,0 мм.

Таблетки из порошка яблочных выжимок без добавления и с добавлением кукурузного крахмала (ГОСТ Р 51985-2002) и электролитов получали методом штемпельного прессования на лабораторном ручном гидравлическом прессе Pike Technologies (США) для производства таблеток диаметром 13 мм, с выдержкой при давлении прессования 10 атм. в течение 1 мин. Согласно ОСТ 64-072-89 «Средства лекарственные. Таблетки. Типы и размеры», при таком диаметре таблеток масса изготавливаемых таблеток должна варьировать от 0,50 до 1,10 г. Высота таблеток должна составлять 30-40% их диаметра. Определение высоты таблеток проводили при помощи микрометра.

Оценку качества готовых таблеток проводили согласно требованиям ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки» по следующим показателям: описание, однородность массы и распадаемость.

Определение сорбционной активности таблетки по отношению к ионам цинка и никеля проводили согласно методике [8]. К 50 мл 0,025 М раствора хлорида никеля или 0,025 М раствора ацетата цинка добавляли 1 таблетку, оставляли на 1 ч. Отфильтровывали, отбрасывая первые 10 мл фильтрата. В колбу для титрования отбирали мерной пипеткой 10 мл фильтрата, добавляли аммиачный буферный раствор до pH 7,5 и титровали 0,025 М раствором трилона Б с индикатором эриохромом черным Т.

На основании полученных данных рассчитывали сорбционную емкость лекарственной формы ( $A_T$ , мг/г) и степень извлечения ( $\alpha$ , %) тяжелых металлов по формулам:

$$A_T = \frac{(C_0 - C_T) \cdot V \cdot M \cdot 1000}{m}, \quad (1)$$

$$\alpha = \frac{C_0 - C_T}{C_0} \cdot 100\%, \quad (2)$$

где  $m$  – масса яблочных выжимок в лекарственной форме, г;  $V$  – объем водного раствора соли металла, л;  $C_0$  – начальная концентрация ионов металлов, моль/л;  $C_T$  – текущая концентрация ионов металла, моль/л;  $M$  – молярная масса ионов металла ( $Ni^{2+}$  или  $Zn^{2+}$ ), г/моль.

### Результаты исследования и их обсуждение

Согласно литературным данным сорбционная активность порошка из яблочных выжимок в отношении ионов тяжелых металлов значительно выше, чем у широко применяемых в медицинской практике энтеросорбентов – активированного угля и лигнинсодержащего препарата «Полифепан» [9] и не уступает пектинсодержащему препарату «Карбопект» [1]. Однако, следует отметить, что помимо эффективности лекарственного средства, большое значение имеет его состав и лекарственная форма, особенно в лечении детей. Так, препарат «Карбопект», обладающий высокой сорбционной активностью, помимо пектина, содержит 50% активированного угля, с применением которого педиатры рекомендуют подождать до семи лет [7]. Таблетированные формы, по сравнению с другими лекарственными формами, наиболее удобны для применения и хранения, имеют высокую экономичность, компактность, устойчивы к воздействию неблагоприятных факторов, но содержат вспомогательные вещества, которые могут влиять на фармацевтико-технологические параметры лекарственной формы [8].

Для оценки возможности создания таблетированной формы из порошка яблочных выжимок нами ранее были определены технологические свойства данного порошка и установлено, что он обладает удовлетворительной сыпучестью и может прессоваться без предварительной грануляции [8]. Полученные из порошка яблочных выжимок таблетки массой 1,0 г, имели коричневый цвет, цилиндрическую форму с гладкими поверхностями. По отношению высоты к диаметру (38,46%) и распадаемости (10 мин.) таблетки отвечали требованиям ОСТ 64-072-89 и ОФС.1.4.2.0009.15, но были хрупкими и имели выщербленные края, что не соответствовало нормативной документации (табл. 1).

Таблица 1. Влияние массы на геометрические параметры таблеток на основе яблочных выжимок

Состав таблеточной массы	Масса ингредиентов, г	Высота, мм	Отношение высоты к диаметру, %	Требования ОСТ 64-072-89 к отношению высоты к диаметру, %
Яблочные выжимки [8]	1,00	5,0	38,46	30–40
Яблочные выжимки, кукурузный крахмал и соли соляной и лимонной кислот	0,50 + 0,25 + 0,10 NaCl + 0,10 KCl + 0,05 Na <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O <sub>7</sub>	5,0	39,09	

Для обеспечения прочности прессуемых таблеток необходимо применение вспомогательных веществ. Широко используемым вспомогательным веществом в фармацевтической технологии является крахмал, который выполняет различные функции в составе таблеток. В фармацевтических рецептурах используют как картофельный, так и кукурузный крахмалы, для обеспечения связывания компонентов таблеточной массы и сохранения однородности состава при таблетировании, а также в качестве дезинтегранта, для обеспечения достижения необходимого

времени распадаемости и степени высвобождения действующего вещества из таблетки [4]. Собственный выбор в пользу кукурузного крахмала обусловлен тем, что в нем присутствует тринадцать аминокислот: Ala, Val, Gly, Ile, Leu, Pro, Thr, Ser, Met, Phe, Asp, Glu и Lys, а в картофельном семь. Сумма аминокислот в пересчете на сухое вещество в кукурузном крахмале составляет 2,2%, что в два раза выше, чем в картофельном [5]. Это свидетельствует о высокой пищевой ценности и пользе кукурузного крахмала, способного активизировать формирование мышечной массы и питать нервные клетки.

На первом этапе разработки состава комбинированного энтеросорбента, исходя из инструкций по применению препаратов «Регидрон» и «Карбопект», нами был определен количественный состав регидратирующих солей (0,10 г натрия хлорида, 0,10 г калия хлорида и 0,05 г натрия цитрата), необходимый при разовом приеме 1,00 г энтеросорбента, так как при введении слишком большого количества компонентов «Регидрона» возможно возникновение гипернатриемии и гиперкалиемии. У пациентов со сниженной функцией почек может возникнуть метаболический алкалоз.

Исходя из полученных данных (табл. 1) таблетка состава 0,50 г яблочных выжимок, 0,25 г кукурузного крахмала, 0,10 г натрия хлорида, 0,10 г калия хлорида и 0,05 г натрия цитрата удовлетворяла требованиям ОСТ 64-072-89 по показателю «Отношение высоты к диаметру» и была выбрана для дальнейших исследований.

Полученные таблетки имели белый цвет с коричневыми вкраплениями, цилиндрическую форму с плоскими, гладкими поверхностями, цельными краями, что отвечает нормативной документации ОФС.1.4.1.0015.15 по показателю «Описание». Добавление кукурузного крахмала и солей в таблетки из яблочных выжимок понизило время их распадаемости до 9,5 минут, что соответствует ОФС.1.4.1.0015.15 по показателю «Распадаемость». Однако, хранение данных таблеток на воздухе в течение нескольких часов увеличило время распадаемости до 15 минут и более, что вероятнее всего обусловлено сорбцией паров воды зернами крахмала, приводящей к их структурным изменениям [10]. Данный фактор также свидетельствует о том, что при разработке упаковочного материала для данной лекарственной формы энтеросорбента необходимо учитывать его высокую гигроскопичность.

Следующей задачей данного исследования являлось сравнительное изучение сорбционных свойств сорбентов на основе яблочных выжимок от их состава. Согласно полученным данным (табл. 2) сорбционная активность таблеток из порошка яблочных выжимок и комбинированных таблеток на основе яблочных выжимок в пересчете на один грамм сорбента одинакова. Это служит доказательством того, что вспомогательные компоненты не изменяют структуру и пористость сорбента. При этом степень извлечения ионов цинка и никеля снизилась практически в два раза, что связано с уменьшением доли пектина в комбинированном сорбенте на 50% и свидетельствует об отсутствии сорбционной активности кукурузного крахмала в отношении этих ионов.

Таблица 2. Сорбционная активность и степень извлечения тяжелых металлов в зависимости от состава сорбента

Вид препарата	Количество ингредиентов, г	Zn <sup>2+</sup>		Ni <sup>2+</sup>	
		Ат, мг/г	α, %	Ат, мг/г	α, %
Порошок яблочных выжимок	1,00	61,33±0,50	74,88±0,53	51,43±0,50	70,08±0,53
Таблетки из яблочных выжимок, кукурузного крахмала и солей соляной и лимонной кислот	0,50 + 0,25 + 0,10 NaCl + 0,10 KCl + 0,05 Na <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O <sub>7</sub>	58,83±0,50	36,00±0,50	49,90±0,45	34,00±0,40

## Заключение

Полученные экспериментальные данные показывают, что для получения таблеток на основе яблочных выжимок необходимо использование вспомогательного вещества, в качестве которого исследован кукурузный крахмал. Установлено, что введение кукурузного крахмала способствует улучшению технологических показателей изучаемого сорбента. Разработанный состав в соотношении 0,50 г яблочных выжимок, 0,25 г кукурузного крахмала, 0,10 г натрия хлорида, 0,10 г калия хлорида и 0,05 г натрия цитрата соответствуют по фармацевтико-технологическим

свойствам требованиям, предъявляемым нормативно-технической документацией к данной лекарственной форме. Добавление вспомогательных веществ не снижает сорбционную активность яблочных выжимок в составе таблетки в отношении ионов тяжелых металлов. Таким образом, показана целесообразность использования кукурузного крахмала в качестве вспомогательного вещества для получения таблетированной формы пектинсодержащего энтеросорбента, к преимуществам которого относятся: природное происхождение, низкая токсичность, доступность сырья, простота и экономичность технологии изготовления, удобство и простота применения. Наличие в составе таблетки регидратирующего комплекса солей обеспечивает ее применение как препарата двойного назначения.

## Литература (references)

1. Андреева Н.А., Васюшкин С.В., Бунина Н.В. и др. Разработка состава и исследование свойств новых комбинированных пектинсодержащих энтеросорбентов на основе яблочных выжимок // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2017. – №67. – С.74-77. [Andreeva N.A., Vasyushkin S.V., Bunina N.V. i dr. *Nauchno-medicinskij vestnik Central'nogo Chernozem'ya*. Scientific and medical Bulletin of the Central Chernozem region. – 2017. – N67. – P. 74-77. (in Russian)]
2. Веприкова Е.В., Щипко Е.В., Щипко М.Л. и др. Сорбция органических веществ, моделирующих различные факторы интоксикации, энтеросорбентом из луба коры березы // Химия в интересах устойчивого развития. – 2010. – Т.18, №3. – С. 239-247. [Veprikova E.V., Shhipko M.L., Kuznecova S.A. i dr. *Himija v interesah ustojchivogo razvitija*. Chemistry for sustainable development. – 2010. – V.18, N3. – P. 239-247. (in Russian)]
3. Гутникова А.Р., Мавлян-Ходжаев Р.Ш., Исмаилова М.Г. и др. Оценка эффективности разных энтеросорбентов в коррекции морфологических изменений в печени и почках крыс, вызываемых солями тяжелых металлов // Вестник фармации. – 2010. – №4(50). – С. 54-59. [Gutnikova A.R., Mavlyan-Xodzhaev R.Sh., Ismailova M.G. i dr. *Vestnik farmacii*. Bulletin of pharmacy. – 2010. – N4(50). – P. 54-59. (in Russian)]
4. Жилиякова Е.Т., Попов Н.Н., Новикова М.Ю. и др. Изучение физико-химических характеристик крахмала картофельного и крахмала кукурузного с целью создания пролонгированных лекарственных форм с жидкой дисперсионной средой // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. – 2011. – №4(99). – С. 98-105. [Zhilyakova E.T., Popov N.N., Novikova M.Yu. i dr. *Nauchny'e vedomosti BelGU. Seriya Medicina. Farmaciya*. Scientific Bulletin of the Belgorod state University. Medicine Series. Pharmacy. – 2011. – N4(99). – P. 98-105. (in Russian)]
5. Литвяк В.В., Качерская С.П., Куваева З.И. Количественное содержание аминокислот в нативных и модифицированных крахмалах // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2011. – №1. – С. 98-103. [Litvyak V.V., Kacherskaya S.P., Kuvaeva Z.I. *Izvestiya nacional'noj akademii nauk Belorussii. Seriya himicheskie nauki*. News of the national Academy of Sciences of Belarus. Chemical science series. – 2011. – №1. – P. 98-103. (in Belarusian)]
6. Никифорова Т.Е., Козлов В.А., Модина Е.А. Сольватационно-координационный механизм сорбции ионов тяжелых металлов целлюлозосодержащим сорбентом из водных сред // Химия растительного сырья. – 2010. – №4. – С. 23-30. [Nikiforova T.E., Kozlov V.A., Modina E.A. *Khimija Rastitel'nogo Syr'ja*. Chemistry of plant raw materials. – 2010. – N4. – P. 23-30. (in Russian)]
7. Рапопович С. Ротавирусная инфекция у детей: симптомы и лечение / Вести медицины. 10.02.2020. URL:<https://med.vesti.ru/articles/beremennost-i-deti/rotavirusnaya-infektsiya-u-detey-simptomi-lechenie> [Rapopovich S. *Vesti mediciny*. Bulletin of medicine. 10.02.2020. URL:<https://med.vesti.ru/articles/beremennost-i-deti/rotavirusnaya-infektsiya-u-detey-simptomi-lechenie> (in Russian)]
8. Рябинина Е.И., Зотова Е.Е., Никитина Т.Н., Андреева Н.А. Влияние каолина на свойства таблетированной формы на основе яблочного жмыха // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №2 – С. 168-173. [Ryabinina E.I., Zotova E.E., Nikitina T.N., Andreeva N.A. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2018. – T.17, N2 – P. 168-173. (in Russian)]
9. Рябинина Е.И., Зотова Е.Е., Пономарева Н.И. Изучение адсорбционной активности энтеросорбентов различной природы по отношению к катионам свинца // Вестник ВГУ. Серия «Химия. Биология. Фармация». – 2016. – №1. – С. 21-24. [Ryabinina E.I., Zotova E.E., Ponomareva N.I. *Vestnik VGU, Serija «Himija. Biologija. Farmacija»*. Bulletin of the Voronezh state University. Series "Chemistry. Biology. Pharmacy". – 2016. – N1. – P. 21-24. (in Russian)]
10. Угрозов В.В., Шебершнева Н.Н., Филиппов А.Н., Сидоренко Ю.И. Сорбция и десорбция паров воды зернами нативного крахмала некоторых культур // Коллоидный журнал. – 2008. – Т.70, №3. – С. 402-407.

[Ugrozov V.V., Shebershneva N.N., Filippov A.N., Sidorenko Yu.I. *Kolloidny`j zhurnal*. Colloid magazine. – 2008. – V.70, N3. – P. 402-407. (in Russian)]

11. Юрьева Е.В., Бабушкин В.А., Негреева А.Н. Использование сухих яблочных выжимок в подкормке порослят-сосунков и рационе отъемышей // Достижения науки и техники АПК. – 2011. – №8. – С. 58-60. [Yur`eva E.V., Babushkin V.A., Negreeva A.N. *Dostizheniya nauki i texniki APK*. Achievements of science and technology in agriculture. – 2011. – N8. – P. 58-60. (in Russian)]

### **Информация об авторах**

*Рябинина Елена Ивановна* – кандидат химических наук, доцент кафедры химии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. E-mail: ryabinina68@mail.ru

*Никитина Татьяна Николаевна* – кандидат химических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. E-mail: ilyushina\_t@mail.ru

*Зотова Елена Евгеньевна* – кандидат химических наук, доцент кафедры химии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко E-mail: zotova1109@yandex.ru

*Пономарева Наталия Ивановна* – доктор химических наук, профессор, заведующая кафедрой химии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. E-mail: kafneorgvma@yandex.ru

*Терских Анастасия Петровна* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. E-mail: pharmchem.vgma@mail.ru

## ОБЗОРЫ

УДК 547.9:582.918.24: 615.322

14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.28

**ЦИКЛАМЕН КОССКИЙ (CYCLAMEN COUM MILL.): БОТАНИКО-ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ**© Боков Д.О.<sup>1,2</sup>, Красикова М.К.<sup>1</sup><sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8<sup>2</sup>ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи, Россия, 109240, Москва, Устьинский проезд, 2/14*Резюме*

**Цель.** Представить полную фармакогностическую характеристику *Cyclamen coum* Mill. (*Myrsinaceae*), обобщить данные, касающиеся его состава и содержания биологически активных веществ, представленных в надземной и подземной частях, сообщить об использовании этого растения в народной медицине, спрогнозировать возможные фармакотерапевтические эффекты.

**Методика.** Проведён контент-анализ различных источников информации: электронных поисковых систем (Google, академия Google), научной литературы, электронных баз данных (e-Library, Pubmed, Cyberleninka, Scopus, Web of Science).

**Результаты.** В настоящее время цикламен относится к семейству Мирсиновые; это растение средиземноморской флоры *C. coum* произрастает на Кавказе и в Крыму, имеет округлые листья и округлые лепестки венчика, яркие розово-фиолетовые цветки. Химический состав биологически активных веществ цикламена косского разнообразен. Растение содержит сапонины (кумозид А, кумозид В, цикламинорин, деглюкоцикламин, циклакумин и лактон мирабилин), стерины (стигмастерол и другие родственные соединения), пиперидиновый алкалоид (2-β-D-гликопиранозил-2-ундецил-3,5-дигидрокси-6-карбоксипиперидин), флавоноиды, фенолы, дубильные вещества, сердечные гликозиды. Для экстрактов цикламена косского характерна антиоксидантная, антибактериальная, противогрибковая и противоопухолевая активность.

**Заключение.** Цикламен косский может быть использован при производстве потенциальных противоопухолевых, антибактериальных и противогрибковых препаратов. Следует отметить, что необходимы дополнительные фармакогностические, фармакологические исследования для предоставления дополнительной информации об использовании этого лекарственного растения в официальной медицине. Также необходима разработка методик стандартизации лекарственного растительного сырья.

**Ключевые слова:** деглюкоцикламин, кумозид А, кумозид В, цикламен косский, циклакумин, цикламинорин

**CYCLAMEN COUM MILL.: BOTANICAL, PHARMACOGNOSTIC CHARACTERISTICS AND PERSPECTIVE USE IN MEDICINE**Bokov D.O.<sup>1,2</sup>, Krasikova M.K.<sup>1</sup><sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8, Trubetskaya St., 119991, Moscow, Russia<sup>2</sup>Laboratory of Food Chemistry, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 2/14, Ustyinsky Pr., 109240, Moscow, Russia*Abstract*

**Objective.** To provide a complete pharmacognostic characterization of *Cyclamen coum* Mill. (*Myrsinaceae*), to summarize the data concerning its composition and content of biologically active substances presented in the above-ground and underground parts, to report the use of this plant in traditional medicine, to predict possible pharmacotherapeutic effects.



**Methods.** A content analysis of various sources of information was carried out: electronic search engines (Google, Google Academy), scientific literature, electronic databases (e-Library, Pubmed, Cyberleninka, Scopus, Web of Science).

**Results.** Nowadays *cyclamen* belongs to the *Myrsinaceae* family. This is a plant of the Mediterranean flora; *C. coum* inhabits the Caucasus and Crimea, it has rounded leaves and rounded petals of a corolla, bright pink-purple flowers. The chemical composition of the biologically active substances of *C. coum* is various. It contains saponins (cumoside A, cumoside B, cyclaminorin, deglucocyclamine, cyclacumin and lactone mirabilin), sterols (stigmasterol and other related compounds), piperidine alkaloid (2-β-D-glycopyranosyl-2-undecyl-3,5-dihydroxy-6-carboxypiperidine), flavonoids, phenols, tannins, cardiac glycosides. Antioxidant, antibacterial, antifungal and antitumor activity were established for various extracts of *C. coum*.

**Conclusion.** *C. coum* can be used in the production of potential anticancer, antibacterial and antifungal drugs. It should be noted that more pharmacognostic, pharmacological studies are needed for providing further information to use this medicinal plant in official medicine. Also, standardization procedures for a crude herbal drug should be developed.

**Keywords:** deglucocyclamine, coumoside A, coumoside B, *Cyclamen coum*, cyclacumin, cyclaminorin

## Введение

На сегодняшний день в Российской Федерации зарегистрировано свыше 70 тыс. лекарственных средств, среди которых около 25% производится из лекарственного растительного сырья (ЛРС) [1]. Интерес к более широкому использованию лекарственных растительных препаратов (ЛРП) в последние 20 лет переживает возрождение во всем мире, несмотря на большие успехи в создании лекарственных средств химического происхождения. Согласно данным Секретариата Конвенции о биологическом разнообразии мировой объем продаж растительных препаратов в 2000 г. оценивался в 60 млрд. долларов США, в 2008 г. – 83 млрд. долларов США, а при ежегодном росте в 7% достигнет к 2050 г., как ожидается, объема в 5 трлн. долларов США.

ЛРП применяются как для лечения, так и для профилактики различных заболеваний, и, по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, удельный вес фитопрепаратов в ближайшие 15-20 лет может возрасти до 60%.

Рост интереса к лекарственным средствам растительного происхождения вызван как часто выявляющимися побочными эффектами современных синтетических лекарственных средств, так и отсутствием лекарств для лечения хронических и длительно протекающих заболеваний [3].

В связи с вышеизложенным одной из актуальных задач современной фармации, в том числе фармакогнозии, является исследование новых источников биологически активных соединений (БАС) с целью создания импортозамещающих высокоэффективных лекарственных препаратов, а также поиск рациональных путей применения лекарственных растений и лекарственного растительного сырья. В этом контексте для успешного осуществления стратегии развития фармацевтической отрасли РФ есть объективные предпосылки, поскольку в области фармакогнозии за последние 15-20 лет произошли качественные изменения в плане изучения химического состава лекарственных растений и ЛРС, что объясняется появлением современных физико-химических методов анализа [9-10, 29].

Цель – представить полную фармакогностическую характеристику *Cyclamen coum* Mill. (*Myrsinaceae*), обобщить данные, касающиеся его состава и содержания биологически активных веществ, представленных в надземной и подземной частях, сообщить об использовании этого растения в народной медицине, спрогнозировать возможные фармакотерапевтические эффекты.

## Систематическое положение и распространение Цикламена коского

За последние 85 лет для рода *Cyclamen* были составлены девять различных таксономических классификаций. Традиционно он относился к семейству Первоцветные (*Primulaceae*), но в последние годы род был переклассифицирован и стал принадлежать семейству Мирсиновые (*Myrsinaceae*). Род включает 22 вида или 21 вид [20, 21]. Для видов рода *Cyclamen* характерна чрезвычайно высокая степень полиморфности. Монограф рода А. Эндерберг писал: «Многие виды цикламена демонстрируют значительную изменчивость по ряду признаков, которые, в комбинации с популярностью этих растений в качестве декоративных культур, все время провоцируют ботаников и цветоводов описывать целую армию новых видов» [2].

Род *Cyclamen* был так назван из-за круглой формы корневища (греч. *kýklos* «круг»). Другие названия: дряква (заимствовано через польский *dryakiw*, род. п. -*kwí* «териак», перенесено также на лекарственные растения *thēriacum*, греч. *theriacon* (*antidoton*), буквально «противоядие, средство против звериного яда» [13].

Цикламен косский (Цикламен кавказский, Цикламен Кузнецова) – *Cyclamen coum* Mill.-получил название по имени острова Кос в Эгейском море, расположенном рядом с Турцией [24].

Род *Cyclamen* является типичным элементом средиземноморской флоры. Его ареал охватывает южную часть Европы, средиземноморское побережье, территорию Северной Африки, Крым, Кавказ, простираясь вплоть до бассейна Каспийского моря.

*C. coum* имеет достаточно обширный общий ареал, он произрастает в Южной и Юго-Восточной Европе, Средиземноморье и Юго-Западной Азии (Турция), в Сирии и Израиле, охватывает Добруджу в Румынии, Странджу и Южное Причерноморье в Болгарии, Грузию. В России он встречается в Адыгее, Краснодарском крае и в Крыму (рис. 1). На территории Абхазии в районе Гегского и Бзыбского ущелья, Гагрского хребта он поднимается до верхнего лесного пояса на высоту 1800 м [6, 23, 38].

#### **Местообитание Цикламена косского**

Растет в тенистых местах в хвойных, буковых, горных скальнодубовых и широколиственных лесах, иногда растет среди корней деревьев и камней. В горы может подниматься до высоты 2000 м над уровнем моря [39].

#### **Применение в медицине Цикламена косского**

В народной медицине *C. coum* используется для лечения кровоизлияний, экхимозов, а также как противовоспалительное, противогеморроидальное средство и лекарство от рака [26]. Клубни *C. coum* применяются в турецкой народной медицине против бесплодия [17, 18].

В последнее время использование растений в официальной медицине становится все более ценным за счет совершенствования методов анализа и контроля качества, а также благодаря достижениям клинических исследований, которые показывают перспективность применения лекарственных растительных препаратов для профилактики и лечения различных заболеваний.

#### **Ботаническое описание Цикламена косского**

Цикламен косский – травянистый поликарпик, лесной клубневый эфемероид. Высота растения составляет в среднем 10 см (рис. 2).



Рис. 2. Цикламен косский (*Cyclamen coum* Mill.) в фазе цветения [3]

Надземные побеги расположены в виде розетки. Клубни темно-коричневые, бархатистые диаметром до 8 см (клубень гипокотильного происхождения, от которого отходят придаточные корни). Листья округлые, почковидные на длинных черешках, сверху часто имеются светлые пятна, снизу листья – бордово-фиолетовые.

Соотношение длины к ширине 2,5:4. Генеративные побеги пазушные, моноциклические, с одиночными цветками. Цветки обоеполые, на длинных цветоножках. Цветки яркие, розово-фиолетовые. Околоцветник двойной, пятичленный, сростнолистный. Венчик – из 5 лепестков длиной до 15 мм. Лопасти венчика округлые (длиной до 15 мм, шириной до 10 мм), с небольшим темно-лиловым пятном у основания лепестка (рис. 3).



Рис. 3. А – Цветок *C. soum* [11]; Б – раскрывшиеся плоды *C. soum* со зрелыми семенами [8]

Тычиночные нити слабо расширены при основании. Пыльники желтые, столбик короткий, скрыт в зеве венчика. Завязь шаровидная, опушенная красноватыми волосками. Формула цветка:  $*Ca(5) Co(5) A5 G(5)$ .

Наблюдаются определенные закономерности в изменении окраски лепестков, размере цветков и формы листьев: почковидные листья и бледно-розовые цветки у растений из южной Турции и Сирии, ярко-розовые — на Черноморском побережье Турции, дальше к востоку цветки делаются все крупнее, а листья уже. Плод – шаровидная коробочка, открывающаяся пятью-восемью отвернутыми зубчиками [5].

В природе цветение *C. soum* начинается в феврале – марте, как только стает снег. Это связано с особенностями морфогенеза рассматриваемого эфемероида. В апреле цветение заканчивается, с наступлением жаркого периода в мае – июне растения частично или полностью теряют листву. В середине сентября становятся заметны зачатки вегетативных и генеративных почек, растения выходят из состояния покоя, однако зацветают лишь в конце зимы – начале весны. В условиях оранжереи *C. soum* пробуждается в середине августа, в начале осени формируются листья и бутоны, цветение начинается в конце ноября – начале декабря, похожие данные имеются и по природным популяциям в годы с мягкой зимой [14].

Вахрушева Л.П. и соавт. рассмотрели возрастные состояния растения по качественно-количественным признакам. Изучались следующие параметры: количество листьев, форма листа, размеры листовых пластинок, длина черешка листа, размеры клубней (табл. 1) [2].

Цикламен косский занимает контрастные места обитания от уровня моря до высоких гор. В связи с этим в Университетах Орду и Ондокузмай (Орду, Турция) была изучена изменчивость анатомо-морфологических особенностей цикламена косского в зависимости от его распространения на различных высотах. Такие наблюдения важны для понимания фенотипической перестройки при выращивании растений в различных природных условиях. Авторами было установлено, что в качестве адаптационной изменчивости размер, длина черешка, длина междоузлий значительно уменьшаются по градиенту высоты. Также в большой степени изменяются длина побега, ширина луковички, ширина и длина листьев, количество цветков [28].

У *C. soum* следует заготавливать клубни. Подземные органы заготавливают после отмирания надземных частей, в данном случае – в середине лета. Подземные части растений выкапывают

лопатами или другим инструментом вместе с землей. После заготовки подземные органы очищают от земли, путем отряхивания, обрезают ножами надземные части, отмершие и поврежденные участки, не моют. После очистки от земли сырье раскладывают на траве или подстилке, чтобы оно подсохло. В естественных условиях можно провести воздушно-теневую или солнечную сушку. Перед искусственной сушкой сырье провяливают в течение 2-3 дней на воздухе. Процедура провяливания способствует увеличению содержания действующих веществ и ускоряет процесс обезвоживания. Искусственную сушку можно осуществлять конвективным методом в сушилках периодического или непрерывного действия. Сушка считается законченной, когда подземные органы ломаются с треском, а не гнутся [12].

Таблица 1. Признаки возрастных групп *C. coum*

Возрастная группа	Признак			
	Длина черешка	Форма листа	Длина, ширина листа	Диаметр, форма клубня
Проростки	1,5±0,3 см	почковидный	1,7±0,2 мм 2,1±0,2 мм	3,0±0,1 мм, округлый
Ювенильные особи	3,8±0,4 см	почковидный	0,5±0,2 см 0,9±0,2 см	5,0±0,1 мм, округлый с 2-3 придаточными корнями
Имматурные особи	4,4±0,3 см	почковидный	1,0-1,8 см 1,0-2,2 см	9,0±0,1 мм, Диаметр: – 1,4:1
Виргинильные особи	4,5-4,7 см	почковидный, 2-3 листа	1,0-1,8 см 1,0-2,2 см	14 ±0,1 мм, уплощенный
Генеративные особи	4,5-4,7 см	почковидный, 3-17 листьев	≈ 4,4 см ≈ 4,4 см	27-35 мм, уплощенный

Хранится сырье отдельно, как ядовитое ЛРС. Все растения рода *Cyclamen* опасны из-за цикламина, токсичного сапонина, содержащегося в свежей луковице. Цикламин представляет собой белое непрозрачное вещество, способное поглощать до 45% влаги, в воде набухает и становится прозрачным; растворим в спирте, под воздействием света коричневеет, при перемешивании в воде образует пену, которая способна к обратимой коагуляции под действием тепла (от 60 до 75°C), при охлаждении коагулят разрушается и снова растворяется в воде. Цикламин является раздражающим ядом, вызывающим гастроэнтерит, головокружение, судороги и даже смерть от удушья [27]. Особенно широко известен цикламен в народной медицине как средство, полностью и навсегда излечивающее хронический гайморит, синусит, насморк, полипы в носу и аденоиды, лечит также и артриты, головные боли. Спиртовая настойка готовится из клубней цикламена [7].

При заготовке сырья возможно попадание других видов цикламена. Группой исследователей Университета Чукурова (Адана, Турция), Университета Мустафы Кемаль (Хатай, Турция), Эгейского университета (Измир, Турция) и Университета Нигде (Нигде, Турция) изучались морфолого-анатомические признаки рода *Cyclamen* и отличия некоторых видов. Значительные отличия отмечены в характеристиках листьев (рис. 4).

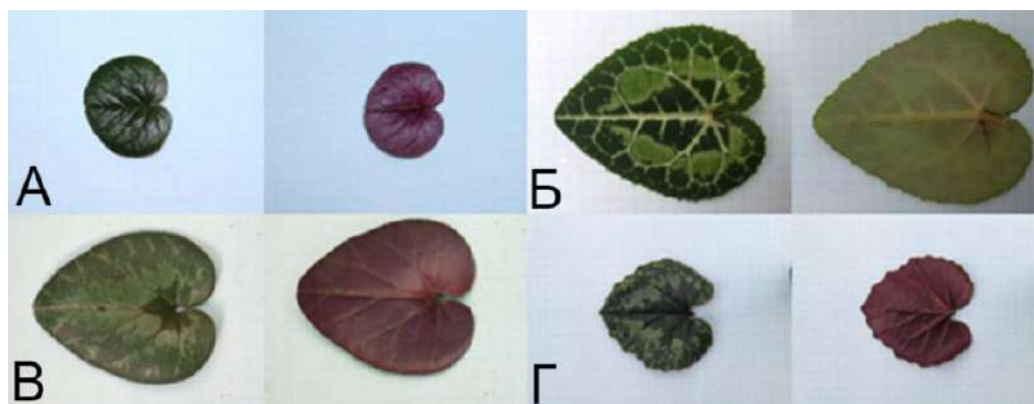


Рис. 4. Верхняя и нижняя стороны листьев некоторых видов цикламена [17]. А – *C. coum*; Б – *C. persicum*; В – *C. cilicium*; Г – *C. pseudibericum*



У *C. coum* лист округлой формы, почковидный, на верхней поверхности листа рисунок менее выражен, снизу лист – бордово-фиолетовый. Цикламен персидский (*C. persicum*) отличается ярко-выраженным желто-зеленым рисунком на верхней стороне листа, а также цветом нижней поверхности – она светло-зеленая. Листья сердцевидные. У цикламена киликийского (*C. cilicium*) листья матовые, сердцевидные с серебристыми пятнами. Цикламен ложный Пиренейский (*C. pseudibericum*) характеризуется широко-сердцевидными листьями, они блестящие, темно-зеленые с серо-зеленой или беловатой мраморностью, отмечен неровный край.

Цвет лепестков в пределах вида является общей особенностью цикламена. В природе окрашенные в темно-розовый лепестки обычно встречаются у *C. coum* и *C. pseudibericum*. *C. pseudibericum* отличается шоколадным пятном у основания каждого лепестка. У *C. persicum* может наблюдаться пятнистость и более темный край лепестка [20].

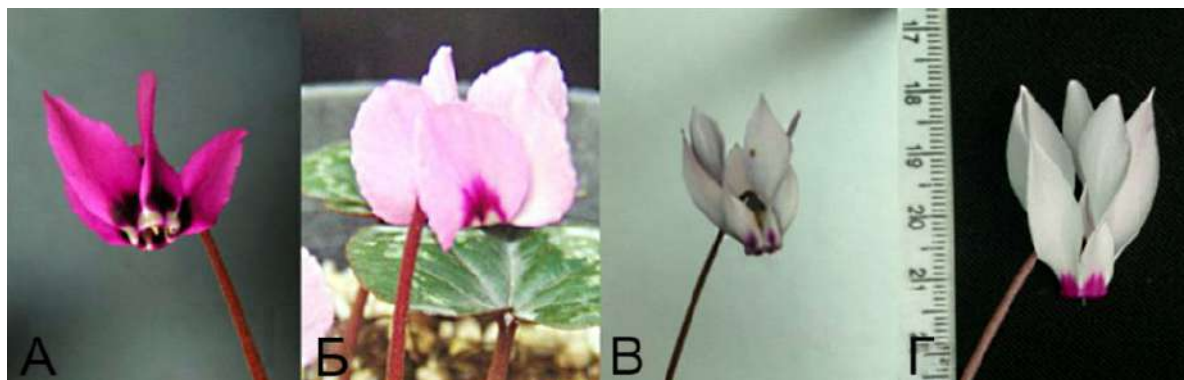


Рис. 5. Цвета лепестков некоторых видов цикламена. А – *C. pseudibericum*; Б – *C. coum*; В – *C. cilicium*; Г – *C. persicum* [20]

#### Химический состав Цикламена косского

Группа исследователей технического университета Карадениз (Турция) и Научно-исследовательского института лесного хозяйства (Трабзон, Турция) из метанольного экстракта *C. coum* выделила тритерпеновые сапонины – кумозид А и кумозид В (рис. 6). Измельченные влажные клубни цикламена (1500 г) помещали в колбу с холодным метанолом и проводили экстракцию. Метанольный экстракт фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при 30°C. Полученный водный экстракт (400 мл) снова экстрагировали хлороформом (по 150 мл, 3 раза). Часть водной фазы (100 мл) упаривали в вакууме при 30-35 °С. Полученную смесь (2,5 г) разделяли с помощью флэш-хроматографии и затем объединенные фракции анализировали методом ЯМР-спектроскопии [19, 25, 36, 37].

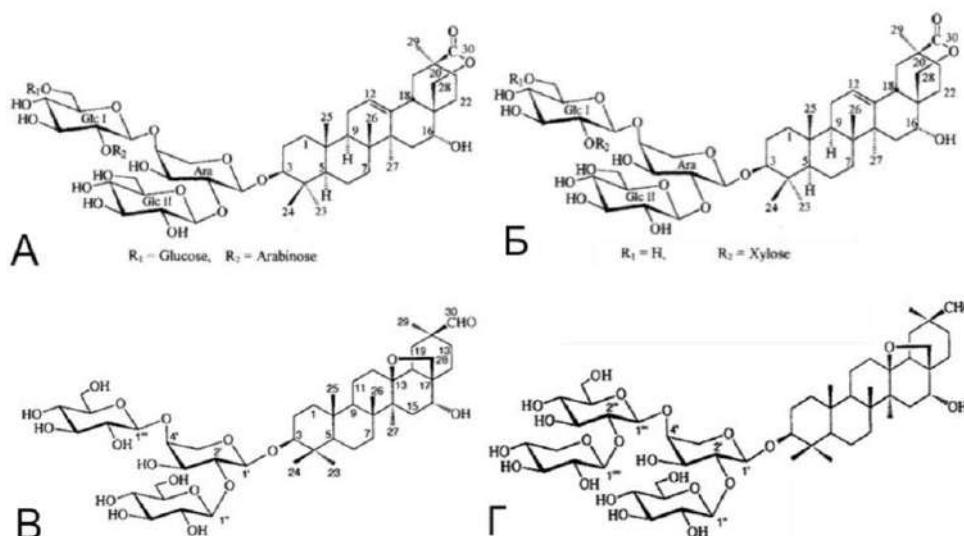


Рис. 6. Химический состав со структурными формулами *C. coum*. А – Кумозид А; Б – Кумозид В; В – Цикламинорин; Г – Деглюкоцикламин

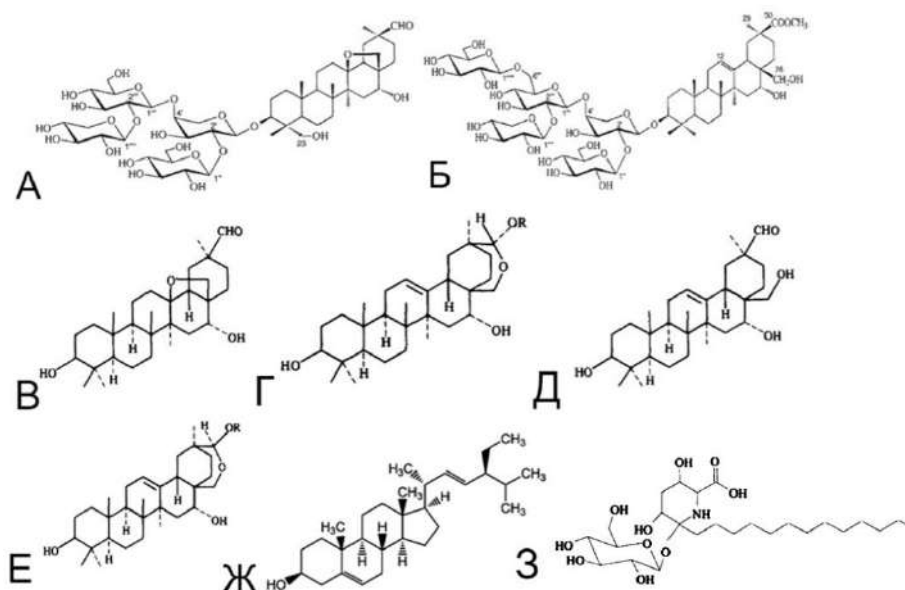


Рис. 7. Химический состав со структурными формулами *C. coum*. А – Циклакумин; Б – Мирабилинлактон; В – Цикламиретин А; Г – Цикламиретин С; Д – Цикламиретин D; Е – Цикламигенин А; Ж – Стигмастерин; 3 – 2- β -D-гликопиранозил-2-ундецил-3,5-дигидрокси-6-карбоксихиперидин

Позднее, группа исследователей Университета Насеттере (Анкара, Турция), Университета Анкары (Анкара, Турция) и Швейцарского федерального технологического института (Цюрих, Швейцария) провела серию фитохимических исследований клубней *C. coum* и выделила четыре новых соединения, по своей структуре также являющиеся сапонинами: цикламинорин, деглюкоцикламин (рис. 6), циклакумин и мирабилин лактон (рис. 7). Лиофилизированные клубни (500 г) измельчали и экстрагировали метанолом при кипячении на водяной бане с обратным холодильником. Полученный экстракт упаривали досуха при пониженном давлении (45 г). Для дальнейшего выделения сапонинов применялись два метода: часть метанольного экстракта (15 г) хроматографировали на силикагеле, другую часть (20 г) фракционировали методом ВЭЖХ. Определение структуры соединений было выполнено с использованием ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрического анализа, ИК-спектроскопии, а также химических методов [18, 25].

Исследователи Венского университета (Вена, Австрия) проводили кислотный гидролиз сапонинового комплекса, выделенного из клубней *C. coum* и идентифицировали в качестве основных продуктов цикламиретины А, С, D и цикламигенин А (рис. 7). Также ими было установлено, что вне зависимости от стадии развития растения по количественному содержанию в клубнях *C. coum* преобладает деглюкоцикламин (рис. 7) [32].

Исследователями технического университета Карадениз (Турция) из всего растения *C. coum* были выделены стерины – стигмастерин (рис. 7) и его родственные соединения. Экстракция проводилась аналогично, как при выделении сапонинов. Идентифицировали выделенные соединения с помощью ЯМР-спектроскопии и ГХ-МС-спектрометрии [35].

Немного позднее этими же исследователями были выделены глюкоза и пиперидиновый алкалоид 2- β -D-гликопиранозил-2-ундецил-3,5-дигидрокси-6-карбоксихиперидин (рис. 7). Структура этого соединения была установлена с помощью ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии [34].

В Национальном университете Ан-Наджа (Наблус, Палестина) изучался качественный и количественный состав надземных частей *C. coum*. Было установлено высокое содержание флавоноидов, их содержание было выражено в пересчете на кверцетин и составило 60,88 мг/г экстракта. Также в большом количестве были обнаружены фенолы (32,7 мг/г в пересчете на галловую кислоту). В умеренном количестве, по сравнению с содержанием в других растениях, был выделен танин, его содержание составило 11,7 мг/г в пересчете на катехин. Помимо этого, в надземных частях растения были найдены аминокислоты, белки, редуцирующие сахара, углеводы и сердечные гликозиды [26].

Антоцианы, придающие окраску цветкам, были изучены у многих сортов цикламена. Однако, в настоящее время антоциановый состав цикламена косского остаётся неисследованным.

Последние несколько лет рак остается одной из главных причин смертности и число пострадавших от этой болезни продолжает расти. По этой причине основная часть нынешних фармакологических исследований посвящена разработке противоопухолевых препаратов. Растения являются потенциальным источником химических соединений с противоопухолевой и цитотоксической активностью. Исследователями из Турции изучалось цитотоксическое действие экстракта *S. coum* на раковые клетки шейки матки и раковые клетки легких. Выяснилось, что экстракт цикламена обладает умеренной цитотоксичностью и вызывает апоптоз в обеих клеточных линиях, но на раковые клетки шейки матки действует сильнее. Такую селективность цитотоксичности авторы объяснили разной чувствительностью клеток к активным веществам в экстракте. Данное исследование является обнадеживающим шагом в разработке нового цитотоксического препарата, эффективно применяющегося в химиотерапии [39].

Сапонины и фенольные соединения являются основными группами, ответственными за антимикробную активность растений. Взаимодействие агликоновых фрагментов сапонинов и грибковых мембранных стеринов является основным механизмом, который вызывает образование трансмембранных пор, разрушает целостность и приводит к лизису мембран. В Университете Альзахра (Тегеран, Иран) изучалась восприимчивость трех видов *Candida* к экстракту клубней *S. coum*. Было установлено, что этилацетатный экстракт не оказывал ингибирующего действия на штаммы *Candida* из-за низкого содержания сапонинов, в то время как водный и н-бутанольный экстракты проявляли значительную активность. По сравнению с кетоконазолом было показано, что экстракты обладают значительным противогрибковым действием. Восприимчивость *Candida* к экстракту цикламена оценивали по минимальной ингибирующей концентрации (MIC) и минимальной фунгицидной концентрации (MFC).

Гликозидная водная и н-бутанольная фазы показали противогрибковую активность против всех исследуемых штаммов грибов, что свидетельствует о важной роли сахарных цепей в стимулировании активности сапонинов. Водная фаза агликонового экстракта с низким содержанием сапонинов и высоким содержанием фенола имела наибольшую активность. MIC и MFC водного и н-бутанольного экстрактов варьировали в пределах 2-32 мкг/мл для разных образцов *Candida* [33].

Группой исследователей Университета Пастера (Тегеран, Иран), Университета Альзахра (Тегеран, Иран) и Научно-исследовательского центра иммунорегуляции (Тегеран, Иран) была выявлена активность н-бутанольного экстракта цикламена кассского в подавлении образования биопленки *Pseudomonasaeruginosa*. Данный факт играет существенную роль для людей с муковисцидозом, так как биопленки устойчивы к некоторым антибиотикам из-за их непроницаемой структуры. Антибиопленочные и антибактериальные свойства н-бутанольного экстракта цикламена отдельно и в комбинации с ципрофлоксацином изучались с помощью метода серийных разведений. Согласно данному исследованию, антибиотик или н-бутанольный экстракт цикламена (в концентрации 55±0,3 мкг/мл) значительно нарушают формирование пленки *P. aeruginosa*, но их сочетание более значительно ингибирует пленкообразование (концентрации антибиотика и экстракта снижены – 38±0,3 мкг/мл) [15].

Исследователями Национального университета Ан-Наджа (Наблус, Палестина) оценивались антибактериальная и антиоксидантная активность метанольного экстракта надземных частей *S. coum* за счет высокого содержания флавоноидов и фенолов [22, 30]. Антиоксидантная активность (АО) определялась методом спектрофотометрии при длине волны 517 нм и значение АО составило 31 мкг/мл. Методом серийных разведений была определена минимальная ингибирующая концентрация (MIC) в диапазоне 6,25-12,5 мг/мл против различных бактериальных штаммов, включая *Staphylococcus aureus*, *Escherichiacoli* и *Pseudomonasaeruginosa*, а также метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA). Более высокая активность была отмечена в отношении *P. aeruginosa* (MIC = 6,25 мг/мл), которые поражают дыхательную систему, кости, суставы, мочевыводящие пути, вызывают желудочно-кишечные инфекции, дерматит, различные системные инфекции, особенно у пациентов с тяжелыми ожогами [23].

Из-за своего горного происхождения *S. coum* имеет высокий уровень морозостойкости, а также достаточно устойчив к болезням, что делает его ценным источником генетического материала для селекционеров и предпрятий, занимающихся промышленным разведением растений. Группа исследователей из Германии показала, что соматический эмбриогенез может являться эффективной и стабильной системой для регенерации и размножения *S. coum*. Был разработан протокол выделения протопластов из соматических зародышей и суспензионных культур, также оптимизированы культуральные условия для роста эмбриогенных культур на твердых и жидких средах [31].

## Заключение

В последнее время многие растения были включены в официальную медицину благодаря обнаруженным ценным свойствам и за счёт успеха доказательной медицины. Усовершенствованные методы анализа и контроля качества, а также достижения клинических исследований показывают перспективность использования растительных лекарственных средств для профилактики и лечения различных заболеваний.

В составе *C. coum* содержится достаточно широкий спектр БАС. В растении обнаружены: сапонины, стерины, пиперидиновый алкалоид, флавоноиды, фенолы, танин, углеводы и сердечные гликозиды.

Сапонины и фенольные соединения обладают антимикробной активностью, и поэтому сырьё цикламена косского можно рассматривать как потенциальное антибактериальное и противогрибковое средство. Наибольшая активность выявлена в отношении синегнойной палочки (*P. aeruginosa*), также отмечена активность в подавлении образования биопленки *P. aeruginosa*. Экстракт цикламена в комбинации с соответствующими антибиотиками может служить перспективной антибактериальной терапией для пациентов с муковисцидозом.

Экстракт *C. coum* обладает противоопухолевым и цитотоксическим действием, поэтому *C. coum* может позиционироваться как источник для получения препаратов для профилактики раковых заболеваний.

Следует отметить, что существует необходимость в дальнейших исследованиях для выделенных химических соединений с целью выявления иных фармакологических эффектов, а также с целью возможного определения других БАС. Информация, представленная в данной научно-исследовательской работе, может служить теоретическим обоснованием перспективности *C. coum* и целесообразности дальнейшего фармакогностического исследования лекарственного растения, включая разработку фармакопейных статей и методик контроля качества на лекарственное растительное сырьё с целью внедрения препаратов на его основе в официальную медицину.

## Литература (references)

1. Бойко Н.Н., Бондарев А.В., Жилиякова Е.Т. и др. Фитопрепараты, анализ фармацевтического рынка Российской Федерации // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2017. – Т.3, №4. – С. 30-38. [Boyko N.N., Bondarev A.V., Zhilyakova E.T. et al. *Nauchnye rezul'taty biomeditsinskih issledovanij*. Research Results in Biomedicine. – 2017. – V.3, N4. – P. 30-38. (in Russian)]
2. Вахрушева Л.П., Ена А.В., Болдырев Е.В. *Cyclamen coum* в Крыму: оценка морфологических критериев видовой принадлежности и возрастных состояний // Экосистемы, их оптимизация и охрана. – 2009. – №1. – С. 74-81. [Vakhrusheva L.P., Yena A.V., Boldyrev E.V. *Jekosistemy, ih optimizacija i ohrana*. Optimization and Protection of Ecosystems. – 2009. – N1. – P. 74-81. (in Russian)]
3. Евсеенков П. Цветущие растения. Крым, Белогорский р-н, хр. Кубалач, дубово-буковый лес // Плантариум. Онлайн гид по растениям. Открытый Атлас Растений и Лишайников в России и соседних странах. Цикламен косский. URL:<https://www.plantarium.ru/page/image/id/606248.html> [Evseenkov P. *Planitarium. Onlajn gid po rastenijam. Otkrytyj Atlas Rastenij i Lishajnikov v Rossii i sosednih stranah. Ciklamen kosskij*. Plantarium. The online guide of plants. Open Atlas of Plants and Lichens in Russia and Adjacent Countries. *Cyclamen coum* Mill. URL:<https://www.plantarium.ru/page/image/id/606248.html>]
4. Куркин В.А. Фармакогнозия как методологическая основа доказательной фитотерапии // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – №1. – С. 592-596. [Kurkin V.A. *Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk*. News of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. – 2015. – N1. – P. 592-596. (in Russian)]
5. Литвинская С.А. Цикламен косский // Красная книга Краснодарского края. Растения и грибы. – Краснодар: Дизайн бюро №1, 2007. – С. 157-158. [Litvinskaya S.A. *Krasnaja kniga Krasnodarskogo kraja. Rastenija i griby*. Red Data Book of the Krasnodar Territory. Plants and mushrooms. – Krasnodar: Dizajn bjuro N1. – 2007. – P. 157-158. (in Russian)]
6. Лучкина М.А. Сравнительный анализ онтогенезов цикламенов *Cyclamen coum* Mill. и *Cyclamen kuznetzovii* Kotovet Czernov // Вестник Московского университета. Биология. – 2010. – Т. 16, №2. – С. 46-51. [Luchkina M.A. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Biologiya*. Bulletin of Moscow University. Biology – 2010. – V.16, N2. – P. 46-51. (in Russian)]
7. Мазнев Н.И. Высокоэффективные лекарственные растения. Большая энциклопедия народной медицины. – 2012. – 608 с. [Maznev N.I. *Vysokojeffektivnyje lekarstvennyje rastenija. Bol'shaja jenciklopedija*. Highly effective medicinal plants. Great Encyclopedia. – 2012. – 608 p. (in Russian)]



8. Малибог В. Раскрывшиеся плоды со зрелыми семенами. Украина, Киевская обл., в культуре из Краснодарского края // Плантариум. Онлайн гид по растениям. Открытый Атлас Растений и Лишайников в России и соседних странах. Цикламен косский. URL:<http://www.planтариум.ru/page/image/id/194505.html> [Malibog V. *Planтариум. Онлайн гид по растениям. Открытый Атлас Растений и Лишайников в России и соседних странах. Цикламен косский*. Plantarium. The online guide of plants. Open Atlas of Plants and Lichens in Russia and Adjacent Countries. *Cyclamen coum* Mill. URL:<http://www.planтариум.ru/page/image/id/194505.html>]
9. Морозов С.В., Ткачева Н.И., Ткачев А.В. Проблемы комплексного химического профилирования лекарственных растений // Химия растительного сырья. – 2018. – №4. – С. 5-28. [Morozov S.V., Tkacheva N.I., Tkachev A.V. *Himija rastitel'nogo syr'ja*. Chemistry of plant raw materials. – 2018. – N4. – P. 5-28. (in Russian)]
10. Новиков О.О., Писарев Д.И., Жиликова Е.Т. и др. К вопросу расширения возможностей аналитического оборудования // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.2, №4. – С. 84-88. [Novikov O.O., Pisarev D.I., Zhilyakova E.T. et al. *Nauchnyj rezul'tat. Medicina i farmacija*. Scientific result. Medicine and pharmacy. – 2016. – V.2, N4. – P. 84-88. (in Russian)]
11. Саплицкая Л. Цветок. Крым, Белогорский р-н, хр. Кубалач, лиственный лес // Плантариум. Онлайн гид по растениям. Открытый Атлас Растений и Лишайников в России и соседних странах. Цикламен косский. URL:<http://www.planтариум.ru/page/image/id/605949.html> [Saplickaja L. *Planтариум. Онлайн гид по растениям. Открытый Атлас Растений и Лишайников в России и соседних странах. Цикламен косский*. Plantarium. The online guide of plants. Open Atlas of Plants and Lichens in Russia and Adjacent Countries. *Cyclamen coum* Mill. URL:<http://www.planтариум.ru/page/image/id/605949.html>]
12. Сорокина А.А., Самылина И.А. Фармакогнозия. Учебная практика: Учебное пособие. М.: Медицинское информационное агентство. – 2011. – 432 с. [Sorokina A.A., Samylina I.A. *Farmakognozija. Uchebnaja praktika: Uchebnoe posobie*. Pharmacognosy. Educational practice: Textbook. – Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2011. – 432 p. (in Russian)]
13. Спиридонова Г.Я. Азбука цветов или немецко-русский этимологический словарь названий цветов. Ижевск: Удмуртский университет. – 2015. – 302 p. [Spiridonova G.Ya. *Azbuka cvetov ili nemecko-russkij jetimologicheskij slovar' nazvanij cvetov*. Alphabet of flowers or German-Russian etymological dictionary of names of flowers. – Izhevsk: Udmurtskij universitet, 2015. – 302 p. (in Russian)]
14. Тюветская М.А. Ритм сезонного развития видов рода *Cyclamen* L. (Primulaceae) в условиях оранжерейной культуры // Бюллетень Московского общества испытателей природы. Отдел биологический. – 2013. – Т.118, №1. – С. 61-72. [Tyuvetskaya M.A. *Bjulleten' Moskovskogo obshhestva ispytatelej prirody. Otdel biologicheskij*. Bulletin of Moscow Society of Naturalists. Biological series. – 2013. – V.118, N1. – P. 61-72. (in Russian)]
15. Abdi-Ali A., Shafiei M., Shahcheraghi F. et al. The Study of Synergistic Effects of n. butanolic *Cyclamen coum* Extract and Ciprofloxacin on inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation // *Zistshinasii Mikruurganismha*. – 2015. – V.3, N12. – P. 25-32.
16. Akita Y., Kitamura S., Hase Y. et al. Isolation and characterization of the fragrant cyclamen O-methyltransferase involved in flower coloration // *Planta*. – 2011. – V.234, N6. – P. 1127-1136.
17. Çaliş İ., Sticher O. Triterpene saponins from plants of the flora of Turkey. Saponins Used in Traditional and Modern Medicine. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 1996. – N404. – P. 485-500.
18. Çaliş İ., Yürüker A., Tanker N. et al. Triterpene Saponins from *Cyclamen coum* var. *coum*. *Planta Medica*. – 1997. – V.63, N2. – P. 166-170.
19. Connolly J.D., Hill R.A. Triterpenoids // *Natural Product Reports*. – 2000. – V.17, N5. – P. 463-482.
20. Curuk P., Sogut Z., Bozdogan E. et al. Morphological characterization of *Cyclamen* sp. grown naturally in Turkey: Part I // *South African Journal of Botany*. – 2015. – V.100. – P. 7-15.
21. Curuk P., Sogut Z., Bozdogan E. et al. Morphological characterization of *Cyclamen* sp. grown naturally in Turkey: Part II // *Acta Scientiarum Polonorum Hortorum Cultus*. – 2016. – V.15, N5. – P. 205-224.
22. Cushnie T.T., Lamb A.J. Antimicrobial activity of flavonoids // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2005. – V.26, N5. – P. 343-356.
23. Debussche M., Garnier E., Thompson J.D. Exploring the causes of variation in phenology and morphology in Mediterranean geophytes: a genus-wide study of *Cyclamen* // *Botanical Journal of the Linnean Society*. – 2004. – V.145, N4. – P. 469-484.
24. Doorenbos J. Taxonomy and nomenclature of *Cyclamen* // *Mededel Landbouwhogeschool Wageningen*. – 1950. – V.50, N2. – P. 19-29.
25. Foubert K., Theunis M., Apers S. et al. Chemistry, Distribution and Biological Activities of 13,28-Epoxy-Oleanane Saponins from the Plant Families Myrsinaceae and Primulaceae // *Current Organic Chemistry*. – 2008. – V.12, N8. – P. 629-642.
26. Jaradat N.A., Al-Masri M., Hussen F. et al. Preliminary Phytochemical and Biological Screening of *Cyclamen coum* a Member of Palestinian Flora // *Pharmaceutical Sciences*. – 2017. – V.23, N3. – P. 231-237.

27. Mazouz W., Djeddi S. A Biological Overview on the Genus *Cyclamen*. European Journal of Scientific Research. – 2013. – V.1, N110. – P. 7-22.
28. Özbucak T.B., Polat G., Akçın Ö.E., Kutbay H.G. The Effects of Elevation on the Morpho-Anatomical and Ecological Traits in *Cyclamen coum* subsp. *coum* Mill. Populations in the Central Black Sea Region of Turkey in Contrasting Habitats // Polish journal of ecology. – 2017. – V.65, N2. – P. 211-227.
29. Pauli G.F., Jaki B.U., Lankin D.C. et al. Quantitative <sup>1</sup>H NMR. Development and Potential of an Analytical Method: An Update. // Journal of Natural Products. – 2012. – V.75, N4. – P. 834-851.
30. Pietta P.G. Flavonoids as Antioxidants // Journal of Natural Products. – 2000. – V.63, N7. – P. 1035-1042.
31. Prange A.N.S., Serek M., Bartsch M., Winkelmann T. Efficient and stable regeneration from protoplasts of *Cyclamen coum* Miller via somatic embryogenesis // Plant Cell, Tissue and Organ Culture. – 2010. – V.101, N2. – P. 171-182.
32. Reznicek G., Jurenitsch J., Robient W., Kubelka W. Saponins in *Cyclamen* species: configuration of cyclamiretin C and structure of isocyclamin // Phytochemistry. – 1989. – V.28, N3. – P. 825-828.
33. Sajjadi S.T., Saboor A., Mohammadi P. Comparison of aglycon and glycosidic saponin extracts of *Cyclamen coum* tuber against *Candida* spp // Current medical mycology. – 2016. – V.2, N2. – P. 40.
34. Yayli N., Baltaci C. A novel glycosidically linked piperidine alkaloid from *Cyclamen coum* // Turkish Journal of Chemistry – 1997. – V.21, N2. – P. 139-143.
35. Yayli N., Baltaci C. The sterols of *Cyclamen coum* // Turkish Journal of Chemistry – 1996. – V.20, N4. – P. 329-334.
36. Yayli N., Baltaci C., Zengin A. et al. Pentacyclic Triterpenoid Saponin from *Cyclamen coum* // Planta Medica. – 1998. – V.64, N4. – P. 382-384.
37. Yayli N., Baltaci C., Zengin A. et al. Triterpenoid saponin from *Cyclamen coum* // Phytochemistry. – 1998. – V.48, N5. – P. 881-884.
38. Yesson C., Culham A. A phyloclimatic study of *Cyclamen* // BMC Evolutionary Biology. – 2006. – V.6, N1. – P. 72.
39. Yildiz M., Bozcuk H., Tokgun O. et al. *Cyclamen* Exerts Cytotoxicity in Solid Tumor Cell Lines: a Step Toward New Anticancer Agents? // Asian Pacific journal of cancer prevention. – 2013. – V.14, N10. – P. 5911-5913.

### Информация об авторах

Боков Дмитрий Олегович – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтического естествознания Института фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), сотрудник лаборатории химии пищевых продуктов ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи». E-mail: fmmsu@mail.ru

Красикова Мария Константиновна – студентка института фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). E-mail: Mary040197@yandex.ru

## ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 616.15:378.046.4

14.04.03 Организация фармацевтического дела

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.29

**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ ПРОВИЗОРОВ-ОРГАНИЗАТОРОВ В ПОСЛЕДИПЛОМНОМ ОБРАЗОВАНИИ**© **Муслимова Н.Н., Грибова Я.В., Гарифуллина Г.Х.***Казанский государственный медицинский университет, Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49**Резюме*

**Цель.** Рассмотрение вопросов оптимизации профессиональной подготовки провизоров-организаторов в условиях развития последипломного образования (ПДО) в Казанском государственном медицинском университете.

**Методика.** Осуществление педагогического эксперимента, состоящего из двух последовательных этапов для повышения эффективности проводимого повышения квалификации и оптимизации образовательного процесса; дальнейшего применения их в практической фармации. Были применены эмпирические, теоретические и экспериментальные методы исследования и анализа эффективности данного процесса; использованы знаниево-ориентированные и личностно-ориентированные подходы.

**Результаты.** Было проведено предварительное социологическое исследование с провизорами до начала циклов повышения квалификации с анализом. Разработаны анкеты для обоих этапов эксперимента, в вопросах которых выделяли: организацию и частоту проведения циклов повышения квалификации, виды занятий; уровень профессиональной, организационной и методической подготовки; оснащенности и проведения циклов, соотношение дисциплин и разделов; предложения о внесении изменений и дополнений в циклы; методы обучения; личностные качества, профессиональную заинтересованность слушателя и стремление его к самообразованию и саморазвитию и т.п. Далее был проведен сравнительный анализ показателей первого и второго этапов эксперимента на различных уровнях и наглядно представлен на гистограммах.

**Заключение.** Выявлено качественное изменение мотивации обучаемых к образованию, профессиональному росту, стремлению к самообразованию и интерес к инновациям. Однако, существуют перспективы для совершенствования образовательного процесса и повышения данных показателей.

*Ключевые слова:* провизоры-организаторы, социологическое исследование, последипломное образование, мотивация, квалификация, профессиональный рост, саморазвитие

**ANALYSIS OF EFFECTIVENESS OF PROFESSIONAL TRAINING OF PHARMACISTS-ORGANIZERS IN POSTGRADUATE EDUCATION**

Muslimova N.N., Gribova Y.V., Garifullina G.H.

*Kazan State Medical University of the Ministry of health of Russia, 49, Butlerova St., 420012, Kazan, Russia**Abstract*

**Objective.** Consideration of issues of optimization of professional training of pharmacists-organizers in the development of postgraduate education (PG) in Kazan state medical University.

**Methods.** Implementation of pedagogical experiment, consisting of two successive stages to improve the efficiency of the training and optimization of the educational process; their further application in practical pharmacy. Empirical, theoretical and experimental methods of research and analysis of the effectiveness of this process were used; knowledge-oriented and personality-oriented approaches were used.

**Results.** A preliminary sociological study with pharmacists was conducted before the beginning of training cycles with analysis. Further questionnaires for both phases of the experiment were developed in

which questions were identified: organisation and frequency of conducting cycles of training, types of classes; the level of professional, organizational and methodical preparation; equipment and conduct of the cycles, the balance of disciplines and topics; proposals for amendments and additions to the cycles; methods of learning; personal qualities, professional interest of the listener and the desire for self-education and self-development, etc. Further a comparative analysis of the indicators of the first and second stages of the experiment at different levels was carried out and clearly presented on the histograms.

**Conclusion.** A qualitative change in the motivation of students to education, professional growth, the desire for self-education and interest in innovation it was revealed. However, there are prospects for improving the educational process and improving these indicators.

*Keywords:* pharmacists-organizers, sociological research, postgraduate education, motivation, qualification, professional growth, self-development

## Введение

В конце XVIII – начале XIX в. возникли основные теории формирования содержания образования. Это формальная и материальная теории формирования содержания образования [5]. Дидактический формализм, формальная теория формирования содержания образования, видела обучение только как средство развития способностей и познания обучаемых. Развивающая ценность образовательного предмета в целом определялось главным критерием при отборе учебных предметов, методов и методик.

Дидактический материализм или энциклопедизм – материальная теория. Основная цель образовательного процесса состояла в передаче обучаемым как можно большего объема знаний из различных областей науки, а также практических умений и навыков. Так утверждали ее сторонники. В российской педагогике выделялась идея обеспечения единства материального и формального подходов к отбору содержания образования.

Необходимость повышения квалификации специалистов-провизоров в современной концепции прогресса здравоохранения и медицинской науки является важной стратегической задачей, без решения которой не может быть дальнейшего повышения качества лекарственной помощи [8]. Наиболее важные изменения, по результатам анализа современной обстановки, происходили в области организационно-экономической деятельности аптечных предприятий. Возникла необходимость в изучении специалистами основ менеджмента, включающего методы рационального планирования и оптимальной организации фармацевтической деятельности, эффективного контроля за качеством лекарственных средств и надзора за соблюдением аптечными организациями лицензионных требований и условий, в современной региональной кадровой политике; оптимизации содержания, форм и методов обучения, постоянном повышении квалификации, базирующейся на концепции непрерывного фармацевтического образования, глубокой его интеграции с научными достижениями и успехами в области разных видов фармацевтической деятельности [2].

Целью работы явилось изучение эффективности оптимизации профессиональной подготовки провизоров-организаторов в условиях последипломного образования путем проведения социологического исследования.

## Методика

Постановка исследовательской задачи. На первом этапе было необходимо определить, как в процессе последипломного образования (ПДО) качества специалиста формируются, развиваются, закрепляются и преумножаются после выделения функций провизора-организатора и основных групп качеств специалиста-провизора и создания профессиональной модели провизора-организатора, уточнения «многоуровневой системы» профессиональной подготовки провизоров-организаторов в условиях непрерывного образования.

Был осуществлен педагогический эксперимент (с социологическим исследованием), состоящий из двух этапов для повышения эффективности проводимых сертификационных циклов, оптимизации образовательного процесса, наилучшего соответствия содержания циклов и используемых педагогических форм и методов потребностям практической фармации (а также личным

потребностям каждого провизора-организатора) [6]. Он является одним из методов эмпирического исследования, который содержит определенные особенности, конкретную структуру и имеет свою функциональную нагрузку в педагогическом исследовании [7].

Педагогический эксперимент (с социологическим исследованием) по оптимизации содержания профессиональной подготовки провизоров-организаторов в условиях послевузовского (последипломного) образования проводился в следующей последовательности (алгоритме): 1) анализ существующего уровня профессиональной подготовки провизоров; подбор комплекса методик и методов для первого этапа эксперимента; 2) создание анкеты для первого этапа эксперимента (базовые, предсертификационные данные) (анкета № 1); 3) подбор респондентов для первого этапа; 4) осуществление первого этапа эксперимента; 5) анализ результатов первого этапа эксперимента с помощью существующих статистических методов; 6) применение результатов и выводов в образовательном процессе ПДО провизоров-организаторов после оформления итогов первого этапа эксперимента; 7) разработка плана; второго этапа эксперимента после определения мотивации к его проведению 8) разработка и создание анкеты второго этапа эксперимента (анкета № 2) в соответствии с анкетой первого этапа эксперимента; 9) отбор респондентов для второго этапа эксперимента; 10) анализ данных второго этапа эксперимента; 11) анализ, сравнение, интерпретация данных обеих частей педагогического эксперимента после оформления итогов второго этапа эксперимента; 12) применение результатов, полученных экспериментальных выводов в образовательном процессе в системе ПДО провизоров-организаторов.

Прежде всего, в современном научном исследовании необходимо объективное описание сущности исследуемых явлений на основе оценки реальных показателей объекта или факта (они были разработаны нами в анкетах 1 и 2). Педагогическому эксперименту (с социологическим исследованием) при изучении новых педагогических явлений отведено важное место, так как он по своей цели должен решать задачу получения экспериментальных данных, характеризующих определенный вид деятельности обучаемых. Понятно, что была проанализирована деятельность обучаемых провизоров-организаторов внутри образовательного процесса (в период обучения на сертификационном цикле) и вне него (в практической фармации в профессиональной деятельности на рабочих местах).

С целью решения поставленных задач были применены следующие методы исследования: методы эмпирические: анкетирование и интервьюирование, наблюдение, рейтинг, социометрия, изучение опыта практической деятельности провизоров-организаторов, метод экспертных оценок; методы теоретические: изучение и анализ научно-методической литературы и нормативной документации, философской, психолого-педагогической литературы; методы экспериментальные: первый и второй этапы эксперимента, результаты которых были обработаны на ПЭВМ с использованием Microsoft Excel 2000, Statistica for Windows 98 (2000), XP Professional (2001) – в первом случае; Microsoft Excel 2016, Statistica for Windows 98 (2010), Microsoft Word 2016, – во втором случае.

Базами исследования являлись: кафедра управления и экономики фармации (УЭФ) (позднее – Институт фармации с 2018 г.) Казанского Государственного медицинского университета (КГМУ); факультет последипломного образования (курс фармации, позднее – кафедра фармации и далее Институт фармации с 2018 г.) КГМУ; учебно-методический центр КГМУ г. Набережные Челны (позднее – Представительство КГМУ); Управление здравоохранения г. Набережные Челны; учебно-методический центр КГМУ г. Йошкар-Ола (позднее – Представительство КГМУ); Управление по фармации и медицинской технике МЗ РТ; Управление Росздравнадзора МЗ РФ по РТ; ГУП «Таттехмедфарм»; ряд аптек разных форм собственности.

Профессиональное образование в свете непрерывного образования важно сделать постоянной необходимостью и потребностью для каждого специалиста. Это – открытая система, находящаяся в непрерывном развитии, обладающая динамичностью, имеющая тенденции к стабилизации, но и стремящаяся к постоянному совершенствованию и росту.

В данном контексте особый интерес представляли теоретические основы проектирования содержания непрерывного профессионального образования [3].

Как было отмечено выше, идея обеспечения единства материального и формального подходов к отбору содержания образования являлась особо важной. Так, содержание образования определялось как «совокупность систематизированных знаний, умений и навыков, взглядов и убеждений, а также определенный уровень развития познавательных сил и практической подготовки, который достигается в результате учебно-воспитательной работы», в традиционной педагогике, ориентированной на применение преимущественно образовательных функций [4]. Это знаниево-ориентированный подход к выявлению основ содержания образования [1].

При знаниево-ориентированном подходе к содержанию образования знания, однако, объявлены абсолютной ценностью и затеяют собой сущность самого человека. Это ведет к регламентации

научного ядра знаний, их излишнему академизму, направленности содержания образования на «среднего» человека и ряду иных негативных последствий. А при личностно-ориентированном подходе к выявлению основ содержания образования абсолютной ценностью становятся не отдельные от личности знания, а сам человек. Такой подход предоставляет свободу выбора содержания образования для удовлетворения образовательных, духовных, культурных и жизненных потребностей человека, гуманное отношение к его развитию, создание и закрепление его личной индивидуальности и возможности роста индивида в культурном и образовательном и профессиональном пространстве.

## Результаты исследования их обсуждение

В последипломном образовании провизоров-организаторов кафедра Управления и экономики фармации (УЭФ) Казанского государственного медицинского университета принимает участие с 1993 г. Был поставлен педагогический эксперимент (с социологическим исследованием), состоящий из 2-х больших этапов. Изучали деятельность обучаемых в существующей системе непрерывного образования; а на втором этапе эксперимента, уже после введения разработанных нами изменений, дополнений и инноваций в образовательный процесс после первого этапа эксперимента.

Провели анкетирование и интервьюирование респондентов до начала процесса совершенствования провизоров при кафедре УЭФ. По результатам проведенных социологических исследований (анализ 300 анкет) было выявлено, что 75% выпускников фармацевтического факультета КГМУ не поддерживали связи с вузом; лишь 15% респондентов были уверены, что обеспечены специальной литературой и расширяют свои знания; только 25% респондентов осуществляли повышение своей квалификации на профессиональных курсах.

Отметим для сравнения, что в настоящее время положение заметно улучшилось: 70% выпускников имеют связь с Институтом фармации; около 90% уверены, что обеспечены специальной литературой, при чем более 75% регулярно повышают свой профессиональный уровень; более 80% обучаются на циклах повышения квалификации регулярно.

Авторами (педагогами системы ПДО), был предпринят педагогический эксперимент (с социологическими исследованиями), состоящий из двух вышеназванных этапов с целью совершенствования процесса последипломного образования провизоров-организаторов, оптимизации содержания их профессиональной подготовки в системе послевузовского непрерывного образования. Первый этап был начат после накопления значительного опыта в условиях послевузовского (последипломного) образования провизоров. Кафедра УЭФ Казанского государственного медицинского университета к этому моменту (2000 г.) уже опиралась на шестилетний опыт проведения сертификационных циклов для провизоров-организаторов. Анализ существующего уровня профессиональной подготовки провизоров-организаторов в условиях ПДО при кафедре УЭФ, который всегда регламентирован рядом нормативных документов МЗ РФ и РТ, существующими образовательными стандартами и программами по ПДО, был целью данной части эксперимента. Но в тоже время была выявлена региональная специфика, особенности фармацевтического рынка РТ, кадровой политики в республике, долевое соотношение специалистов в аптечных организациях различного уровня, значения и форм собственности.

Была разработана анкета №1, включающая в себя 36 вопросов. Личность респондента, качества, уровень подготовки и другие особенности определяли первые 11 вопросов. Последующие вопросы выделяли: организацию и частоту проведения циклов повышения квалификации, виды занятий (предпочтительное соотношение); уровень профессиональной, организационной и методической подготовки; оснащенности и проведения циклов, соотношение дисциплин и разделов; предложения о внесении изменений и дополнений в циклы (продолжительность, место проведения, участие специалистов-практиков и т.п.); методы обучения; личностные качества, профессиональную заинтересованность слушателя и стремление его к самообразованию и саморазвитию. Всего проанкетировано 300 провизоров-организаторов (слушателей сертификационных циклов ПДО). Количество анкет, было необходимым и достаточным для получения достоверных результатов, что подтверждается формулой для определения достаточной группы экспертов:

$$n = \frac{N}{1 + 0,015N} \quad [5]$$

где, n – число экспертов; N – общее число специалистов в данной области.

Общая численность провизоров в Республике Татарстан составляла на тот момент 1233 специалиста, значит минимальное количество анкет могло бы быть:

$$n = \frac{1233}{1 + 0,015 \cdot 1233} \approx 63$$

Таким образом, результаты, полученные от анализа 300 анкет, повышают достоверность эксперимента. Помимо этого, проводилось интервьюирование провизоров-организаторов в аптеках, на аптечных складах, центрах контроля качества, аптечных магазинах, киосках, пунктах, фармацевтических производствах в Республике Татарстан (в местах проведения сертификационных циклов в гг. Казань, Набережные Челны, Нижнекамск, Альметьевск, Бугульма, Чистополь, Лениногорск, Елабуга).

Были получены следующие данные: подавляющее большинство респондентов (по результатам проведенного исследования) – 88% отметили полную удовлетворенность циклами повышения квалификации (12% – частично); продолжительность цикла в 144 часа подходит 77% респондентов; проведение цикла раз в пять лет отметили как оптимальное 73% респондентов (14% полагали, что возможно проводить циклы реже, 13% считают, что необходимо проводить циклы чаще, т.к. за пять лет фармация изменяется очень сильно); 65% респондентов полностью одобрили ныне существующую форму проведения циклов, т.е. с отрывом от производства (28%-хотели бы без отрыва от работы, 6% – просили о заочной форме обучения);

Было отмечено по оснащенности циклов: методическим обеспечением были полностью довольны 91% обучаемых; наглядное сопровождение называли достаточным – 86% обучаемых; желали иметь методический комплект в личное пользование: 35% – постоянно, 24% – только в период обучения, 17% – уверены, что достаточно методических подборок на столах, 24% – считали достаточным только материал лекций;

По содержанию и видам занятий: виды занятий разделили следующим образом: должны в основном быть лекции – 64% респондентов; далее голосовали за семинары и практические занятия; экскурсии предпочитали только 5%; за возрождение «круглых столов» проголосовало – 73%; приглашать чаще специалистов-практиков советовали 57% слушателей, из них на первом месте – юрист, далее – фармаколог, специалисты контрольно-ревизионной службы, специалисты по кадровым вопросам; к самостоятельным заданиям тяготели – 48% слушателей; 29% к ним относились резко отрицательно; в отношении написания рефератов 71% отозвались отрицательно и лишь 18% – положительно (это обосновывают отсутствием свободного времени. Некоторые провизоры-организаторы, по результатам интервьюирования, называли эту форму приемлемой только для студентов);

Респонденты на перспективу и развитие: ставят своей целью производственный рост около 42%; самообразование важно для 74% респондентов, и 26% – частично уделяют этому время; чтение специальной литературы 68% – считают необходимым, однако 31% читает – нерегулярно (это довольно высокий показатель); постоянно участвуют в конференциях, съездах и коллегиях – 42% специалистов, участвуют нерегулярно – 36% (от случая к случаю).

Полученные результаты обосновывались производственной необходимостью; постоянными изменениями, которые происходят в фармации в целом и на фармацевтическом рынке; высокой степенью контроля со стороны вышестоящей организации; а также стремлением наших обучаемых к профессиональному и производственному росту. Повышенная степень профессиональной и личной ответственности воспитывается у провизоров с первого курса, закрепляется и умножается годами практической деятельности, обостряется с возрастом.

На кафедре УЭФ Казанского государственного медицинского университета дальнейшая работа по совершенствованию процедуры сертификационного экзамена, а также подготовительного периода, предшествующего этому, продолжалась после проведения первого этапа эксперимента с учетом мнений и пожеланий слушателей системы ПДО и продолжается по сей день в институте фармации.

Далее нами была поставлена задача разработки анкеты для второго этапа эксперимента после подведения итогов первого этапа эксперимента, внедрения в образовательный процесс нововведений, сделанных на основе выводов и предложений из первого этапа. Анкета №2 создавалась последовательно и согласованно с анкетой №1. Кроме того, был использован накопленный опыт преподавателей по управлению и экономике фармации в системе ПДО, предложения обучаемых, прошедших повышение квалификации; рекомендации специалистов-практиков, а также опыт ведущих фармацевтических вузов РФ, занимающихся ПДО, как и мы.

Анкета №2 состояла из 40 вопросов, первые 6 давали характеристику респондентов по ряду показателей. Последующие же вопросы были сгруппированы в ряд смысловых разделов: мотивация обучаемых к образованию и изменения после прохождения циклов ПДО; рост качества циклов; изменения в образовательном процессе за 5 лет и более; ранжирование специальных качеств провизора-организатора; применение тестового контроля; качество преподавания на циклах.

Анкетирование проводилось у 300 обучаемых на сертификационных циклах, (аналогично анкете №1). По завершении анализа данных было выявлено следующее. В частности, отмечено, что мотивацией для прохождения сертификационных циклов является: производственная необходимость для 52,7% респондентов; желание повышать свою квалификацию для – 17,7%; необходимость получения новых знаний – 15%; получения квалификационной категории – для 61% респондентов после получения сертификата, (очень высокий процент). Сменить место работы собираются 26%; ставят целью производственный рост – 81,7%; (причем интересно отметить, что более 77% из них приняли это решение в ходе повышения квалификации); считают необходимым саморазвитие – 28%; самосовершенствование – 64,3%; нововведения в коллективе – 43%; научные исследования – 9% респондентов.

Провизоры-организаторы заметили, оценивая качество проведения циклов, что: объем и уровень новых знаний, преподаваемых на цикле повысился в среднем на 48%; объем и уровень знаний, умений и навыков, преподаваемых на цикле, вырос (по мнению 84% респондентов); особо необходим материал, преподаваемый специалистами-практиками (по мнению 94% обучаемых); важен материал по смежным дисциплинам (фармакология, фармацевтическая технология, фармацевтическая химия и фармакогнозия) (82% отмечено респондентов).

Обучаемые сделали пожелания о соотношении объемов знаний, даваемых специалистами-практиками: первое место – знания по фармакологии; второе место – по юридическим вопросам; третье место – по вопросам контроля качества лекарственных средств; четвертое место – знания по кадровой политике в аптечных организациях. Отмечена удовлетворенность методическим обеспечением сертификационных циклов – у 95% респондентов; наглядным обеспечением в ходе обучения – у 93% респондентов.

Был выделен раздел анкеты, адресованный провизорам, неоднократно обучавшимся на циклах ПДО по специальности управление и экономика фармации. Была дана оценка положительным, прогрессивным изменениям и тенденциям, произошедшим на циклах повышения квалификации за 5 лет и более по целому ряду показателей. Получено следующее: отметили высокий уровень преподавания 95,3% респондентов; совершенствование и расширение методов преподавания увидели 94%; уровень методического обеспечения высоко оценили 94,7% респондентов; уровень наглядного обеспечения – 93%; уровень и долю знаний по смежным дисциплинам отметили 90,3%; доля знаний, преподаваемых специалистами-практиками повысилась, по мнению 85,3% обучаемых; виды контроля знаний стали разнообразнее и сложнее, по мнению 71,7% провизоров; варианты заданий (практические задания, ситуационные, задачи, деловые игры) изменены и осовременены, по мнению 66,3% респондентов.

Качества преподавателей, ведущих занятия на циклах респондентов, отметили в следующем порядке: профессионализм преподавателей называли 98,7%; культуру общения считали высокой 98,7%; использование педагогических инноваций в образовательном процессе увидели 94,3%; стремление преподавателей к сотрудничеству все 100% обучаемых; умение творчески применять в учебном процессе опыт специалистов-практиков отметили 99,7% провизоров-организаторов.

Был представлен вопрос в анкете и о перспективных изменениях в образовательном процессе на циклах ПДО, которые приведут к неуклонному повышению качества циклов и, соответственно, к полной удовлетворенности обучаемых. Получили следующие рекомендации наших респондентов: изменение в содержании образовательного процесса (в плане увеличения разделов по фармакологии, юридическим вопросам и работе с НТД) называли 11,7%; дифференциацию обучения отметили как прогрессивную 57,3%; отметили необходимость улучшения материального оснащения 35% (имеется в виду оборудование отдельного компьютерного класса). Провизоры-организаторы, обучавшиеся на циклах повышения квалификации отметили высокую оснащенность учебного процесса методическим материалом. В последнее время они отмечают наиболее позитивное современное изменение – использование в процессе обучения симуляционной аптеки. Ряд разделов (например, «Фармацевтический маркетинг») проводят именно в симуляционной аптеке, где условия приближены к реальным максимально. Обучаемые очень заинтересованы в проведении подобных занятий. Они показывали прекрасные практические навыки и глубокое удовлетворение.



Сейчас круг подобных занятий постоянно расширяется. Обрабатываются профессиональные умения и навыки прямо на рабочих местах. Педагоги обмениваются опытом с обучаемыми, большинство из которых имеет значительный стаж работы. И они, в свою очередь делятся с нами своим практическим подходом и инновациями.

После анализа результаты первого и второго этапов эксперимента были сведены в итоговые гистограммы, представленные на рис. 1, 2, 3.

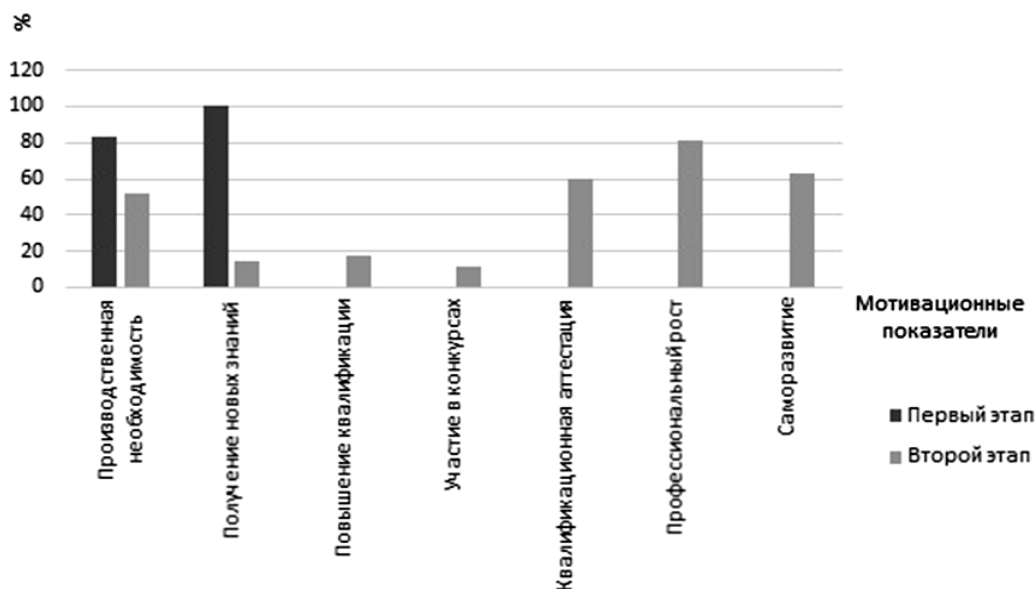


Рис. 1. Сравнительный анализ результатов первого и второго этапов эксперимента на мотивационном уровне

Как видно из гистограмм, на первом этапе эксперимента мотивацией была производственная необходимость и получение новых знаний, а на втором этапе существенную долю стали составлять подготовка к квалификационной аттестации, производственный и профессиональный рост и саморазвитие. Это показывает иной, более высокий, уровень мотивации.

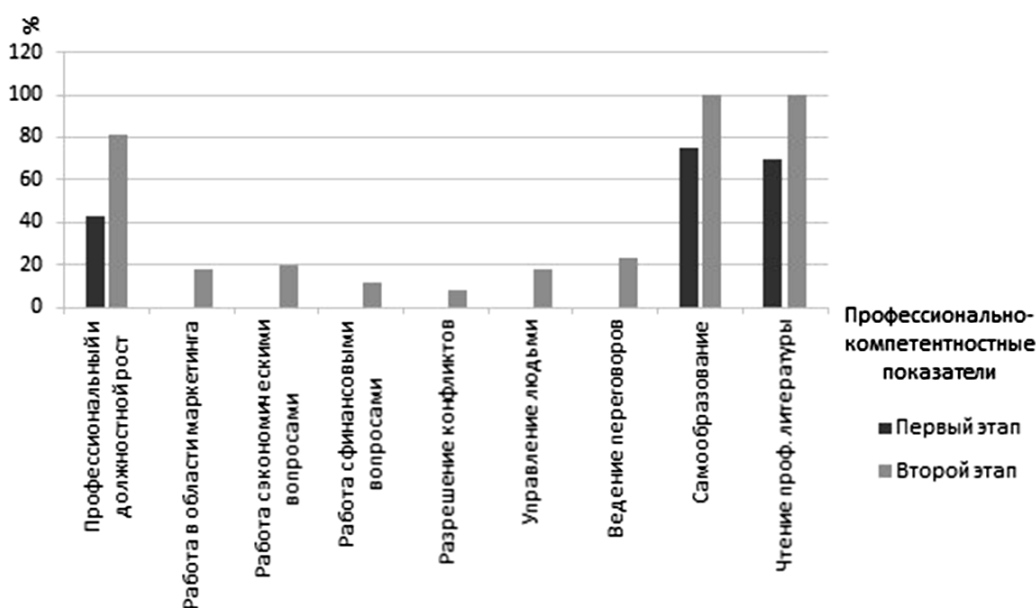


Рис. 2. Сравнительный анализ результатов первого и второго этапов эксперимента на профессионально-компетентностном уровне

Отмечено, что и на профессионально-компетентностном уровне произошел качественный скачок во второй части эксперимента – а именно, в части профессионального и личного роста, работы в новых областях деятельности. На эмоционально-ценностном уровне и, значительно, в области самообразования и работы с профессиональной литературой тоже наблюдается заметный прогресс.

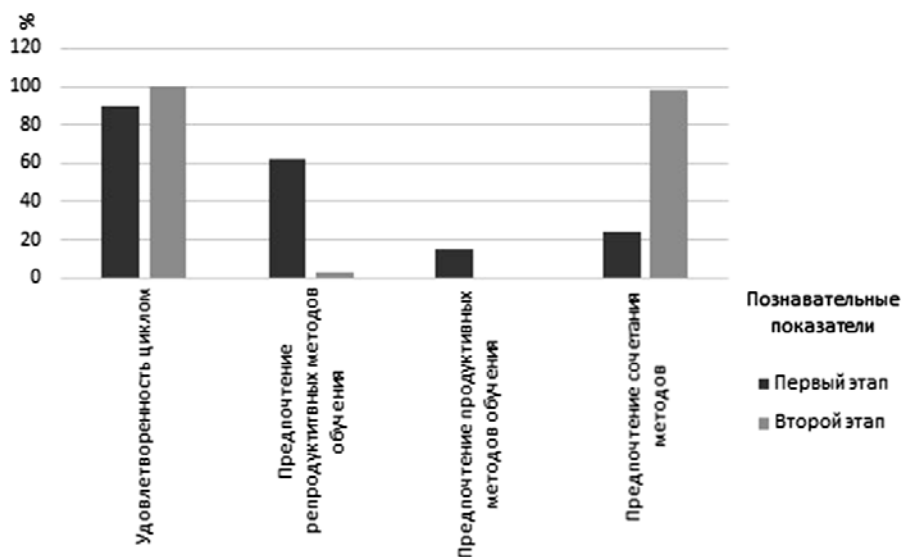


Рис. 3. Сравнительный анализ результатов первого и второго этапов эксперимента на познавательном уровне

Рисунок демонстрирует рост удовлетворенности сертификационными циклами на втором этапе и особый интерес к сочетанию методов преподавания, что указывает на профессиональную и личностную зрелость обучаемых в образовательном процессе.

Результаты исследований были обсуждены на вышеперечисленных базах исследования: кафедра управления и экономики фармации (УЭФ) (позднее – Институт фармации с 2018 г.) Казанского Государственного медицинского университета (КГМУ); факультет последипломного образования (курс фармации, позднее – кафедра фармации и далее Институт фармации с 2018 г.) КГМУ; учебно-методический центр КГМУ г. Набережные Челны (позднее-Представительство КГМУ); Управление здравоохранения г. Набережные Челны; учебно-методический центр КГМУ г. Йошкар-Ола (позднее – Представительство КГМУ); Управление по фармации и медицинской технике МЗ РТ; Управление Росздравнадзора МЗ РФ по РТ; ГУП «Таттехмедфарм»; ряд аптек разных форм собственности. Кроме того, были сделаны доклады и опубликованы статьи по результатам данных исследований на ежегодной Всероссийской конференции «Актуальные вопросы повышения качества последипломной подготовки фармацевтических кадров». Выявлено качественное изменение мотивации обучаемых к образованию, профессиональному росту, стремлению к самообразованию и интерес к инновациям. Однако, существуют перспективы для совершенствования образовательного процесса и повышения данных показателей.

Проведенная работа была оценена положительно и были намечены перспективы дальнейшего совершенствования педагогического процесса в системе ПДО провизоров.

## Выводы

1. Проведенный педагогический эксперимент (с социологическим исследованием) однозначно доказал действенность наших педагогических условий, способствующих оптимизации образовательного процесса провизоров по специальности УЭФ в системе ПДО. Выявлено, что мотивация к обучению на сертификационных циклах наших обучаемых качественно изменилась – они стремятся не только к получению новых знаний, умений и навыков, а к применению их во время прохождения квалификационной аттестации, участия в конкурсах, для профессионального и должностного роста и постоянного саморазвития и самосовершенствования.

2. Общее количество специалистов провизоров по специальности УЭФ, стремящихся к должностному и профессиональному росту (по данным сравнительного анализа двух этапов педагогического эксперимента (с социологическим исследованием), увеличилось почти на 40%. Больше провизоров по специальности УЭФ стремятся работать в современных сферах деятельности: в области фармацевтического маркетинга, фармацевтического менеджмента, экономики фармации. Значительно увеличилась доля провизоров-организаторов, которые стали стремиться к постоянному саморазвитию и самообразованию. Специалисты начали реализовывать себя и в области фармацевтической науки.
3. Результаты проведенного эксперимента (социологического исследования) продемонстрировали повышение удовлетворенности у обучаемых педагогическим процессом обучения на сертификационных циклах (на 10% на втором этапе эксперимента по сравнению с первым) и рост интереса к инновационным методам и формам обучения (почти на 35%).

### Литература (references)

1. Андреев В.И. Педагогика. Учебный курс для творческого саморазвития. – Казань: Издательство КГУ, 2000. – 606 с. [Andreev V.I. Pedagogika. *Uchebnyj kurs dlya tvorcheskogo samorazvitiya*. Pedagogy. Training course for creative self-development. – Kazan: KSU publishing house, 2000. – 606 p. (in Russian)]
2. Барило О.Н. Отдельные аспекты государственного регулирования фармацевтической деятельности. Аккредитация и лицензирование // Приоритетные проблемы организации и экономики российской фармации: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – М., 2011. – С. 73-75. [Barilo O.N. *Prioritetnye problemy organizatsii i ehkonomiki Rossijskoj Farmatsii: Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii*. Priority problems of organization and economy of russian pharmacy: Materials of the All-Russian Science-Practical Conference. – Moscow, 2011. – P. 73-75. (in Russian)]
3. Леднев В.С. Непрерывное образование: структура и содержание. – М.: Высшая школа, 1990. – 296 с. [Lednev V.S. *Nepriyryvnoe obrazovanie: struktura i sodержanie*. Continuing education: structure and content. – Moscow: Higher school, 1990. – 296 p. (in Russian)]
4. Леднев В.С. Содержание образования. – М.: Высшая школа, 2009. – 360 с. [Lednev V.S. *Soderzhanie obrazovaniya*. Content of education. – Moscow: Higher school, 2009. – 360 p. (in Russian)]
5. Мухаметзянова Г.В. Методология проектирования и развития системы среднего профессионального образования в регионе. – Казань: ИСПО РАО, 2008. – 128 с. [Mukhametzyanova G.V. *Metodologiya proektirovaniya i razvitiya sistemy srednego professional'nogo obrazovaniya v regione*. Methodology of design and development of secondary vocational education system in the region. – Kazan: ISPO RAE, 2008. – 128 p. (in Russian)]
6. Методы системного педагогического исследования / Под ред. Н.В.Кузьминой. – М.: Наука, 2009. – 192 с. [Pod red. N.V.Kuz'minoj. *Metody sistemnogo pedagogicheskogo issledovaniya*. Methods of system pedagogical research. – Moscow: Science, 2009. – 192 p. (in Russian)]
7. Платонова А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. – М.: Издательство РАМН, 2010. – 52 с. [Platonova A.E. *Statisticheskij analiz v meditsine i biologii: zadachi, terminologiya, logika, komp'yuternye metody*. Statistical analysis in medicine and biology: problems, terminology, logic, computer methods. – Moscow: Publishing house Russian Academy of medical Sciences, 2010. – 52 p. (in Russian)]
8. Райс Дж., Клилэнд К. Вопросы организации и управления в российском здравоохранении XXI века: стиль, стратегия, система // Проблемы социальной гигиены и истории медицины. – 2006. – №2. – С. 36-41. [Rajs Dzh., Klilehnd K. *Problemy sotsial'noj gigieny i istorii meditsiny*. Problems of social hygiene and history of medicine. – 2006. – N2. – P. 36-41. (in Russian)]

### Информация об авторах

Муслимова Наталья Николаевна – кандидат педагогических наук, доцент, доцент Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 2367492@mail.ru

Грибова Янина Владимировна – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 2367492@mail.ru

Гарифуллина Гюзель Хисамовна – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 2367492@mail.ru

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ГРАМОТНОСТЬ ПОЖИЛЫХ ГРАЖДАН: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГОРОДСКОГО И СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ**

© Шестакова Т.В., Кирищина И.А.

*Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2**Резюме*

**Цель.** Целью исследования явился сравнительный анализ фармацевтической грамотности городского и сельского пожилого населения Пермского края (далее Население), определение потребности вышеуказанных групп в фармацевтическом просвещении, выявление предпочтительных вариантов взаимодействия граждан со специалистами здравоохранения по фармацевтическим вопросам и соотнесение полученных результатов с данными ВОЗ.

**Методика.** Исследование проводилось методом анкетирования городского и сельского населения пожилого возраста, проживающего в Пермском крае, с использованием разработанных авторами анкет. В исследовании приняли участие 424 городских и 456 сельских жителей Пермского края пожилого возраста (60-74 лет).

**Результаты.** В результате анализа выявлено, что 90,6% городского и 58,6% сельского населения пожилого возраста относительно регулярно испытывают необходимость в информации, связанной с товарами аптечного ассортимента. Отмечено, что 88,7% городских и 50,7% сельских жителей пожилого возраста осознают потребность в повышении уровня фармацевтической грамотности. Установлено, что наиболее предпочтительным (с точки зрения населения) местом получения фармацевтических знаний для граждан, независимо от места проживания, выступают аптечные организации; городские жители также отметили, что удобным учреждением для повышения фармацевтической грамотности являются центры медицинской профилактики, расположенные в городах (Пермь, Соликамск, Кудымкар, Чайковский).

**Заключение.** Авторами выявлена потребность пожилого населения в информации фармацевтического характера, установлены основные характеристики и источники информации, используемые ими в повседневной жизни. Получены положительные данные за целесообразность фармацевтического просвещения пожилого населения и актуализирована доминирующая роль фармацевтических работников в повышении фармацевтической грамотности пожилых.

*Ключевые слова:* санитарная грамотность, фармацевтическое просвещение, санитарное просвещение, профилактика, охрана здоровья, фармацевтический специалист

**PHARMACEUTICAL LITERACY OF OLDER CITIZENS: A COMPARATIVE ASSESSMENT OF URBAN AND RURAL POPULATIONS**

Shestakova T.V., Kirshchina I.A.

*Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Poleyaya St., 614990, Perm, Russia**Abstract*

**Objective.** The aim of the study was a comparative analysis of the pharmaceutical literacy of the urban and rural elderly population of the Perm region (hereinafter referred to as the population), determining the needs of the above groups in pharmaceutical education, identifying preferred options for interaction between citizens and health professionals on pharmaceutical issues and correlating the results with WHO data.

**Methods.** The study was carried out by means of questionnaires for urban and rural elderly population living in the Perm region, using questionnaires developed by the authors. The study involved 424 urban and 456 rural elderly residents of the Perm region (60-74 years).

**Results.** The analysis revealed that 90.6% of the urban and 58.6% of the rural elderly population have a relatively regular need for information related to pharmacy products. It is noted that 88.7% of urban and

50.7% of rural elderly people are aware of the need to increase the level of pharmaceutical literacy. It was established that pharmaceutical organizations are the most preferred (from the point of view of the population) place for getting pharmaceutical knowledge for citizens regardless of their place of residence; the urban residents also noted that the centers of medical prevention located in cities (Perm, Solikamsk, Kudymkar, Tchaikovsky) are a convenient institution for improving the pharmaceutical literacy.

**Conclusion.** The authors have identified the need of the elderly population for information of a pharmaceutical nature, established the main characteristics and sources of information used by them in everyday life. Positive data have been reserved for the expediency of pharmaceutical education of the elderly population and the dominant role of pharmaceutical workers in improving the pharmaceutical literacy of elderly citizens has been updated. The results obtained have been verified to be in line with WHO data.

*Keywords:* health literacy, pharmaceutical education, health education, prevention, health protection, pharmacist

## Введение

Санитарное просвещение населения выступает позитивным предиктором развития цивилизованного общества, ориентированного на повышение осознанности граждан в отношении собственного и общественного здоровья, улучшение качества жизни, связанного со здоровьем и создание предпосылок к здоровому долголетию граждан. Эксперты ВОЗ считают, что «наряду с возрастом, доходом, занятостью, уровнем образования и принадлежностью к определенной расе или этнической группе грамотность является одним из самых достоверных параметров, позволяющих прогнозировать состояние здоровья», и, вместе с тем, одним из ключевых факторов индивидуального, общественного и популяционного здоровья провозглашена санитарная (медицинская) грамотность (health literacy) [5, 6].

Неоспоримо, что общий уровень медицинской грамотности консолидирован с фармацевтической компетентностью населения. Ответственное поведение пациентов в отношении товаров аптечного ассортимента ассоциировано с сохранением здоровья и улучшением качества жизни как самого пациента, так и его близких, что обуславливает необходимость мониторинга знаний граждан по фармацевтическим вопросам и разработку механизмов повышения фармацевтической грамотности общества. В то же время дефицит знаний по фармацевтическим вопросам затрудняет информационное взаимодействие медицинских и фармацевтических работников с пациентом и обуславливает возникновение фармацевтических и медицинских рисков. Кроме того, недостаточность фармацевтических знаний усложняет процесс оказания услуги по фармацевтическому консультированию граждан и препятствует формированию адекватных навыков для обеспечения ответственного самолечения

В зарубежных [8, 9] и отечественных [1, 2] литературных источниках описано множество методов оценки уровня санитарной грамотности населения, однако на текущий момент не выявлено единого универсального общепризнанного метода [8]. Вместе с тем, в медицинском сообществе для оценки санитарной грамотности широко используется модель Д. Нутбема (2000), включающая три уровня санитарной грамотности (функциональная, интерактивная и критическая), которые характеризуют способность человека находить, интерпретировать и использовать медицинскую информацию. Модель достаточно универсальна и может быть использована для оценки уровня знаний по различным вопросам, связанным со здоровьем.

Согласно данным Федеральной службы государственной статистики [7], благодаря государственной политике, направленной на увеличение продолжительности жизни граждан РФ, возрастает число людей пожилого возраста, что закономерно увеличивает численность граждан, страдающих хроническими заболеваниями на фоне возрастного снижения когнитивных функций. Вышесказанное обуславливает необходимость изучения фармацевтической грамотности пожилых граждан, как наиболее уязвимой категории населения по возникновению фармацевтических рисков, вследствие снижения в данной когорте осознанного компонента в процессе понимания, оценки и применения информации медико-фармацевтического характера. В этой связи, целью исследования явилась оценка функциональной фармацевтической грамотности городского и сельского пожилого населения Пермского края, актуализация релевантных методов фармацевтического просвещения пожилых граждан в зависимости от места проживания и сопоставление полученных результатов с данными ВОЗ.

## Методика

Для определения объема репрезентативной выборки, необходимой для проведения исследования, нами были использованы следующие формулы:

$$n_0 = \frac{Z^2 p(1-p)}{e^2}$$

где  $n_0$  – объем выборки,  $Z$  – значение стандартизованной нормально распределенной случайной величины, соответствующее интегральной вероятности (при доверительном уровне равном 95%,  $Z=1,96$ );  $p$  – доля объектов с заданным признаком (для исключения недооценки выборки принято значение 0,5, при котором произведение  $p(1-p)$  максимально);  $e$  – допустимая ошибка выборки (принят  $\pm 5\%$ ).

Дальнейший расчет объема выборки с учетом генеральной совокупности производился по формуле:

$$n_x = \frac{n_0}{(1 + \frac{n_0 - 1}{N})}$$

где  $n_x$  – объем выборки с поправкой на размер генеральной совокупности;  $n_0$  – объем выборки, рассчитанный по формуле (1);  $N$  – объем генеральной совокупности [3].

Согласно расчетам, репрезентативная выборка пожилого городского населения Пермского края составляет 384 человека; сельского населения, соответственно – 383 человека. Распределение населения на городское и сельское произведено по месту проживания, при этом городскими считаются населённые пункты, отнесённые в установленном законодательством порядке к категории городских (города, посёлки городского типа). Все остальные населённые пункты относятся к сельским [7].

Авторами было проведено анкетирование 424 городских и 456 сельских пожилых жителей. Число респондентов удовлетворяет критерию репрезентативности выборки.

Методом исследования являлся анкетный опрос. Разработанная анкета включает в себя 3 основных раздела: социально-демографические данные респондентов; изучение функциональной санитарной грамотности, связанной с потребностью респондентов в фармацевтической информации; выявление потребности респондентов в повышении уровня фармацевтической грамотности. В состав анкеты были включены альтернативные (63,6%), закрытые (27,3%) и открытые (9,1%) вопросы.

Выбранная когорта респондентов характеризуется возрастным снижением медико-биологических, социальных и когнитивных функций, в этой связи при разработке анкеты были учтены психолого-социологические рекомендации для пожилого населения. Это, во-первых, использование наиболее коротких формулировок вопросов без дополнительных слов, усложняющих формулировку и снижающих уровень понимания вопроса респондентами. Во-вторых, избегание профессиональных терминов, которые могут быть непонятны респондентам, а, следовательно, затруднят понимание вопроса или сделают его практически невозможным. В-третьих, измерение изучаемых характеристик с помощью нескольких вопросов, в том числе косвенных, с целью увеличения валидности опроса. Вопросы в анкете были распределены по возрастанию величины их сложности (принцип «от простого – к сложному»). Анкетирование проводилось в течении сентября – ноября 2019 г.

## Результаты исследования и их обсуждение

По результатам анкетирования, средний возраст респондентов составил для городских жителей – 73,9 лет, для сельских – 65,8 лет, что соответствует критериям ВОЗ «пожилой возраст». Таким образом, респонденты, участвующие в исследовании, соответствуют первоначально заданным критериям цели по возрасту.

Функциональная грамотность – это начальный уровень медицинской грамотности, характеризующийся способностью к чтению доступной литературы медицинского характера (инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов (ЛП), брошюры и листовки санитарно-профилактического содержания, рекомендации врача по фармакотерапии и т.п.). Недостаточный уровень функциональной грамотности ассоциируется с низким комплаенсом пациентов и выступает существенным барьером на пути обучения пациентов с хроническими заболеваниями.

Поскольку уровень функциональной санитарной грамотности находится в зависимости от образования человека, был проанализирован уровень образования респондентов. По результатам анализа исследования, обнаружены отличия в структуре уровня образования городского и сельского населения. В обеих группах преобладающий вес имеет средне-специальное образование, однако, в структуре образования городского населения значимую долю также занимает высшее образование, тогда как в сельской местности – среднее. Полные данные по уровню образования в исследуемых группах представлены в табл. 1.

Таблица 1. Уровень образования городского и сельского населения Пермского края пожилого возраста

Уровень образования	Городское население	Сельское население
Неоконченное среднее	0,0%	8,6%
Среднее	18,9%	27,0%
Средне-специальное	41,5%	46,1%
Неоконченное высшее	0,0%	2,6%
Высшее	39,6%	15,1%

Одной из исследуемых характеристик являлось выявление потребности респондентов в информации фармацевтического характера в повседневной жизни. Подавляющее большинство (90,6%) городских жителей отметили, что такая потребность действительно существует, при этом лишь 58,6% сельского населения имеют аналогичное мнение. Следует отметить, что 41,4% сельского населения, ответившего отрицательно, по нашему мнению, также испытывают потребность в знаниях, связанных с ЛП, однако, невысокий уровень грамотности в целом, и фармацевтической в частности, не позволяет им объективно оценить свою потребность в этом вопросе, что может негативно влиять на здоровье сельского населения. Полученные результаты полностью согласуются с позицией ВОЗ, которая гласит, что «степень образованности является наиболее точным параметром, позволяющим прогнозировать состояние здоровья общества в перспективе» [6].

Респондентам, ответившим утвердительно, предлагалось детализировать информационные потребности в разрезе основных характеристик ЛП. Сумма ответов превышает 100%, так как допускалось несколько вариантов ответов.

Полные данные по искомому контенту представлены в табл. 2. В графе «Другое» опрашиваемые имели возможность внести свой ответ. Внесены были такие ответы, как «побочные действия» и «противопоказания».

Таблица 2. Различия в характеристиках необходимой информации о товарах аптечного ассортимента между городским и сельским населением Пермского края пожилого возраста

Искомая информация	Городское население	Сельское население
Правила приема	62,5%	53,9%
Режим дозирования	41,7%	40,4%
Правила хранения	27,1%	23,6%
Совместимость с другими ЛП	85,4%	55,1%
Совместимость с пищей	81,3%	36,0%
Информация о новых ЛП	83,3%	39,3%
Где купить	50,0%	33,7%
Цена	87,5%	60,7%
Другое	4,2%	0,0%

Следующий вопрос касался источников получения информации о ЛП. Анализ показал, что в обеих группах респондентов наиболее часто используемыми источниками знаний выступают врачи и сотрудники аптечных организаций. Меньшая доля обращений за фармацевтической информацией к специалистам здравоохранения отмечена со стороны сельских жителей, что, возможно, связано с ограниченной доступностью специалистов в сельской местности. Невысокая частота обращений к инструкциям по медицинскому применению ЛП (особенно характерная для сельских жителей) может косвенно указывать на сложность восприятия информации, указанной в инструкции по медицинскому применению ЛП для пожилого населения. Данный аспект опосредованно указывает на ограниченный уровень функциональной фармацевтической грамотности пожилых граждан и полностью согласуется с данными ВОЗ и других литературных источников [1, 2, 6, 8, 9]. Частота

обращений в интернет в обеих группах соизмерима (18,4% и 18,9%) и косвенно подтверждает гипотезу о том, что однотипные по какому-либо признаку группы людей (в данном случае по возрасту) зачастую имеют одинаковые паттерны. Полные данные представлены на рис. 1.

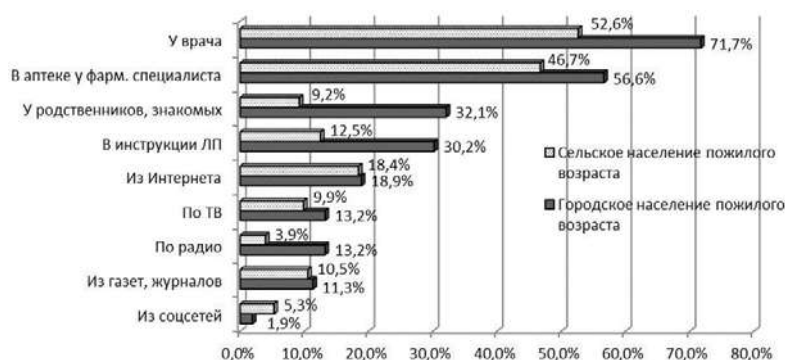


Рис. 1. Источники знаний о ЛП пожилым городским и сельским населением Пермского края

В рамках проведенного исследования респондентам был задан вопрос о том, как часто им необходима какая-либо информация о ЛП в повседневной жизни. В результате анализа получены следующие данные по городскому и сельскому населению (соответственно): каждый день – 8,3% и 10,1%; несколько раз в неделю – 12,5% и 3,4%; 1 раз в 1-2 недели 16,7% и 16,9%; 1 раз в месяц – 18,8% и 24,7%; 1 раз в квартал – 12,5% и 15,7%; 1 раз в полгода – 20,8% и 11,2%; реже, ем 1 раз в полгода – 10,4% и 18,0%. Согласно полученным результатам, в распределении частоты поиска информации какая-либо закономерность не выявлена.

Заключительная часть анализа касалась изучения потребности пожилого населения (по мнению респондентов) в повышении знаний по фармацевтическим вопросам, то есть необходимости пожилых граждан в фармацевтическом просвещении. В этой связи респондентам предлагалось ответить на вопрос: «Нужна ли Вам консультационно-информационная просветительская служба по вопросам, связанным с товарами аптечного ассортимента, в том числе с ЛП?». Утвердительно ответили 88,7% городских и 50,7% сельских жителей. Количество положительных ответов сопоставимо с результатами изучения информационной потребности по фармацевтическим вопросам, что иллюстрирует прямую зависимость между уровнем осознанности в отношении собственного здоровья с готовностью повышать фармацевтическую грамотность.

Респондентам, давшим положительный ответ, были предложены гипотетические варианты размещения такой службы. Допускалась возможность выбора нескольких вариантов ответов, сумма ответов превышает 100%. Распределение ответов представлено на рис. 2.

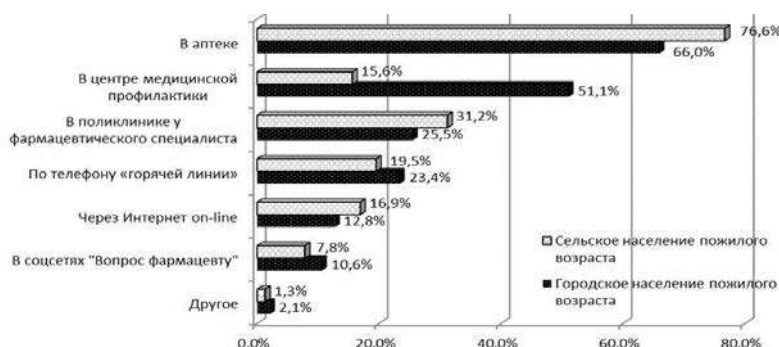


Рис. 2. Предпочтительные варианты размещения консультационно-информационной просветительской службы по санитарно-фармацевтическим вопросам (по мнению населения)

В рамках ответа «Другое» респонденты имели возможность указать свой вариант. В ответах опрашиваемых фигурировали такие варианты, как «У врача», «Через СМИ (ТВ, радио)». Следует пояснить, что расхождения в ответах городских и сельских респондентов касательно размещения консультационно-информационной просветительской службы в центрах медицинской профилактики, возможно, связано с их территориальным расположением, так как «центры



здоровья создаются в государственных учреждениях здравоохранения субъектов Российской Федерации. Для жителей сельской местности, желающих обратиться в центр здоровья, может быть организован проезд от ЛПУ до территориального центра здоровья», и, следовательно, жители сельской местности не имеют постоянного доступа к данным центрам [4].

Анализ показал, что аптечные организации (по мнению респондентов) ассоциируются с получением фармацевтических знаний и выступают основным ресурсом повышения фармацевтической грамотности граждан. При этом фармацевтические специалисты рассматриваются респондентами как ключевые фигуры не только в вопросах повышения уровня знаний о товарах аптечного ассортимента, но и в вопросах санитарной грамотности населения в целом, что характеризует достаточную степень доверия граждан профессионализму фармацевтических работников.

## Заключение

В результате проведенного исследования установлена прямая зависимость между уровнем образования и уровнем фармацевтической грамотности граждан, что полностью согласуется с мнением экспертов ВОЗ. Выявлена сопоставимость показателей потребности в фармацевтических знаниях и уровнем фармацевтической грамотности независимо от места проживания граждан. Актуализирована значимость профессиональной роли фармацевтических специалистов в распространении специальных знаний, связанных со здоровьем граждан и обоснована необходимость реализации просветительской функции в рамках осуществления фармацевтической деятельности.

## Литература (references)

1. Амлаев К.Р., Муравьева В.Н., Койчужев А.А. и др. «Медицинская грамотность (компетентность): состояние проблемы, способы оценки, методики повышения грамотности пациентов в вопросах здоровья» // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – Т.28, №4. – С. 75-79. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/meditsinskaya-gramotnost-kompetentnost-sostoyanie-problemy-sposoby-otsenki-metodiki-povysheniya-gramotnosti-patsientov-v-voprosah> [Amelaev K.R., Murav'eva V.N., Kojchuev A.A. i dr. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. Medical Bulletin of the North Caucasus. – 2012. – V.28, N4. – P. 75-79. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/meditsinskaya-gramotnost-kompetentnost-sostoyanie-problemy-sposoby-otsenki-metodiki-povysheniya-gramotnosti-patsientov-v-voprosah> (in Russian)]
2. Кирищина И.А., Солонинина А.В. «О фармацевтическом консультировании, санитарной грамотности и безопасности применения лекарственных препаратов в гериатрии» // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2019. – №2. – С. 71-73. URL: [https://mospharma.org/netcat\\_files/userfiles/SOLO-2\\_2019.pdf](https://mospharma.org/netcat_files/userfiles/SOLO-2_2019.pdf) [Kirshhina I.A., Soloninina A.V. *Sovremennaja organizacija lekarstvennogo obespechenija*. The current organization of drug supply. – 2019. – N2. – P. 71-73. URL: [https://mospharma.org/netcat\\_files/userfiles/SOLO-2\\_2019.pdf](https://mospharma.org/netcat_files/userfiles/SOLO-2_2019.pdf) (in Russian)]
3. Койчубеков Б.К., Сорокина М.А., Мхитарян К.Э. «Определение размера выборки при планировании научного исследования» // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №4. – С. 71-74. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=5074> [Kojchubekov B.K., Sorokina M.A., Mhitarjan K.E. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. International Journal of Applied and Fundamental Research. – 2014. – N4. – P. 71-74. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=5074> (in Russian)]
4. Приказ Минздравсоцразвития России от 19.08.2009 г. N597н «Об организации деятельности центров здоровья по формированию здорового образа жизни у граждан Российской Федерации, включая сокращение потребления алкоголя и табака». URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_92084/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_92084/) [Приказ Минздравсоцразвития России от 19.08.2009 N597н "Об организации dejatel'nosti centrov zdorov'ja po formirovaniju zdorovogo obraza zhizni u grazhdan Rossijskoj Federacii, vkljuchaja sokrashhenie potreblenija alkoholja i tabaka". Order of the Ministry of Health of the Russian Federation N597n dated August 19, 2009. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_92084/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_92084/) (in Russian)]
5. Политика ВОЗ «Здоровье – 2020». URL: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0017/215432/Health2020-Long-Rus.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/215432/Health2020-Long-Rus.pdf?ua=1) [Politika VOZ «Zdorov'e – 2020». Policy of WHO "Health-2020" URL: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0017/215432/Health2020-Long-Rus.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/215432/Health2020-Long-Rus.pdf?ua=1) (in Russian)]
6. Санитарная грамотность. Убедительные факты. URL: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0010/254377/Health\\_Literacy\\_RU\\_web.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/254377/Health_Literacy_RU_web.pdf) [Sanitarnaja gramotnost'. Ubeditelnye fakty. Health Literacy. The

- solid facts. URL: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0010/254377/Health\\_Literacy\\_RU\\_web.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0010/254377/Health_Literacy_RU_web.pdf) (in Russian)].
7. Численность населения по полу и возрасту на 1 января 2019 г. Пермский край // Федеральная служба государственной статистики. URL: [https://gks.ru/bgd/regl/b19\\_111/Main.htm](https://gks.ru/bgd/regl/b19_111/Main.htm) [*Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki*. Federal state statistics service. URL: [https://gks.ru/bgd/regl/b19\\_111/Main.htm](https://gks.ru/bgd/regl/b19_111/Main.htm) (in Russian)]
  8. Bitzer EM., Sorensen K. Gesundheitskompetenz – Health Literacy // Gesundheitswesen. – 2018. – N80. – P. 754-766. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-0664-0395>
  9. Sorensen K., Van den Broucke S., Fullam J. et al. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models // BMC Public Health. – 2012. – N12. – P.80. URL: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-80>

### **Информация об авторах**

*Шестакова Татьяна Валерьевна* – аспирант кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: [shestakova.12@mail.ru](mailto:shestakova.12@mail.ru)

*Кирицина Ирина Анатольевна* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: [irina.kirshina@mail.ru](mailto:irina.kirshina@mail.ru)

**АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ ПЕРВИЧНОМ РАКЕ ПЕЧЕНИ В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ****© Конопляник О.В.<sup>1</sup>, Гусакова Н.В.<sup>1</sup>, Гомоляко А.В.<sup>2</sup>, Кульчик Э.О.<sup>1</sup>,  
Мартемьянова Л.А.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 246000, Гомель, ул. Ланге, 5<sup>2</sup>Управление Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь по Гомельской области, Республика Беларусь, 246000, Гомель, ул. Ландышева, 19*Резюме***Цель.** Оценка заболеваемости и выживаемости при первичных злокачественных эпителиальных новообразованиях печени у мужчин и женщин в Гомельской области за период 2011-2013 гг.**Методика.** Ретроспективный анализ заболеваемости и выживаемости 217 пациентов (возраст от 33 до 89 лет, 116 мужчин и 101 женщина) с первичными злокачественными эпителиальными новообразованиями печени за период 2011-2013 гг. Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов, результаты выражали в виде Me (25%; 75%), где Me – медиана, 25% – нижний квартиль, 75% – верхний квартиль. Общую выживаемость определяли по методу Каплана-Мейера с оценкой межгрупповых различий по лог-ранговому критерию.**Результаты.** За выбранный период времени было зарегистрировано 217 случаев первичного рака печени: мужчины составили 53,5%, женщины – 46,5% от общего числа заболевших, при этом возраст заболеваемости у мужчин оказался значимо выше. Преобладающим морфологическим вариантом первичного рака печени является гепатоцеллюлярная карцинома. Медиана выживаемости пациентов с первичным раком печени составляет 5,4 мес.; в группе пациентов с гепатоцеллюлярным раком – 3,4 мес., при холангиоцеллюлярной карциноме значимо больше – 10,4 мес. У пациентов с холангиоцеллюлярным раком выявлена значимая взаимосвязь между местом проживания (город/село) и выживаемостью.**Заключение.** Изучены особенности заболеваемости и выживаемости пациентов с первичным раком печени в Гомельской области за период 2011-2013 гг.*Ключевые слова:* гепатоцеллюлярный, холангиоцеллюлярный, рак печени, заболеваемость, выживаемость

## INCIDENCE AND SURVIVAL ANALYSIS OF LIVER CANCER IN THE GOMEL REGION

Konoplianiuk O.V.<sup>1</sup>, Gusakova N.V.<sup>1</sup>, Gomoliako A.V.<sup>2</sup>, Kulchik E.O.<sup>1</sup>, Martemyanova L.A.<sup>1</sup><sup>1</sup>Gomel State Medical University, 5, Lange St., 246000, Gomel, Republic of Belarus<sup>2</sup>Gomel Region Directorate of the State Forensic Examination Committee of the Republic of Belarus, 19, Landysheva St., 246000, Gomel, Republic of Belarus*Abstract***Objective.** Incidence and survival analysis of patients with with primary malignant epithelial neoplasms of the liver in the Gomel region during 2011-2013.**Methods.** Retrospective analysis of incidence and survival of 217 patients (age from 33 to 89 years, 116 men and 101 women) with primary malignant epithelial neoplasms of the liver during 2011-2013. Statistical analysis was performed by non-parametric methods, the results were represented as Me (25%; 75%), where Me is the median, 25% is the lower quartile, 75% is the upper quartile. Overall survival determined by the Kaplan-Meier method with the assessment of intergroup differences by the log-rank test.**Results.** 217 cases of primary liver cancer were registered in the Gomel region, during 2011-2013: men made up 53.5%, women - 46.5%, and the age of the incidence in men was significantly higher. The predominant morphological variant of primary liver cancer was hepatocellular carcinoma. The median

survival time of patients with primary liver cancer generally was 5.4 months; in the group of patients with hepatocellular carcinoma – 3.4 months, whereas with cholangiocellular carcinoma survival time was significantly higher – 10.4 months. A significant relationship between the place of residence (urban/countryside) and survival time was revealed in patients with cholangiocellular carcinoma.

**Conclusion.** The features of morbidity and survival of patients with primary liver cancer in the Gomel region for the period 2011-2013 are presented.

*Keywords:* hepatocellular carcinoma, cholangiocellular carcinoma, cancer incidence, cancer survival

## Введение

Первичный рак печени представляет одну из наиболее агрессивных форм онкопатологии, продолжительность жизни при которой не превышает 8 мес. Коэффициент отношения смертности к заболеваемости в среднем составляет 0,93, что говорит об актуальности проблемы ранней диагностики и эффективной терапии. В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости первичными злокачественными опухолями печени в мире, при этом смертность по-прежнему остается высокой [1, 2].

Обобщенные данные о распространенности рака в различных странах позволяют поставить карциному печени на пятое место по распространенности у мужчин и седьмое – у женщин среди других форм онкопатологии [8, 11, 12]. Первичный рак печени занимает второе место по числу смертей от злокачественных опухолей в мире. На его долю по данным ВОЗ в 2012 г. пришлось 9,1% всех смертей от злокачественных новообразований, а в 2015 г. умерло 788 тыс. человек. Во многих странах уровень смертности превышает заболеваемость, что говорит о несвоевременности выявления первичного рака печени и высоком уровне посмертной регистрации заболевания [2, 3].

В последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости и смертности пациентов с первичным раком печени в Республике Беларусь. Так, прирост заболеваемости с 2006 по 2015 годы составил 44,8%, среди пациентов преобладали люди мужского пола, пожилого и старческого возраста [3, 5]. Сохраняется высокий уровень соотношения заболеваемости и смертности, который в 2012 г. в нашей стране по данным системы GLOBOCAN составил 77,8%.

В Гомельской области на протяжении 2011-2013 гг. было зарегистрировано 223 случая первичного рака печени, включая три случая гепатобластомы у детей первого года жизни. Несмотря на относительную редкость первичного рака печени по сравнению с другими локализациями злокачественных новообразований в Республике Беларусь, патология требует пристального внимания по причине быстрой прогрессии, высокой смертности и малой продолжительности жизни с момента установления диагноза.

Целью исследования явилась оценка заболеваемости и выживаемости при первичных злокачественных эпителиальных новообразованиях печени у мужчин и женщин в Гомельской области за период 2011-2013 гг.

## Методика

Материалом для ретроспективной оценки заболеваемости первичными эпителиальными злокачественными новообразованиями печени послужили данные Белорусского канцер-регистра за период с 2011 по 2013 г., предоставленные Гомельским областным клиническим онкологическим диспансером. Всего было отобрано 217 пациентов в возрасте от 33 до 89 лет, из них 116 мужчин и 101 женщина. Критерии включения: взрослые пациенты с установленным диагнозом первичного рака печени. Критерии исключения: дети с диагнозом «гепатобластома», пациенты с синхронными и метастатическими злокачественными опухолями, где одной из форм рака был первичный рак печени.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов, результаты выражали в виде  $Me$  (25%; 75%), где  $Me$  – медиана, 25% – нижний квартиль, 75% – верхний квартиль. Для оценки различий в двух независимых группах использовали ранговый  $U$ -критерий Манна-Уитни. Анализ значимости различий по частоте встречаемости признаков проводился в таблицах сопряженности  $2 \times 2$  с помощью точного критерия Фишера ( $F$ ). Оценку линейных связей между переменными и их направленность проводили с применением рангового корреляционного анализа ( $r_s$ -критерий Спирмена). Общую выживаемость определяли по методу Каплана-Мейера с

оценкой межгрупповых различий по лог-ранговому критерию. Оценка взаимосвязей между предикторными переменными и выживаемостью проводилась с использованием регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Нулевую гипотезу при равенстве выборок отвергали при  $p < 0,050$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Как известно, частота распространения первичных злокачественных эпителиальных новообразований печени имеет возрастные и гендерные отличия [6, 7, 9, 13]. Распределение пациентов по возрасту в нашем исследовании показано на рис. 1.

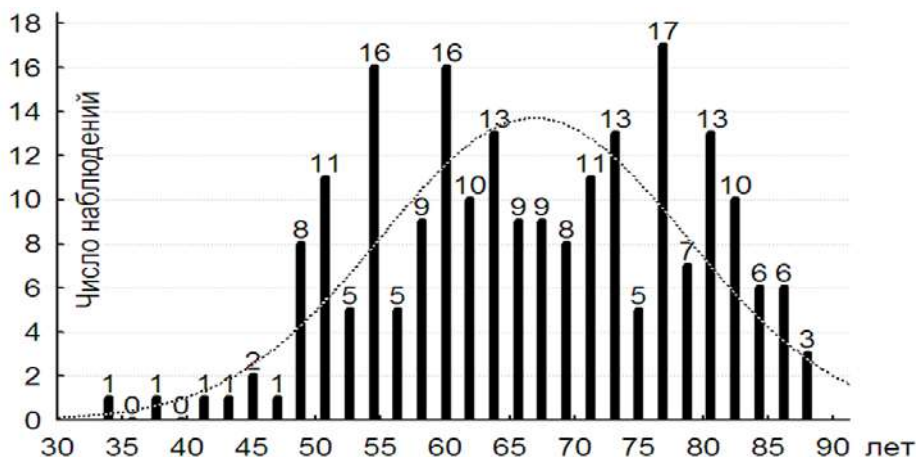


Рис. 1. Распределение пациентов с раком печени по возрасту

Как видно из диаграммы, максимум случаев первичного рака печени приходится на возрастные группы пожилого ( $n=89$ ) и старческого возраста ( $n=67$ ), согласно возрастной классификации ВОЗ. Следует отметить, что мужчинам диагноз «рак печени» выставлялся в более раннем возрасте (63,5 лет (56; 74), чем женщинам (70 лет (61; 79),  $p=0,004$ ) (рис. 2). Выявлена взаимосвязь между полом пациента и возрастом выставления диагноза ( $p=0,037$ ).

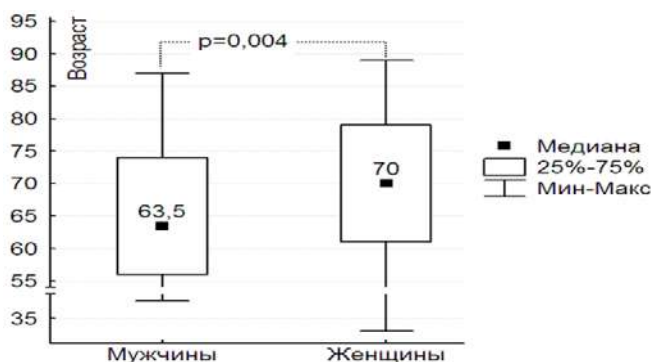


Рис. 2. Возраст постановки диагноза рака печени

Полученные нами результаты соотносятся с данными других исследователей. Так, средний возраст пациентов с первичным раком печени Европейского региона составляет 63-65 лет, а пик заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой приходится на 75 и более лет, в то время как среди людей до 40 лет отмечаются лишь спорадические случаи заболевания [3, 8]. Механизм более ранней манифестации первичного рака печени у мужчин до конца не выяснен, однако ряд авторов указывают на возможную роль андрогенов в прогрессировании воспалительных изменений, особенно, на фоне инфицирования вирусом гепатита В, тогда как эстрогены, напротив, играют протективную роль [6, 9, 12]. Вероятно, именно поэтому среди пациентов женского пола с гепатоцеллюлярным раком преобладают женщины в постменопаузе, а пик заболеваемости первичным раком печени у женщин в Республике Беларусь приходится на 80-84 года [6, 13].

Анализ частоты встречаемости первичного рака печени в зависимости от пола пациентов показал отсутствие значимых различий: мужчины составили 53,5% (116/217), женщины – 46,5% (101/217). По-видимому, отсутствие гендерных различий связано с включением в группу исследования не только лиц с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), но и со злокачественными новообразованиями желчных протоков (холангиоцеллюлярным раком (ХЦР)). Так, имеются сообщения, указывающие на отсутствие у пациентов с ХЦР различий по полу [10], а по некоторым данным число женщин даже преобладает [7]. Кроме того, гендерные различия во многом обусловлены географическими особенностями распространения вируса гепатита В, как одного из главных факторов риска ГЦР, и касаются, в основном, этой гистологической формы опухоли. В частности, в странах Азии и Африки большинство пациентов с первичным раком печени – мужчины, инфицированные вирусом гепатита В и имеющие гепатоцеллюлярную карциному [8, 9, 13].

На сегодняшний день, среди первичных злокачественных новообразований печени на долю ГЦР приходится до 80-90% случаев, остальные – ХЦР и смешанные формы эпителиальных неоплазий печени [5, 7, 11]. Как показали наши исследования, ГЦР среди жителей Гомельской области встречается значимо чаще (60,8% (132/217)) в сравнении с ХЦР (39,2% (85/217),  $F < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ), что сопоставимо с данными других авторов [3, 5].

Одним из важных параметров, позволяющих составить объективное представление о заболеваемости первичным раком печени, а также определить меры по оптимизации диагностики и лечения, является оценка выживаемости. Сложности диагностики первичного рака печени и зачастую ее запоздалый характер обуславливают высокий уровень посмертной регистрации заболевания [1, 2, 4, 7]. В нашем следовании из 217 пациентов с раком печени в 47 случаях диагноз был выставлен посмертно (10 пациентов с ХЦР (5 мужчин и 5 женщин) и 37 с ГЦР (24 мужчины и 13 женщин)). При этом, в отличие от общей группы обследованных, среди лиц, которым диагноз рака печени был выставлен посмертно, преобладали мужчины (61,7% (29/47),  $F = 0,038$ ,  $p = 0,023$ ). После исключения пациентов с посмертно установленным диагнозом из общего числа обследованных лиц, мы провели анализ общей выживаемости при первичном раке печени. В изучаемую группу вошли пациенты, которые умерли от основного заболевания ( $n = 136$ , т. н. завершенные наблюдения), а также оставались живы ( $n = 22$ ) либо умерли вследствие причин, не относящихся к изучаемой патологии ( $n = 12$ ), т. н. цензурированные наблюдения. Время выживаемости оценивали с момента постановки диагноза. Так, по группе в целом медиана выживаемости составила 3,4 мес. (1,3; 10,4). Сравнение групп пациентов в зависимости от пола, возраста, места проживания (город/сельская местность) не выявило значимых различий (данные не приведены). При оценке общей выживаемости в зависимости от формы рака (ГЦР ( $n = 95$ ) и ХЦР ( $n = 75$ )) установлены значимые межгрупповые различия. Полученные результаты представлены на рис. 3.

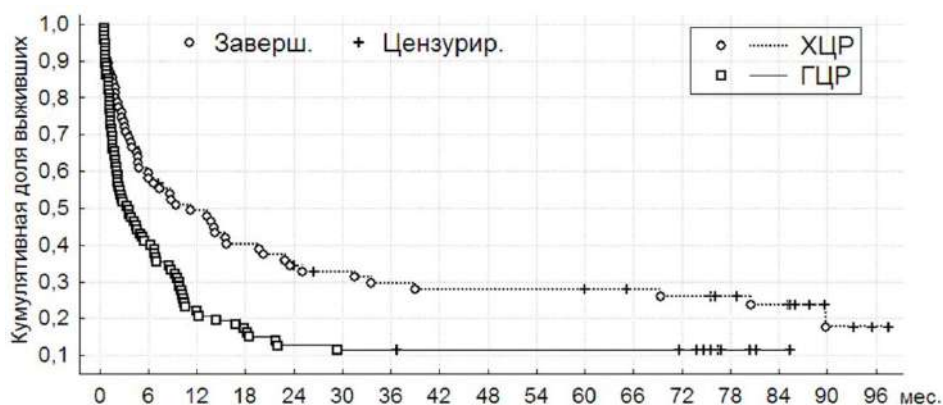


Рис. 3. Общая выживаемость при гепатоцеллюлярном раке (ГЦР) и холангиоцеллюлярном раке (ХЦР)

Как видно из рисунка, общая выживаемость пациентов в выделенных группах была низкой, начиная с первых мес. наблюдения, при этом в группе пациентов с ГЦР медиана выживаемости составила 3,4 мес. (1,3; 10,4), в то время как при ХЦР она оказалась значимо больше – 10,4 мес. (2,7; 67,9;  $p < 0,001$ ). Выживаемость за первый год наблюдения в группах пациентов с ГЦР и ХЦР составила соответственно 20% и 50%, а 5-летняя выживаемость – 10,5% и 28,4% соответственно. С одной стороны, ГЦР представляет собой одну из наиболее агрессивных разновидностей эпителиальных опухолей человека с весьма неблагоприятным прогнозом: выживаемость даже при адекватном лечении не превышает 15% [5]. Установлено, что ранняя стадия ГЦР при размере



опухолевого узла не более 5 см дает шанс выжить 50-75% заболевших, тогда как при размере опухоли больше 5 см, средняя продолжительность жизни падает до 16 мес., а при наличии метастазов не превышает полугодика [1, 5]. С другой стороны, согласно литературным данным, низкая выживаемость пациентов с ХЦР связана с недостаточной эффективностью известных способов лечения и запоздалой диагностикой бессимптомно протекающего рака [2, 11].

Учитывая более высокие показатели общей выживаемости у пациентов с ХЦР, мы сочли целесообразным проанализировать с помощью регрессионной модели Кокса взаимосвязь между возможными предикторами и выживаемостью. Объектом анализа стали 75 пациентов с ХЦР (возраст 68 лет (55; 75), 38 женщин и 37 мужчин). Распределение пациентов по стадии опухолевого поражения в соответствии с классификацией AJCC/UICC представлено в табл. 1.

Таблица 1. Распределение пациентов с холангиоцеллюлярным раком в зависимости от стадии опухолевого поражения (AJCC/UICC)

Группировка по стадиям	Количество пациентов	
	абсолютное, n	относительное, %
I стадия	4	5,3
II стадия	19	25,3
III стадия	42	56,0
IV стадия	10	13,3

Как видно из табл. 1, более половины пациентов (56%) имели на момент установки диагноза третью стадию ХЦР, тогда как начальная стадия рака была диагностирована лишь у четверых обследованных, составивших 5,3% от общего числа лиц с ХЦР. Пациентам, которые на момент установки диагноза холангиоцеллюлярного рака были признаны операбельными (n=39), было проведено радикальное хирургическое лечение, причем, пятерым из них была назначена еще и химиотерапия, а у троих, помимо операции, применялось облучение. В оставшихся 36 случаях хирургическое лечение не проводилось – выполнялась химиотерапия (n=3) либо симптоматическая терапия (n=33). Таким образом, в число потенциальных предикторов для построения регрессионной модели Кокса вошли: пол, возраст, стадия опухолевого процесса, характер проведенного лечения и место проживания (табл. 2).

Таблица 2. Взаимосвязь предикторных переменных и выживаемости у пациентов с холангиоцеллюлярным раком

Переменная	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	Статистика Вальда $\chi^2$	Критерий значимости
пол	-0,071	0,292	0,006	0,807
возраст	0,004	0,011	0,135	0,712
стадия	0,06	0,188	0,121	0,728
характер лечения	-0,264	0,309	0,731	0,392
место проживания	0,664	0,320	4,311	0,037

Как видно из табл. 2, наибольшее влияние на выживаемость пациентов с ХЦР вносит переменная «место проживания». Для определения числа пациентов с ХЦР, остающихся в живых на различных временных этапах от начала исследования в зависимости от места проживания (город/село), а также сравнения их с пациентами с ГЦР, была построена кривая Каплана-Мейера (рис. 4).

Графики демонстрируют, что кумулятивная доля выживших пациентов с ГЦР не зависела от их места проживания. В то же время, выживаемость, как за 1-й, так и за 5-й год наблюдения в группе пациентов с ХЦР, проживающих в сельской местности (58,7% и 50,0% соответственно), была выше относительно пациентов с ХЦР, проживающих в городе (42,4% и 16,6% соответственно). Следует отметить, что, несмотря на большое количество работ, посвященных изучению первичных злокачественных эпителиальных новообразований печени, при анализе литературы мы не встретили исследований, реализующих комплексный подход в оценке взаимосвязи между предикторными переменными и выживаемостью. Вероятно, более низкие показатели выживаемости у пациентов с ХЦР, проживающих в городах Гомельской области, связаны как с более высокой заболеваемостью первичным раком печени в городе, обусловленной

увеличивающейся продолжительностью жизни городских жителей, так и с большим влиянием факторов риска по сравнению с сельским населением, на что указывают некоторые авторы [3].

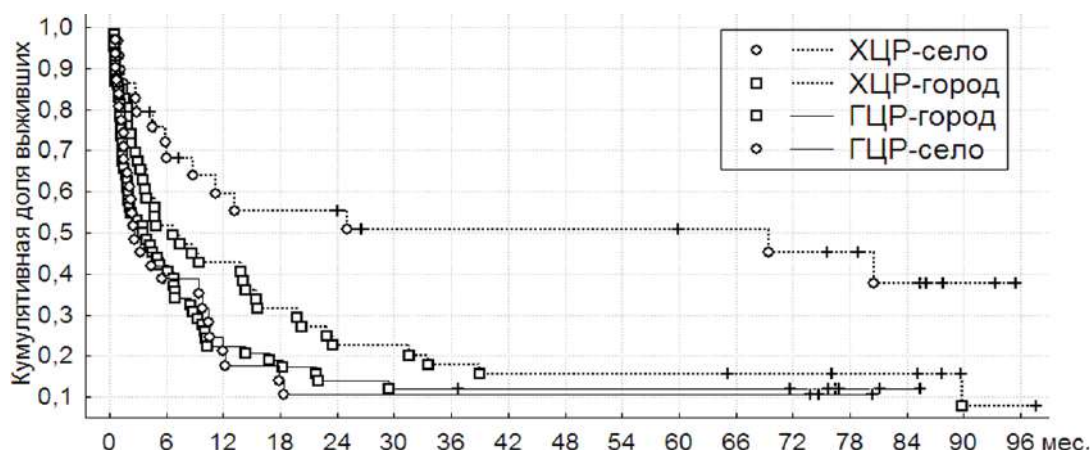


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) и холангиоцеллюлярным раком (ХЦР) в зависимости от места проживания (город/село)

## Выводы

1. За 2011-2013 гг. в Гомельской области было зарегистрировано 217 случаев первичного рака печени у взрослого населения: мужчины составили 53,5% (116/217), женщины 46,5% (101/217), при этом возраст заболеваемости раком печени у мужчин значительно выше относительно женщин (63,5 лет (56; 74) и 70 лет (61; 79) соответственно,  $p=0,004$ ). Преобладающим морфологическим вариантом первичного рака печени является гепатоцеллюлярная карцинома (60,8%,  $F<0,001$ ,  $p<0,001$ ).
2. Медиана выживаемости пациентов с первичным раком печени составляет 5,4 мес. (1,5; 20,0); в группе пациентов с ГЦР медиана выживаемости составляет 3,4 мес. (1,3; 10,4), при ХЦР значительно больше – 10,4 мес. (2,7; 67,9;  $p<0,001$ ). У пациентов с ХЦР выявлена значимая взаимосвязь между местом проживания (город/село) и выживаемостью ( $p=0,037$ ).

## Литература (references)

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – Т.16, №3. – С. 5-11. [Aksel E.M. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal. Siberian Journal of Oncology.* – 2017. – V.16, N3. – P. 5-11. (in Russian)]
2. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н., Чепик О.Ф. Эпидемиология рака печени. Заболеваемость, смертность, динамика гистологической структуры // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – №2. – С. 5-14. [Merabishvili V.M., Merabishvili E.N., Chepik O.F. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal. Siberian Journal of Oncology.* – 2015. – N2. – P. 5-14. (in Russian)]
3. Цыркунов В.М., Матиевская Н.В., Прокопчик Н.И. и др. Эпидемиологические и клиноморфологические особенности гепатоцеллюлярного рака в Республике Беларусь // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2007. – Т.17, №1. – С.148-152. [Tsyrkunov V.M., Matievskaya N.V., Prokopchik N.I. i dr. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. Journal of Grodno State Medical University.* – 2007. – V.17, N1. – P. 148-152. (in Russian)]
4. Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д. Гепатоцеллюлярный рак. Современные достижения в диагностике и лечении // Архив внутренней медицины. – 2016. – Т.6, №1. – С. 63-69. [Chernobrovkina T.Ya., Yankovskaya Ya.D. *Arkhiv vnutrennei meditsiny. Archive of Internal Medicine.* – 2016. – V.6, N1. – P. 63-69. (in Russian)]
5. Шмак А.И., Ерзинкян Ф.В., Мартынов Е.П. и др. Эпидемиологические особенности злокачественных новообразований гепатопанкреатобилиарной зоны в мире и в Республике Беларусь // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2018. – Т.3, №17. – С. 67-75. [Shmak A.I., Erzinkyan F.V., Martynov E.P. i dr. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* – 2018. – T.3, №17. – S. 67-75.]



- Martynov E.P. i dr. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. Bulletin of Vitebsk State Medical University. – 2018. – V.3, N17. – P. 67-75. (in Russian)]
6. Greten T.F. Gender disparity in HCC: Is it the fat and not the sex? // *The Journal of Experimental Medicine*. – 2019. – V.216, N5. – P. 1014-1015.
  7. Jarnagin W.R., Weber S., Tickoo S.K. et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: demographic, clinical and prognostic factors // *Cancer*. – 2002. – V.94, N7. – P. 2040-2046.
  8. Kew M.C. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in sub-Saharan Africa // *Annals of Hepatology*. – 2013. – V.12, N2. – P. 173-182.
  9. Montella M., D'Arena G., Crispo A. et al. Role of sex hormones in the development and progression of hepatitis b virus-associated hepatocellular carcinoma // *International Journal of Endocrinology*. – 2015. – V. 2015. – P. 1-9.
  10. Patel N., Benipal B. Incidence of cholangiocarcinoma in the USA from 2001 to 2015: A US Cancer Statistics Analysis of 50 States // *Cureus*. – 2019. – V.11, N1. – P. 1-10.
  11. Schlageter M. Histopathology of hepatocellular carcinoma // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – V.20, N43. – P. 15955-15964.
  12. Streba L.A., Vere C.C., Rogoveanu I., Streba C.T. Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: An open question // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – V.21, N14. – P. 4103-4110.
  13. Zheng B., Zhu Y.J., Wang H.Y., Chen L. Gender disparity in hepatocellular carcinoma (HCC): multiple underlying mechanisms // *Science China Life Sciences*. – 2017. – V.60, N6. – P. 575-584.

### Информация об авторах

*Конопляник Ольга Владимировна* – ассистент кафедры патологической анатомии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь. E-mail: rzik82@mail.ru

*Гусакова Наталья Викторовна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь. E-mail: gusanata@gmail.com

*Гомоляко Андрей Викторович* – кандидат медицинских наук, судебно-медицинский эксперт-биолог Управления Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь по Гомельской области, Гомель, Республика Беларусь. E-mail: hamaliaka@gmail.com

*Кульчик Эдуард Орестович* – ассистент кафедры патологической анатомии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь. E-mail: 5635515ed@gmail.ru

*Мартемьянова Людмила Александровна* – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой патологической анатомии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь. E-mail: pat\_anatomy@gsmu.by

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 61(092)

07.00.10 История науки и техники

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.32

**ИЗВЕСТНОЕ ИМЯ ЗАБЫТОГО УЧЕНОГО: ПРОФЕССОР В.А. ТИХОМИРОВ**© Котикова А.В.<sup>1</sup>, Нагорная С.В.<sup>1</sup>, Теремов Д.Д.<sup>2</sup><sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>Тверской государственный медицинский университет, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4*Резюме*

**Цель.** Изучение биографии известнейшего ученого-фармацевта, уроженца Смоленской губернии Владимира Андреевича Тихомирова, а также определение его вклада в развитие отечественной и мировой фармации.

**Методика.** Работа выполнена с применением историко-генетического и проблемно-хронологического методов исследования. Использовались архивные материалы, опубликованные документальные и литературные источники (монографии и научные статьи), а также материалы краеведческих музеев Смоленской области.

**Результаты.** Обнаружены ранее неизвестные факты биографии В.А. Тихомирова, определен вклад ученого в развитие отечественной и мировой фармации и других естественных наук.

**Заключение.** Профессор В.А. Тихомиров – основатель отечественной школы фармакогностов. Владимир Андреевич был одним из наиболее выдающихся ученых в области фармации и микробиологии, внесших весомый вклад в становление технологии лекарств как научной дисциплины.

*Ключевые слова:* фармация, фармакогнозия, профессор В.А. Тихомиров

**FAMOUS NAME OF A FORGOTTEN SCIENTIST: PROFESSOR V.A. TIKHOMIROV**Kotikova A.V.<sup>1</sup>, Nagornaya S.V.<sup>1</sup>, Teremov D.D.<sup>2</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Tver State Medical University, 4, Sovetskaja St., 170100, Tver, Russia*Abstract*

**Objective.** The aim of the study was to analyze the biography of a most famous scientist-pharmacist, a native of the Smolensk province, Vladimir Andreevich Tikhomirov, as well as to determine his contribution to the development of domestic and world pharmacy.

**Methods.** The work was performed using historical-genetic and problem-chronological research methods. Archival materials, published documentary and literary sources (monographs and scientific articles), as well as materials of local history museums of the Smolensk region were used.

**Results.** Previously unknown facts of V. A. Tikhomirov's biography were discovered, and the scientist's contribution to the development of domestic and world pharmacy and other natural sciences was determined.

**Conclusion.** V.A. Tikhomirov is the founder of the Russian school of pharmacognosists. Vladimir Andreevich was one of the most prominent professors in the field of pharmacy and microbiology, who made a significant contribution to the development of drug technology as a scientific discipline.

*Keywords:* pharmacy, pharmacognosy, professor V.A. Tikhomirov

## Введение

На территории Смоленской губернии родилось немало выдающихся людей, многие из которых известны не только в нашей стране, но и далеко за ее пределами. К сожалению, есть среди них те, чьи имена редко упоминаются в краеведческой и научной литературе.

К таким людям относится и Владимир Андреевич Тихомиров – доктор медицины, выдающийся профессор-педагог, основатель отечественной школы фармакогностов. В.А. Тихомиров родился 25 июня 1841 г. в имении Корыстино Ельнинского уезда Смоленской губернии в дворянской семье [13]. Нами было обнаружено, что фамилия Тихомировых упоминается в Памятной книге за 1897 г. среди дворян уезда. Его фамилия находилась в списке в третьей части, это значит, что его род приобрел дворянский чин «на службе гражданской» – к сожалению, это все, что известно о его семье [9]. Владимир Андреевич получил хорошее домашнее воспитание и образование, свободно владел французским и немецким языками. В 1859 г. окончил Смоленскую классическую гимназию (в настоящее время МБОУ «Гимназия №1 им. Н.М. Пржевальского» города Смоленска) [2]. В 19 лет В.А. Тихомиров поступил на медицинский факультет Московского университета, который окончил в 1865 г. с серебряной медалью и присвоением степени лекаря за выпускное сочинение «Микроскопическое строение печени человека и животных» [14].

Совершенно неизученной страницей жизни Владимира Андреевича является его врачебная деятельность, начавшаяся в Смоленской губернии. Анализ полученных нами сведений позволяет предположить, что он стал одним из первых земских врачей Ельнинского уезда, и работал в этой должности более пяти лет (в 1865-1872 гг.) как «особый приглашенный» земский врач. Смета земских расходов на здравоохранение за 1867-1880 гг. (табл.) наглядно демонстрирует, что именно для Ельнинского уезда в 1867 и 1968 г. выделялись значительно большие суммы, чем для других, хотя сам уезд не являлся ни крупнейшим, ни особо значимым (показательно, что для Смоленского уезда средств выделялось до 10 раз меньше). Это может позволить говорить об активной деятельности В.А. Тихомирова, который умел обосновать необходимость таких расходов, а также об его немалом авторитете среди земской общественности уезда и губернии [3, 5, 7].

Таблица. Смета земских расходов на здравоохранение за 1867-1880 гг. в Смоленской губернии

Уезды	Расходы в рублях				
	1867	1868	1869	1870	1871
Бельский	1000	1000	1000	1000	1000
Вяземский	-	900	750	1830	1455
Духовщинский	2000	2000	-	-	566
Ельнинский	4800	3000	4500	3500	4000
Смоленский	400	700	1890	1890	1890
Юхновский	5860	2260	2260	3130	3130

Не исключено (хотя убедительных доказательств этому не обнаружено), что Владимир Андреевич Тихомиров мог способствовать и тому, что первый стипендиат медицинской стипендии Смоленского земства – уроженец Ельнинского уезда Павел Почтарев, учившийся в 1869-1874 гг. в Санкт-Петербургской медико-хирургической академии (впоследствии доктор медицины и незаурядный врач) [14]. Помимо медицины, Владимир Андреевич активно занимался общественной деятельностью. Являясь уважаемым человеком у себя на родине, он был избран гласным уездного земства и мировым судьей Ельнинского уезда [1].

Первая из значимых научных работ В.А. Тихомирова была посвящена исследованию спорыньи и представлена в 1869 г. Ботаническому отделению 2-ого Всероссийского съезда естествоиспытателей, в трудах которого и была напечатана [10]. Но систематической научно-исследовательской работой Владимир Андреевич начал заниматься под руководством профессора Н.Н. Кауфмана, и в 1873 г. защитил докторскую диссертацию на тему: «Спорынья, строение, история развития и влияние спорыньи на организм при хроническом отравлении ею кур», которая представляла собой исследование ранее не изучавшегося процесса интоксикации организма данным растением. Работа содержала 70 рисунков, выполненных самим В.А. Тихомировым. В предисловии будущий профессор писал: «Исследования о спорынье, представленные мною в настоящее время Медицинскому факультету Императорского Московского Университета, для получения степени доктора медицины, были...произведены под надзором и с помощью...профессора Н.Н. Кауфмана». В фондах Российской государственной библиотеки нам удалось отыскать автореферат с предисловием автора [11]. Данная тема была в то время была

актуальна – отравления спорыньей были тогда очень распространены в России и в Смоленской губернии. Не исключено, что Владимир Андреевич собирал материалы для своей диссертации на малой родине (позднее этой теме будут посвящены и труды других смоленских ученых, например, доктора медицины, ординатора терапевтического отделения Смоленской губернской земской больницы Г.А. Колосова). Интересно то, что диссертационное исследование В.А. Тихомирова имеет прямое отношение к современной наркологии и токсикологии (из спорыньи в XX в. было синтезировано вещество ЛСД-25).

С 1873 г. Владимир Андреевич начал работать в Московском университете. В 1874 г. он получил должность приват-доцента курса микологии [6]. В научных публикациях этого периода ученый оспаривает широко распространенную в те годы теория Hallier'a о безграничном и беспредельном полиморфизме грибов [2]. В 1880 г. В.А. Тихомиров был избран доцентом, а впоследствии – экстраординарным (1885 г.) и ординарным (1898 г.) профессором кафедры фармации и фармакогнозии Московского университета. Он стал основателем современной фармакогнозии – науки о сырье для лекарственных препаратов, а кафедра фармакогнозии Московского университета заняла первенствующую позицию среди соответствующих кафедр страны. В 1905 г. профессор В.А. Тихомиров удостоился звания «Заслуженный профессор Московского университета» [4].



Рис. 1. Проф. В.А. Тихомиров во время работы в лаборатории.

Источник – Российский музей истории медицины ФГБНУ  
«Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко»

Особо значимые исследования В.А. Тихомирова были проведены им во время кругосветного путешествия, которое он совершил в составе экспедиции чаепромышленников братьев Поповых в 1891-1895 гг. Ученый побывал во многих странах – посетил Египет, Сингапур, Северную Америку, Китай, Японию, о. Цейлон и о. Ява. Владимир Андреевич был уверен, что при правильном подборе мест для выращивания и грамотном уходе можно культивировать многие экзотические растения на территории Российской империи, а полученный урожай по качеству не будет уступать южным аналогам. Так, благодаря его стараниям, был решен вопрос акклиматизации многих экзотических растений в условиях России, в том числе культивирован краснодарский чай, предприняты первые попытки возделывания риса. Помимо этого, за время путешествия Владимир Андреевич описал новые виды и целые таксоны растений (до сих пор в

ботанической номенклатуре они дополняются сокращением *Tikhom.*), открыл и ввел в медицинскую практику новые лекарственные растения. В.А. Тихомиров провел оригинальные исследования растений большей части тропического происхождения, привезенных из путешествия, что легло в основу многих научных статей, опубликованных как в русских, так и зарубежных научных изданиях. Например, он впервые опубликовал рисунок звездчатого аниса, сделанный с натуры [11]. Оригинальные исследования растений тропического происхождения, привезенных из путешествия, пополняли знания о далекой Азии и легли в основу многих научных статей, опубликованных как в русских, так и зарубежных научных изданиях [12]. Профессором В.А. Тихомировым были описаны свойства ряда новых лекарственных растений и введены в медицинскую практику полученные из них препараты. Собранная Владимиром Андреевичем коллекция редких лекарственных растений стала источником для целого ряда докторских диссертаций и научных работ под его руководством [2].

Владимир Андреевич Тихомиров стал реформатором преподавания фармации, основоположником фармакогнозии как науки в нашей стране. Именно он впервые разделил курс на практическую часть и лабораторные занятия. Он является автором целого ряда уникальных, впервые изданных в России учебных пособий. Ученый занимался написанием научных трудов потому, что считал имеющийся материал недостаточным, неполным и малодоступным в плане количества самих пособий [12]. В 1885 г. им был издан «Курс фармакогнозии», в 1888-1890 гг. – «Руководство к изучению фармакогнозии» в двух томах. В.А. Тихомиров постоянно редактировал и совершенствовал свои учебные руководства – так «Учебник фармакогнозии» перерабатывался несколько раз и являлся целой энциклопедией лекарственных растений всей Земли [6]. Книга насыщена рисунками, в том числе выполненными самим автором. Важным трудом Владимира Андреевича является также «Курс фармации», выдержавший пять изданий (1882, 1886, 1895, 1900, 1909). Стоит отметить, что по учебникам и руководствам профессора В.А. Тихомирова училось не одно поколение специалистов в области фармации и фармакогнозии, а результаты его научных изысканий стали подспорьем для ученых и исследователей следующих поколений, причем не только в области фармацевтических наук, но и во многих других, например, в токсикологии, микробиологии, биохимии.

Обнаружены ещё несколько интересных фактов о жизни ученого. Во время массовых отравлений семенами клещевины в Москве Владимир Андреевич предложил свою помощь в экспертизе; работал над установлением различий между волокнами льна и конопли для промышленного их использования [12]. Достоверно известно, что с 1890 г. он принимал участие в составлении четвертого издания Российской фармакопеи, в некоторых источниках упоминается также работа над третьим изданием. Под редакцией профессора В.А. Тихомирова вышли в свет 5 изданий журнала «Фармация».

С 1907 г. Владимир Андреевич занимался изучением микрохимических реакций на сахар и обнаружением его в растениях. В 1910 г. на французском языке он опубликовал работу «О микроскопическом открытии сахара в растениях с помощью фенолгидразиновой пробы».

Благодаря своим изысканиям, Владимир Андреевич Тихомиров был известен далеко за пределами Российской империи. Он был избран почетным членом многих русских Обществ естествоиспытателей, всех русских и некоторых зарубежных фармацевтических сообществ. Когда в 1902 г. в Каире проводился очередной Международный фармацевтический съезд, В.А. Тихомирову было предложено почетное представительство на этом мероприятии [6]. О признании заслуг Владимира Андреевича говорит факт избрания его членом-корреспондентом Женевского национального института и Парижской медицинской академии, а также членом Медико-фармацевтической академии Барселоны. Французское национальное общество акклиматизации за написание научных трудов и создание коллекции лекарственных растений присудило В.А. Тихомирову Большую серебряную медаль [1].

Нельзя не отметить, что Владимир Андреевич Тихомиров являлся одним из почетных членов Российских фармацевтических съездов (тогда как даже знаменитый А.А. Пель не входил в их число). На этих собраниях обсуждались такие важные вопросы фармацевтического мира, как проблема обучения фармацевтов и необходимость создания отдельных факультетов; незаконное изготовление лекарств лицами, не имеющими на это права; надзор за фабричными и больничными аптеками, за которыми не было должного контроля. Выступления В.А. Тихомирова на таких мероприятиях отличались глубиной научного анализа проблем, вызывали живые дискуссии и хорошие отзывы обозревателей. Вместе с активными членами общества, В.А. Тихомиров занимался подготовкой образовательной реформы, «которая бы взяла на себя реставрацию надломленного организма сословия, дабы положить прочный фундамент интеллектуальному развитию фармацевтов». На съездах был рассмотрен и такой близкий Владимиру Андреевичу

вопрос как устройство и положение земской аптеки (сказывался хороший собственный опыт работы в земской больнице) [8].

Даже занимаясь научной деятельностью, В.А. Тихомиров продолжал работать врачом: одновременно с преподавательской деятельностью на протяжении 28 лет состоял врачом в Павловской больнице г. Москвы, в 1877 г. – в Детской больнице Святого Владимира, в 1877-1878 гг. исполнял обязанности главного врача Мясницкого и Преображенского госпиталей для раненых воинов, а в 1879 г. был приглашен на должность врача-химика и микроскописта при Московской городской управе.

Владимир Андреевич Тихомиров умер в возрасте 74 лет 14 октября 1915 г. в Шереметьевской больнице в Москве, оставив большое научное наследие [1]. К сожалению, мы до сих пор все еще недостаточно знаем об этом замечательном ученом. Его личный фонд в музее Всероссийского научно-исследовательского института фармации недоступен для исследователей, как и сам музей, прекративший свое существование в 1998 г. Никаких сведений о нем нет ни в Смоленском областном музее-заповеднике, ни в Ельнинском краеведческом музее.

## Заключение

В.А. Тихомирова по праву считают основателем отечественной школы фармакогностов и современной фармакогнозии – науки о сырье для лекарственных препаратов. Владимир Андреевич организовал первую в России самостоятельную кафедру фармакогнозии в Московском университете, на протяжении многих лет остававшейся ведущей среди подобных кафедр других университетов Российской империи. Он впервые разделил преподавание фармакогнозии на практическую часть и лабораторные занятия. В.А. Тихомиров являлся одним из крупнейших специалистов в области отечественной фармацевтической науки и образования, несомненно, наиболее известным профессором медицинского факультета Московского университета из уроженцев Смоленской области. Жизнь и деятельность этого выдающегося ученого является важным направлением для дальнейших историко-медицинских и краеведческих исследований.

## Литература (references)

1. Брокгауз Ф.А., Ефрон И.А. Энциклопедический словарь. – СПб: «Издательское дело», 1901. – С. 290-291. [Brockhaus F.A., Efron I.A. *Entsiklopedicheskiy slovar'*. Encyclopedic Dictionary. – St. Petersburg: "Publishing", 1901. – P. 290-291. (in Russian)]
2. Гамбаров Ю.С., Железнов В.А., Ковалевский М.М., Муромцев С.А. Энциклопедический словарь Русского библиографического института Гранат. – М., 1927. – Т.41. – Ч.8. – С. 184-185. [Gambarov Yu.S., Zheleznov V.A., Kovalevsky M.M., Muromtsev S.A. *Entsiklopedicheskiy slovar' Russkogo bibliograficheskogo instituta Granat*. Encyclopedic Dictionary of the Russian Bibliographic Institute Granat. – Moscow, 1927. – V.41. – Part 8 – P. 184-185. (in Russian)]
3. Виноградва О.В., Гаврилова Г.В., Левитин М.Н. Смоленское земство и здравоохранение. 1865-1918 годы: сборник материалов. – Смоленск: Манджета, 2005. – 280 с. [Vinogradva O.V., Gavrilova G.V., Levitin M.N. *Smolenskoye zemstvo i zdavooraneniye. 1865-1918 gody*. Smolensk Zemstvo and Health. 1865-1918: a collection of materials. – Smolensk: Mandzheta, 2005. – 280 p. (in Russian)]
4. Летопись Московского университета. URL: <http://www.letopis.msu.ru>. [Letopis' Moskovskogo universiteta. Chronicle of Moscow University // URL: <http://www.letopis.msu.ru> (in Russian)]
5. Обзор деятельности земства Смоленской губернии за весь период существования земских учреждений. 1866-1880 гг. – Смоленск, 1880. – Вып.1. – Приложение к обзору II. – С.1-55. [Obzor deyatel'nosti zemstva Smolenskoy gubernii za ves' period sushchestvovaniya zemskikh uchrezhdeniy. 1866-1880 gg. Overview of the activity of the Zemstvo of the Smolensk province for the entire period of existence of Zemstvo institutions. 1866-1880 - Smolensk, 1880. – Iss.1. – Appendix to the review II. – P. 1-55. (in Russian)]
6. Сало В.М. История фармации в России. – М: Литтера, 2007. – 255 с. [Salo V.M. *Istoriya farmatsii v Rossii*. The history of pharmacy in Russia. – M: Litter, 2007. – 255 p. (in Russian)]
7. Смоленское земство и здравоохранение. 1865-1918 годы: сборник материалов. – Смоленск: Манжета, 2005. – С. 280. [Smolenskoye zemstvo i zdavoookhraneniye. 1865-1918 gody: sbornik materialov. Smolensk zemstvo and health care. 1865-1918: a collection of materials. – Smolensk: Cuff, 2005. – P. 280. (in Russian)]
8. Блументаль Д.Я. Труды Российского Фармацевтического съезда, состоявшегося в С.-Петербурге с 20 по 27 мая 1913 г. – СПб: Типо-Литография А.Э. Винеке, 1914. – С. 210-213, С. 354. [Blumental D.Ya. *Trudy*

- Rssiyskogo Farmatsevticheskogo s'yezda, sotoyavshiyesya v S.-Peterburge s 20 po 27 maya 1913 g.* Proceedings of the Russian Pharmaceutical Congress, which took place in St. Petersburg from May 20 to 27, 1913. – St. Petersburg: Tipo-Lithography A.E. Vineke, 1914. – P. 210-213, P. 354. (in Russian)]
9. Список дворянских родов, внесенных в родословные дворянские книги Смоленской губернии. – Смоленск: Смолен. дворян. депут. собр., 1897. – 82 с. [*Spisok dvoryanskikh rodov, vnesennykh v rodoslovnyye dvoryanskiye knigi Smolenskoj gubernii.* The list of noble families included in the genealogy of the noble books of the Smolensk province. – Smolensk: Smolensk noble assembly of deputies, 1897. – 82 p. (in Russian)]
  10. Тихомиров В.А. Исследование строения и история развития рожков ржи и тростника // Труды второго съезда русских естествоиспытателей. – М., 1870. – Т.2. – С.175. [Tikhomirov V.A. *Issledovanie stroeniya i istorii razvitiya rozhkov rzhi i trostnika.* Study of the structure and history of the development of fertility and reeds. // Transactions of the Second Congress of Russian Naturalists. – Moscow, 1870. – V.2. – P. 175. (in Russian)]
  11. Тихомиров В.А. Спорынья, ее строение, история развития и влияние на организм при отравлении ею кур: дис. ... докт. мед.наук. – М., 1873. – 76 с. [Tikhomirov V.A. *Sporyn'ya, yeye stroeniye, istoriya razvitiya i vliyaniye na organizm pri otravlenii yeyu kur.* (doctoral dis.). Ergot, its structure, development history and effect on the body during poisoning of chickens by it (Doctoral Thesis) – Moscow, 1873. – 76 p. (in Russian)]
  12. Тихомиров В.А. Учебник фармакогнозии. – М: Издание А.А. Карцева, 1899. – С. 2-4. [Tikhomirov V.A. *Uchebnik farmakognozii.* Pharmacognosy textbook. – Moscow: Edition A.A. Kartsev, 1899. – P. 2-4. (in Russian)]
  13. Щербачев Д.А. Некролог на смерть В.А. Тихомирова. – Московские ведомости, 1915. – N51. – С. 6. [Shcherbachev D.A. *Nekrolog na smert' V.A. Tikhomirova.* Obituary on the death of V.A. Tikhomirova. – Moskovskiy Vedomosti, 1915. – N51. – P. 6. (in Russian)]
  14. Коноплева Е.Л., Мицюк Н.А., Остапенко В.М. Очерки региональной истории медико-социальной помощи (XI – начало XX в.). – Смоленск: СГТ, 2017. – С. 25. [Konopleva E.L., Mitsyuk N.A., Ostapenko V.M. *Ocherki regional'noy istorii mediko-sotsial'noy pomoshchi (XI - nachalo XX v.)*. Essays on the regional history of medical and social assistance (XI - beginning of XX century). – Smolensk: SST, 2017. – P. 25. (in Russian)]

### Информация об авторах

*Котикова Анна Владимировна* – студентка фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anna.kotikowa@yandex.ru

*Нагорная Светлана Владимировна* – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры филоофии, биоэтики, истории медицины и социальных наук ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: svetlana\_nagor@mail.ru

*Теремов Даниил Дмитриевич* – клинический ординатор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: daniilteremov@mail.ru

УДК 618.2 (09)

07.00.10 История науки и техники

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.33

**НОВАЦИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ XIX ВЕКА: УВЛЕЧЕНИЕ МОДОЙ ИЛИ ПОИСК НАУЧНЫХ ОСНОВАНИЙ?**

© Черёмушникова И.К., Чернышева И.В.

*Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1**Резюме*

**Цель.** Реконструкция общей картины медицинской практики XIX в. В связи с этим представляется важным принимать во внимание не только фундаментальные научные теории, возникшие в это время, но и мимолетные модные тенденции, которые появлялись в большом количестве и также быстро исчезали.

**Методика.** Авторы исходят из методологического посыла о том, что медицина должна рассматриваться как целостная культурная конфигурация, все элементы которой одинаково важны для понимания процесса ее развития. Источниками для исследования послужили тексты периодических изданий, дневники и мемуарная литература, практические руководства к лечению различных заболеваний, художественные произведения.

**Результаты.** Авторами представлен обзор модных тенденций в медицине XIX в., которые опровергают представление о том, что мода и медицина явления несовместимые и, напротив, подтверждают, что мода является универсальным феноменом и проникает не только в культуру повседневности, но и в профессиональные научные сферы деятельности.

**Заключение.** Несмотря на то, что медицинская мода почти всегда имеет «научное обоснование», и отрицает свою иррациональность, она имеет ту же природу, что и мода в любой другой сфере. Опасность заключается в том, что мода в медицине редко подвергается критическому осмыслению, поэтому в ее ловушку легко попасть.

*Ключевые слова:* медицина, модные тенденции, минеральные воды, кровопускание, гомеопатия

**INNOVATIONS IN THE MEDICAL PRACTICE OF THE XIX CENTURY: ENTHUSIASM FOR FASHION OR THE SEARCH FOR SCIENTIFIC SUBSTANTIATIONS?**

Cheremushnikova I.K., Chernysheva I.V.

*Volgograd State Medical University, 1, Pavshich Bortsov Sq., 400131, Volgograd, Russia**Abstract*

**Objective.** The aim of the study is reconstruction of the common picture of the medical practice of the XIX century. In connection with this task it is important to take into consideration not only the fundamental scientific theories, which appeared at this time, but also the short-lived fashionable tendencies, which appeared in large quantities and rapidly vanished.

**Methods.** The authors proceed of the methodological approach that medicine is to be considered as the cultural configuration, all elements of which are equally important for understanding of the process of its development. The texts of periodic publications, diaries and memoir literature, practical instruction manuals to the treatment of different diseases, literature texts were used as sources for the study.

**Results.** The review of the fashionable tendencies in medicine of the XIX century represented by the authors, disproves the fact that fashion and medicine are incompatible phenomena and, on the contrary, confirms that the fashion is a universal phenomenon penetrating not only into social and cultural spheres, but also in the professional and scientific ones.

**Conclusion.** Although fashion in medicine usually has “scientific validation” and denies its irrational character, it has the same nature, as fashion of all other spheres. Threat is in the fact that the fashion in medicine rarely undergoes to critical analysis; so it is easy to fall into its trap.

*Keywords:* medicine, fashion trends, mineral waters, bloodletting, homeopathy



## Введение

Мы привыкли думать о XIX в., как о «золотом веке» российской медицины, в котором появилось много фундаментальных научных медицинских теорий. В то же время, документы и свидетельства, отражающие медицинскую культуру и реальную повседневную практику этого времени, позволяют убедиться в том, что XIX в. унаследовал главную проблему и «родовое проклятье» предыдущего периода, а именно – заметную разобщенность теории и практики. Несмотря на то, что руководства и инструкции, которые могли более-менее упорядочить практику, появились уже в XVIII в., врачи часто действовали по принципу «кто во что горазд». И немалую роль в этом играло такое явление как мода в медицине [15].

На первый взгляд, мода и медицина, в основе которой лежит строгое научное знание, явления несовместимые. Однако весь ход развития медицины подтверждает, что мода в медицине явление не редкое. Мода, в обычном понимании, есть непродолжительное господство определенного типа стандартизованного массового поведения, которое выражается в быстром изменении предметного и непредметного окружения (в одежде, бытовых привычках, манерах, развлечениях) в соответствии с массовыми вкусами и увлечениями. Несмотря на ее иррациональную природу, моду следует рассматривать как сложное социокультурное явление, тесно сопряженное с практикой повседневности. В ее основе лежат глубинные социопсихологические механизмы, такие как: подражание другому значимому (И. Кант), стремление к приятию, успешной самоактуализации и самореализации и т.д. (З. Фрейд, Э. Фромм, А. Маслоу). Все это имеет место и в профессиональной сфере.

## Методика

Авторы исходят из методологического посыла о том, что медицина должна рассматриваться как целостная культурная конфигурация, все элементы которой одинаково важны для понимания процесса ее развития. Это делает актуальным исследование медицины в гуманитарном контексте, в котором две составляющих – «собственно медицина» и «феномены культуры» представлены как равнозначные части. Такой подход дает возможность реконструкции «ускользающих» из историко-медицинского дискурса практик и подходов, которые не доказали свою полезность и научную значимость. Однако не будем забывать, что культурные практики, в том числе и медицинские, не рождаются не пустом месте. Все они должны быть рассмотрены как «феномены, идеально подогнанные к историко-культурному контексту» [19]. Источниками для исследования послужили тексты периодических изданий, дневники и мемуарная литература, практические руководства к лечению различных заболеваний, художественные произведения.

## Результаты исследования и их обсуждение

Доктор Э. Тиббитс отмечал, что «ни в одном из отделов науки мода не играет такой роли как, в медицине». Он также считал, что медицинская мода резко отличается от других. Если все другие сферы жизни признают свою иррациональность, то мода в медицине обладает «тою особенностью, что всегда имеет научное основание», поэтому реже подвергается критическому осмыслению, как со стороны профессионалов, так и со стороны подражателей. Медицинская мода менее чем все другие кажется бессмысленной, и именно поэтому в ее ловушку легко попасть: «то или другое средство, метод или теория, носившие в начале лишь научный характер, мало-помалу приобретает неимоверно раздутую репутацию и превращается в нечто модное» [15].

Еще одна причина, по которой модные тенденции легко проникают в медицину, заключается в том, что все модное обычно связывают с прогрессом. В современной культурной парадигме медицинское знание все еще представлено как знание, которое все время поступательно идет вперед и непрерывно совершенствуется. Однако нужно понимать, что медицина вовсе не является «thing-that-is-getting-better-all-the-time», т.е. «вещью-которая-все-время-совершенствуется» [25]. История знает немало примеров, когда величайшие прорывы и открытия предавались забвению и открывались заново на новом витке развития медицины. Вот один из примеров. Игнац Зиммельвейс справедливо считается основоположником асептики в европейской медицине. Именно он в 1847 г. обязал персонал больницы перед манипуляциями с роженицами обеззараживать руки раствором хлорной извести. Однако при жизни Зиммельвейса его метод так и не заслужил широкого признания, и гибель рожениц из-за сепсиса продолжалась. И это – середина XIX века! А ведь уже в древнеиндийском трактате Чарака-Самхита хирургу

предписывалось кипятить одежду, белье и инструменты, он был обязан обеззараживать руки, окуривать помещение горчицей, ему запрещалось разговаривать во время проведения операции. Разве не удивительно, что «открытие» Земмельвейса много веков спустя вызвало резкую волну критики среди коллег, а директор клиники, где он работал, запретил публиковать статистику уменьшения смертности и уволил его с работы [21].

Мода тороплива и иррациональна. Новинки всегда привлекательны, однако они часто оказываются «ничего не стоящими пустышками», и даже «вредными нововведениями» [15]. Желание быть популярным, сделать себе имя и быть принятым обществом часто превосходит осознаваемую необходимость проверить метод еще и еще раз, подобно тому, как это сделал Э. Дженнер, который многократно проверил эффективность вакцинации, прежде чем начать его продвигать. Из-за тщеславного желания быть известным «многие ценные средства и методы лечения болезней, под влиянием их слишком обобщаемого и неразумного применения, приобретают склонность становиться крайне опасными и даже прямо губительными» [15]. Даже современное врачевание, несмотря на наличие доказательной медицины, как считают многие врачи, не вполне свободно от такого явления как модные тенденции в способах диагностики и методах лечения. Бесплезно отрицать, что «догмы и заблуждения, как и много веков назад, передаются из поколения в поколение, из учебника в учебник. Многие устоявшиеся методы лечения – это традиции и ритуалы, поддерживаемые силой инерции или силой моды. При этом около 80% из них не имеют убедительного обоснования» [10].

Мода в медицине, по-видимому, возникла уже в Древнейших цивилизациях. Как только медицина выделилась в отдельную сферу и стала профессией, появилась и конкуренция, а вместе с ней и мода. Не это ли стало причиной того, что уже в Древнем Вавилоне врач был обязан вначале использовать официально одобренные методы лечения в течение установленного срока, и лишь после этого переходить к испытанию собственных методов? [14].

XIX век не стал исключением. Врачи всячески способствовали популяризации собственных средств и способов лечения и давали методам звучные названия. Одни лечили голодом, другие – холодом, третьи – рекомендовали рвотные средства, четвертые – очистительные клистиры, пятые – полагались на гирудотерапию. Авторитет врача при этом был настолько непререкаем, что он редко оказывался в ситуации, когда медику грозило наказание за врачебную ошибку. Суды всегда защищали врачей, если они «употребляли способ, выработанный наукою», и не их вина, что «медицинская наука так несовершенна», поэтому даже в случае неудачного лечения врачи не должны были отвечать за неутешительные результаты. Сганарель в мольеровском «Лекаре поневоле» говорит: «"Я нахожу, что ремесло врача самое выгодное из всех: делаешь ли ты свое дело хорошо или худо, тебе всегда одинаково платят. Неудача никогда не обрушивается на наши спины... Если башмачник, делая башмаки, испортит кусочек кожи, он должен будет заплатить убытки; но здесь можно испортить человека, ничем не платясь за это" [26]. Другой мольеровский персонаж – доктор Диафойрус заявляет, что «если бы врач получал вознаграждение только за успешное лечение, то, шадя свой труд, он не стал бы браться за лечение сколько-нибудь серьезной болезни, так как поручиться за ее излечение он никогда не может» [27]. Французский философ Мишель Фуко в «Рождении клиники» высказал тревогу и пессимистический взгляд на результаты развития научной медицины предыдущего периода, а также указал на манипулятивный характер медицины и исключительное положение врача в современном мире [18].

Поскольку одним из механизмов моды является «подражание другому значимому», то на протяжении многих веков моду задавала элита, а все остальные сословия подражали ей в силу своих возможностей. И так было не только с одеждой. Моду на европейские курорты ввел Петр I и русская знать, подражая венценосной семье, начала «поправлять» здоровье в Баден-Бадене, Виши и других модных местах. Рекомендованное отечественными и иностранными врачами лечение минеральными водами, гидротерапия быстро стали популярными. Именно русское дворянство делает курортное лечение или лечение «на водах» одним из самых модных направлений медицины в XIX в. и самым «модным увлечением», о котором упоминают в своих произведениях: А.С. Пушкин, Ф.М. Достоевский, И.С. Тургенев, А.П. Чехов и др. [20].

Ги де Мопассан также посвятил «модной теме» свой роман «Монт-Ориоль». В нем он детально восстанавливает историческую картину лечения на водах. Врачи, работавшие на курортах, практиковали в условиях жесткой конкуренции и стремились представить свои курорты как панацею от всех заболеваний. Справедливости ради нужно отметить, что они действительно внесли вклад в развитие физиотерапевтических методов, разработку диет, сконструировали первые тренажеры для ходьбы, «сухого плавания», «искусственной верховой езды» и т.д. Однако курорты привлекали не только лечением, но и инфраструктурой, которая следовала модным увлечениям. Маховик рекламы (газетные статьи, статьи в модных журналах, популярные брошюры) работал во всю свою мощь. Не гнушались и подложными историями о невероятных

исцелениях безнадежно больных. Курортные врачи привлекали своих знаменитых парижских коллег для написания за соответствующее вознаграждение «научных заключений» о лечебных свойствах вод на их курортах. Менее удачливые эскулапы, работавшие вдали от курортов, направляли туда для лечения даже безнадежных больных и зарабатывали на этом деньги.

Однако было немало врачей, которые скептически относились к поспешной популяризации непроверенных методов лечения. Тот же Э. Тиббитс замечает, что «невозможно не признать благотворное влияние минеральных вод в иных специальных случаях. Не подлежит сомнению, что употреблением многих из этих вод управляет мода» [15]. Лейб-медик Измайловского полка, врач-бальнеолог Л.Б. Бертенсон, критиковал как клиентов, так и врачей за пристрастие к лечению за рубежом, поскольку те «езды за границу не только ради лечения, но и для развлечений, и последние для некоторых больных представляют такую неотъемлемую принадлежность пользования на водах, без которой они не признают и самого лечения или не желают видеть успеха от него» [2].

В течение многих лет курортные методы лечения применяли эмпирически. Научный подход к изучению показаний и противопоказаний к такому лечению сформировался не сразу. В каждом из посещаемых городов пациент старался выпивать по 30 и более стаканов в сутки, не зная о том, что вода имеет различный состав и совершенно разные показания. «Во время вечерних развлечений воды запивались вином, поэтому неудивительно, что подобное лечение приносило немного пользы» [23]. Немецкий врач Ф. Пенцольдт также отмечал пагубное воздействие такого лечения, поскольку «даже сравнительно крепкие больные с благоприятными шансами на выздоровление получают от пребывания на курорте далеко не соразмерную затратам пользу, а иногда даже вред. Ведь соблазн почти во всех лечебных местах велик. В фешенебельных южных курортах (Канны, Ницца, Сан-Ремо и др.) более чем достаточно случаев для вредных развлечений и эксцессов в вине, карточной игре и любви» [12].

Мода и желание повергнуться модному вновь открытому (пусть даже непроверенному) методу лечения, несмотря на его дороговизну, была столь сильна, что многие состоятельные больные были готовы стать «подопытными кроликами» и испытывать их на себе. После открытия радиации на европейских курортах находилось достаточное количество желающих испытать ее на себе. Лечебный эффект радоновых вод объясняли «таинственным процессом эманации (истечения, распространения)». Сочетание сильнорадиоактивных ванн с вдыханием эманации и питьем радиоактивной воды считался наилучшим способом лечения. Кроме того, начали применять «введение эманации путем впрыскивания, для местного воздействия на злокачественные новообразования» а позже начали «применять и с целью общего лечения» [1]. Эффект от лечения эманацией так расписывался многими врачами, что породило своего рода радиоактивную лихорадку: «с одной стороны с необычайным рвением и поспешностью стали всюду искать радиоактивные источники и находить эманацию», а с другой – без чувства меры рекламировать существующие радоновые курорты: Баден-Баден, Бад-Кройцнах, Бад-Гаштайн. Однако, вскоре чувство эйфории стало проходить, т.к. обнаруживались побочные эффекты: в начале лечения обострялись боли в пораженных органах появлялись там, где их раньше не было. Пациенты жаловались на головокружение, бессонницу, разбитость, ухудшение аппетита, умеренное повышение температуры.

Со временем в России появились собственные курорты. После открытия целебных свойств Кавказских минеральных вод поток желающих оздоровиться хлынул туда. Пациенты переезжали из Пятигорска в Ессентуки, а затем в Железноводск. С середины XIX века популярным курортом для русской аристократии и людей со средним достатком становится Крымский полуостров. Популярность Крыма возрастает после того, как это райское место было выбрано для летнего отдыха царской семьей. По настоянию лейб-медика двора Его Императорского Величества С.П. Боткина жена Александра II – императрица Мария Александровна, страдающая от туберкулеза, каждое лето выезжала в Ливадию дышать крымским воздухом. С.П. Боткин не случайно рекомендовал своим пациентам с больными легкими лечение в Крыму. Вместе с ялтинскими врачами В.Н. Дмитриевым и Ф.Т. Штангеевым, изучавшими проблемы медицинской климатологии, известный клиницист выявил уникальные антитуберкулезные свойства горного леса и, в первую очередь, крымской сосны. Кроме того, В.Н. Дмитриев разработал оригинальную методику лечения туберкулеза виноградом, кефиром и купаниями, что также привлекло пациентов. Однако и российских ревнителей нравственности беспокоил пьянящий дух вседозволенности, царящий на Крымских курортах.

Был собственный курорт и недалеко от Царицына в поселении Сарепта, основанном немцами-гернгутерами, которые прибыли на эти земли еще в XVIII веке по приглашению Екатерины II. Врач немецкой общины доктор Вир, изучив химический состав местных минеральных источников, обнаружил в них глауберову и поваренную соли, магнезию, солекислое железо и

назвал воду в местных родниках «лучшей в свете по содержанию солей и железа» [6]. В 1775 г. он основал курорт с грязелечебницей и назвал его «Екатерининские воды». Среди пациентов доктора Вира были графы И.Г. и В.Г. Орловы, К.Г. Разумовский, граф И.Л. Воронцов, князь С.А. Меншиков и другие [22]. Лечебные свойства воды сохранялись 4 месяца, поэтому из Сарепты отправлялось по 20 тысяч бутылок в год, том числе в Москву и Петербург. Однако курорт просуществовал недолго, т.к. привлекающая туристов инфраструктура не была создана, поскольку доктор Вир, в силу своих научных и религиозных взглядов, считал недопустимым смешивать лечение и развлечения [6].

Еще одним столь же популярным, сколь и непроверенным методом лечения была гидротерапия или лечение с помощью погружения в воду, в горячую или холодную. Себастьян Кнейпп, священник, приверженец водолечения с многолетним стажем, писал о том, что не одобряет многие популярные в его время практики. Он сетовал на то, что многие методы являются односторонними, слишком сильными, применяются слепо и без учета особенностей заболевания у разных пациентов. Кнейпп отмечал, что лечение часто ведется по одной и той же схеме, и вместо излечения ведет к разрушению здоровья. Ему приходилось встречать совершенно обессиленных пациентов из различных водолечебниц, которые приходили к нему с горькими жалобами на то, что «такое лечение невозможно выдержать». Кнейпп описывает случай, когда совершенно здоровый мужчина испортил себе здоровье умыванием по утрам, поскольку врач рекомендовал ему держать голову под ключевой водой, холодной как лед, в течение четверти часа. Себастьян предостерегал врачей «от всякого слишком сильного и слишком частого применения воды, иначе польза, ожидаемая от лечения, превращается во вред». Многолетний опыт Кнейппа привел его к однозначному убеждению, что «только тот может применять водолечение с наивыгоднейшим действием и вернейшими результатами, кто умеет пользоваться им в простейшей, легчайшей и невиннейшей форме» [9].

В середине XIX в. в России началась повальная мода на лечение кумысом, с помощью которого пытались победить туберкулез. Лечебные свойства кумыса были известны кочевым народам издавна, но лишь в XIX в. этот опыт был использован для лечения туберкулеза. Доктор А.М. Дохман впервые попытался дать этому научное объяснение: «действие кумыса выражается в том, что вследствие переполнения кровеносной системы происходит усиленное наполнение легочных капилляров на счет уменьшения объема альвеол, результатом чего и является более частое дыхание» [7]. Доктор Нестор Постников основал под Самарой первую кумысолечебницу в России, которая быстро стала популярна среди российских и европейских аристократов. Конечно, при запущенной форме туберкулеза кумысолечение не имело никакого смысла, но терапевтический эффект при лечении средней и ранней стадии, как отмечал Н. Постников, был значителен. Кумысом лечили не только туберкулез, но и нервные расстройства. Помимо целебного кобыльего молока пациентам предлагались оздоровительные ванны, русская баня и лечебная гимнастика. А для того, чтобы больные не скучали, для них был организован досуг – прогулки по парку, рыбалка, катание на лошадях. «В различных функциональных болезнях, особенно неврастении, первенствующая роль принадлежит, без сомнения, укрепляющему влиянию кумыса, его питательному значению. Правильный образ жизни, сон, движение на воздухе, новые знакомства – это вспомогательные средства, которыми мы пользуемся при лечении кумысом неврастенических больных» [7].

Несмотря на то, что XIX в. стал веком утверждения подлинно научных методов лечения, в это время рядом с новыми методами соседствовали и вполне средневековые – например, лечение ртутью, которое считалось панацеей от всех болезней. Особой популярностью пользовалась каломель или сладкая ртуть, которую считали эффективным средством для лечения сифилиса, начальной стадии брюшного тифа, легких поносов у детей и некоторых болезней сердца. Многие врачи, по совету Акима Чаруковского, использовали каломель для лечения холеры во время массовых эпидемий [4].

Кровопускание в XIX в. все еще использовалось практически каждым врачом и при всех возможных заболеваниях. Особую популярность приобрела такая его разновидность как гирудотерапия. В России XIX века она была настолько велика, что доктор А. Вознесенский по поручению Российского Военно-медицинского департамента написал в 1859 г. «Монографию врачебных пиявок». Доктор Э.Т. Тиббитс считал, что такая «санитарная мода обладала сильной склонностью порождать или даже прямо разрушать жизни». Он также указывал, что хотя «в разумных пределах это средство окажется полезным и спасет много драгоценных жизней», все же «смерть от кровопускания явление не редкое» [15]. Не случайно существовала исполненная скептицизма русская пословица «Руду (кровь) пустить - в гроб гвоздь вколотить». Очень часто пиявки использовались при лечении психических заболеваний, но гуманными такие способы лечения назвать было нельзя: «Больного сажают на смиренный стул, привязывают, делают кровопускание, ставят 10-12 пиявок на голову, обкладывают тело ледяными полотенцами, льют на

голову 50 ведер холодной воды, дают хороший прием слабительной соли». Видный психиатр XIX в. доктор Гейрот утверждал, что «кровопускание в случае надобности надо продолжать до обморока, не жалея пиявок и распределяя их вокруг бритой головы на манер венчика» [8].

Для XIX в. характерно ярко выраженное стремление к индивидуальному здоровью, потому что оно является условием наслаждения жизненными благами. Это время создает новый физический идеал: человек теперь должен был производить впечатление энергии, воли, демонстрировать готовность к деятельному труду [19]. Новый человек должен был быть физически крепким, ловким и сильным телом. В буржуазных кругах появляется новый тип женщины, соединяющий здоровье, силу и элегантность одновременно, т.н. Gibson-Girls. В моду начинает входить естественность, нездоровые обычаи постепенно уходят в прошлое. Увлечение спортом женщин на Западе постепенно находило отклик и в России, что не могло не радовать отечественных врачей: «в настоящее время женскому полу предоставляется в большей мере, чем прежде, телесные движения, гимнастика, бегание на коньках, игра в лаун-теннис и прочее». Медики рекомендовали «езду на велосипеде при легкой степени неврастении и, особенно, при привычном запоре. Конечно, телесные движения, если они производятся чрезмерно, могут причинять и вред; в особенности это относится к езде на велосипедах». Врачи опасались, что велосипед может пагубно отразиться на функции репродуктивных органов, а может вызвать у женщины язвы, кровотечение, болезни и воспаление [13].

Крайне обеспокоены были медики женской модой, наносящей непоправимый вред здоровью. Через популярные женские издания и научную медицинскую литературу врачи пытались «достучаться» до женщин, которые все еще носили корсеты и в то же время «пренебрегали и уклонялись от кормления грудью». «Ничто не производит на здоровье женщин такого губительного влияния, как шнурование. Последствиями его являются опасные органические болезни и сокращение жизни; от шнурования увядает красота, хотя цель его та же, какую имеют в виду китайки, когда затягивают себе ноги. От шнурования страдает спинной хребет, одно плечо делается выше другого, ребра надавливаются на печень и желудок, а эти органы в свою очередь, давят другие части и стесняют кровообращение и дыхание. Трудные и слишком ранние роды, рождение неполноценных детей в большинстве случаев тоже происходят от шнурования» [5].

Врачи негодовали, а популярность корсета росла с каждым годом. Были созданы специальные конструкции, адаптированные под наездниц, корсеты для сна. К концу XIX в. стали выпускать корсеты для кормящих матерей, и даже для беременных. И это несмотря на то, что все врачи в один голос заявляли, что ношение утягивающих конструкций, даже адаптированных для беременных, становилось причиной появления осложнений, как у матери, так и у будущего ребенка [24].

Доктор Н.О. Миллер был встревожен тем, что «женщины высших аристократических классов считают для себя унизительным самим кормить своего ребенка, и находят это приличным только для низших классов; гонясь за удобствами, они стараются как возможно дальше отдалить от себя дитя, чтобы оно их не беспокоило своими криками. В настоящее время даже женщин средних классов из мало-мальски состоятельных семей врачу редко удается убедить кормить самим – так далеко зашла мода, и наем кормилиц сделался обычаем. Многие матери лишают груди своих детей из ложного убеждения тем испортить красоту своего бюста и из-за боязни преждевременно состариться». Между тем опыт показывал совершенно обратное: «кормление грудью значительно застраховывает женщину от новой беременности, тем самым служит для поддержания ею красоты, т.к. частые беременности более всего действуют разрушающим образом на свежие женские формы» [11].

Увлечение «природосообразными» методами лечения объясняют и необычайную популярность гомеопатии в XIX в. Своему распространению в России гомеопатия во многом обязана семье Николая I. Среди последователей гомеопатии был известный государственный деятель Н.С. Мордвинов, разработавший проект об использовании гомеопатии в государственной медицине. Учение Ганемана в России становится даже не модой, а повальным увлечением. В государственных и общественных больницах гомеопатическое лечение не было разрешено, зато частная практика не возбранялась. Русская православная церковь в лице, таких почитаемых представителей, как святой праведный Иоанн Кронштадский, святитель Игнатий, святитель Феофан Затворник и др., не только поддерживала гомеопатию, но и всячески способствовала ее распространению. Изучение гомеопатии было введено в учебные программы духовных семинарий Святейшим синодом. Священники-гомеопаты занимались лечением своих прихожан, т.к. другие виды медицинской помощи в отдаленных регионах России были попросту недоступны. Во время холеры 1830-1831 годов помещики Саратовской, Тамбовской, Тверской и других губерний лечили своих крестьян гомеопатией от холеры. Военный врач В.И. Даль, более известный как составитель орфографического словаря, сначала ярым противник гомеопатии, а затем столь же рьяный ее

сторонник, в своем письме князю Одоевскому упоминал о лечении «модным средством» таких болезней как катаракта, хронический ларингит, ангина, затвердение в груди, ушибы, воспаление легких и др. [3].

В романе «Война и мир» сохранилось немало свидетельств о пристрастии русского дворянства к гомеопатической медицине. Л.Н. Толстой, описывая болезнь Наташи Ростовской и лечение ее иностранными докторами, отмечает, что они были «полезны не потому, что заставляли проглатывать большую часть вредных вещества (вред этот был мало чувствителен, потому что вредные вещества давались в малом количестве), но они полезны, необходимы, неизбежны были потому, что удовлетворяли нравственной потребности больной и людей, любящих больную» [16].

## Заключение

Обзор и анализ различных источников позволяет воссоздать утерянную целостность и включить некогда популярные исчезнувшие медицинские практики XIX в. в общую картину методов лечения. Можно сделать вывод о том, что мода является универсальным явлением, проникающим не только в социокультурную сферу, но и в профессиональную научную деятельность. Итальянский врач Угетти, говоря о моде, заметил, что «и в храме Эскулапа это капризное божество устроило себе алтарь» [17]. Новые псевдонаучные методы лечения, появившиеся как дань моде и прогрессу, достигнув высшей стадии популярности, начинали выходить из употребления или заменяться чем-то новым, обладающим реальными или иллюзорными преимуществами. На смену бешеной популярности приходил период спада и даже забвения. Несмотря на возникновение доказательной медицины, нам и сегодня необходимо настороженно относиться к ослепительному блеску появляющихся и исчезающих медицинских новинок.

## Литература (references)

1. Бертенсон Л.Б. Радиоактивность в лечебных водах и грязях. – СПб: Изд. К. Л. Риккера, 1914. – 203 с. [Bertenson L.B. *Radioaktivnost v lechebnykh vodakh i gryazyakh*. Radioactivity in medicinal waters and muds. – Saint-Petersburg: Izd. K. L. Rikker. – 1914. – 203 p. (in Russian)]
2. Бертенсон Л.Б. Могут ли излюбленные русскими больными иностранные лечебные места быть заменены отечественными? // Биржевые Ведомости. 28 и 30 марта 1915 г. [Bertenson L. B. *Birzhevyye Vedomosti*. Exchange Vedomosti. 28 i 30 marta 1915 g. (in Russian)]
3. Боянус К. Гомеопатия в России. Исторический очерк. – М.: Типография В.В.Давыдова, 1882. – 339 с. [Boyanus K. *Gomeopatiya v Rossii. Istoricheskij ocherk*. Homeopathy in Russia. Historical background. – Moscow: Tipografiya V.V.Davydova, 1882. – 339 p. (in Russian)]
4. Генрици А.А. Воспоминания о пережитых мною холерных эпидемиях. – М.: Вузовская книга, 2002. – 208 с. [Genrici A.A. *Vospominaniya o perezhityh mnoyu holernyh epidemiyah*. Memories of my cholera epidemics. – Moscow: Vuzovskaya kniga, 2002. – 208 p. (in Russian)]
5. Гергардт А. Практическое руководство к гомеопатической медицине. – М.: «Двойная Звезда», «Товарищество Клышников, Комаров и Ко», 1993. – 777 с. [Gergardt A. *Prakticheskoe rukovodstvo k gomeopaticheskoy medicine*. A practical guide to homeopathic medicine. – Moscow: «Dvojnaya Zvezda», «Tovarishchestvo Klyshnikov, Komarov i Ko», 1993. – 777 p. (in Russian)]
6. Глич А. История братской общины Сарепта в Восточной России в течение её столетнего существования. – Сарепта, 1865 /Архив ГОКИЭиА МЗСС. Перевод с нем. Л.М. Донской, Ф. 3. ОФ V НК, и/н 6965.5, л. 350, л.151. [Glich A. *Istoriya bratskoy obshchiny Sarepta v Vostochnoy Rossii v techenii yeye stoletnego sushchestvovaniya*. The history of the fraternal community of Sarepta in Eastern Russia during its centennial existence. – Sarepta, 1865 / Arkhiv GOKIEiA MZSS. Pervod s nem. L.M. Donskoy. F. 3. OF V NK. i/n 6965.5. l. 350. l.151. (in Russian)]
7. Дохман А.М. Кумыс и его значение при лечении различных заболеваний. – Казань: Издание Н.А. Ильяшенко, 1890. – 132 с. [Dokhman A.M. *Kumys i ego znachenije pri lechenii razlichnykh zabolevaniy*. Koumiss and its significance in the treatment of various diseases. – Kazan: Izdaniye N.A. Iliashenko. 1890. –132 p. (in Russian)]
8. Каннабих Ю.В. История психиатрии – М.: Академический проект, 2012. – 426 с. [Kannabih YU.V. *Istoriya psihiatrii*. History of psychiatry – Moscow: Akademicheskij proekt, 2012. - 426 p. (in Russian)]

9. Кнейпп С. Мое водолечение. – Киев-Харьков: Южно-Русское Книгоиздательство Ф.А. Иогансона, 1898. – 434 с. [Knejpp S. *Moe vodolechenie* My hydrotherapy – Kiev-Har'kov: YUzhno-Russkoe Knigoizdatel'stvo F.A.Iogansona, 1898. – 434 p. (in Russian)]
10. Лаун Б. Дети Гиппократы XXI века: дела сердечные. – М.: Эксмо, 2010. – 288 с. [Laun B. *Deti Gippokrata HKHI veka: dela serdechnye*. Children of Hippocrates of the 21st Century: Heartful Deeds. – Moscow: Eksmo, 2010. – 288 p. (in Russian)]
11. Миллер Н.О. Женское молоко и выбор кормилиц. – М.: Издание типографии А.А. Карцева, 1888. – 232 с. [Miller N.O. *Zhenskoye moloko I vybor kormilits*. Breastmilk and the choice of nurse – Moscow: Izdaniye tipografii A.A. Kartseva, 1888. – 232 p. (in Russian)]
12. Пенцольдт Ф. Лечение бугорчатки легких // Руководство по частной терапии болезней органов дыхания и кровообращения. – СПб: Издание К. Л. Риккера, 1897. – 485 с. [Pentsoldt F. *Rukovodstvo po chastnoy terapii bolezney organov dykhaniya I krovoobrashcheniya*. A guide to private therapy of diseases of the respiratory system and blood circulation. – Saint-Petersborg: Izdaniye K. L. Rikкера. – 1897 – 485 p. (in Russian)]
13. Рунге М. Учебник гинекологии. – СПб: Издание журнала «Практическая медицина (В.С. Эттингер), 1902. – 361 с. [Runge M. *Uchebnik ginekologii*. Gynecology textbook. – Saint-Petersborg:: Izdaniye zhurnala «Prakticheskaya meditsina (V.S.Ettinger). 1902. – 361 p. (in Russian)]
14. Саггс Г. Величие Вавилона. Величие древней цивилизации Междуречья. – М.: Центрполиграф, 2012. – 530 с. [Saggs G. *Velichie Vavilona. Velichie drevnej civilizacii Mezhdurech'ya*. Greatness of Babylon. The greatness of the ancient civilization of Mesopotamia. – Moscow: Centrpoligraf, 2012. – 530 p. (in Russian)]
15. Тиббитс Э.Т. О моде в медицине XIX века. – СПб.: Издание А.Е. Рябченко, 1885. – 109 с. [Tibbits E.T. *O mode v meditsine XIX veka*. About fashion in medicine of the XIX century. – Saint-Petersborg:: Izdaniye A.E. Ryabchenko. 1885. – 109 p. (in Russian)]
16. Толстой Л.Н. Война и мир. – М.: Государственное издательство художественной литературы, 1957. – Т.3. – 572 с. [Tolstoy L.N. *Voyna I mir*. War and Peace. – Moscow: Gosudarstvennoye izdatel'stvo khudozhestvennoy literatury. 1957. T.3. – 572 p. (in Russian)]
17. Угетти, Лапис Г.А. Врачи и пациенты: руководство по эксплуатации. – СПб: ИГ "Весь", 2004. – 160 с. [Ugetti. Lapis G.A. *Vrachi i patsiyenty: rukovodstvo po ekspluatatsii*. Doctors and Patients: Instruction Manual – Saint-Petersborg: IG "Ves", 2004. – 160 p. (in Russian)]
18. Фуко М. Рождение клиники. – М.: «Смысл», 1998. – 252 с. [Fuko M. *Rozhdeniye kliniki*. Birth of the clinic. – Moscow: «Smysl», 1998. – 252 p. (in Russian)]
19. Черёмушникова И.К. Имидж в эпоху «восстания масс» // Известия Волгоградского государственного технического университета. Серия: Проблемы социально-гуманитарного знания. – 2010. – №9(69). – С.103-106. [Cheremushnikova I.K. *Izvestiya Volgogradskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta. Seriya: Problemy sotsialno-gumanitarnogo znaniya*. Bulletin of the Volgograd State Technical University. Series: Problems of Social and Humanitarian Knowledge. – 2010. – N9(69). – P. 103-106. (in Russian)]
20. Черёмушникова И. К. Художественные тексты как источники изучения культурных феноменов // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Философия. – 2014. – №1(11). – С. 37-44. [Cheremushnikova I.K. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Filosofiya*. Bulletin of Voronezh State University. Series: Philosophy. – 2014. – N1(11). – P. 37-44 (in Russian)]
21. Черёмушникова И.К., Петров А.В., Чернышева И.В. Профессионально значимые установки в коммуникации врач-пациент // Биоэтика. – 2017. – Т.2(20). – С. 46-49. [Cheremushnikova I.K. Petrov A.V., Chernysheva I.V. *Bioetika*. Bioethics. – 2017. – V.2(20). – P. 46-49. (in Russian)]
22. Черёмушникова И.К., Чернышева И.В., Белова Л.И. В поисках совершенной модели здравоохранения: традиции и новаторство в медицине немцев Поволжья // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т.11, №4. – С. 617-620. [Cheremushnikova I.K., Chernysheva I.V., Belova L.I. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. Medical Bulletin of the North Caucasus. – 2016. –V.11, N 4. – P. 617-620. (in Russian)]
23. Чернышева И.В. Врачи о проблемах женского здоровья на рубеже XIX-XX веков // История медицины в собраниях архивов, библиотек и музеев. Материалы III Межрегиональной научно-практической конференции. – Волгоград, 2016. – С. 52-61. [Chernysheva I.V. *Istoriya meditsiny v sobraniyakh, arkhivov, bibliotek i muzeyev. Materialy III Mezhregionalnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. The history of medicine in the collections of archives, libraries and museums. Materials of the III Interregional Scientific and Practical Conference. – Volgograd, 2016. – P. 52-61. (in Russian)]
24. Чернышева И.В., Черёмушникова И.К., Петрова И.А. Исторические источники XIX века о женском здоровье и моде // Известия Волгоградского государственного педагогического университета. – 2017. – №6(119). – С. 152-156. [Chernysheva I.V., Cheremushnikova I.K., Petrova I.A. *Izvestiya Volgogradskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*. Bulletin of the Volgograd State Pedagogical University. – 2017. – N6(119). – P. 152-156. (in Russian)]
25. Lindeman M. *Medicine and Society in Early Modern Europe*. Cambridge University Press, 2010. – 249 p.

26. Мольер Ж-Б. Лекарь поневоле. URL: <http://homlib.com/read/moler-j-b/lekar-ponevole/36940> [Molyer Zh-B. Lekar ponevole. URL: <http://homlib.com/read/moler-j-b/lekar-ponevole/36940> (in Russian)]
27. Мольер Ж-Б. Мнимый больной. URL: <https://studfiles.net/preview/2957263/> / [Molyer Zh-B. Mnimyy bolnoy. URL: <https://studfiles.net/preview/2957263/> (in Russian)]

### **Информация об авторах**

*Чермушникова Ирина Кабдрахимовна* – доктор философских наук, профессор кафедры истории и культурологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [inhabitus@mail.ru](mailto:inhabitus@mail.ru)

*Чернышева Ирина Валерьевна* – кандидат философских наук, доцент профессор кафедры истории и культурологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [iravale@yandex.ru](mailto:iravale@yandex.ru)



## ЮБИЛЕИ

УДК 616.5+616.97(091)

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.34

**ИСТОРИЯ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ КАФЕДРЫ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ, КОСМЕТОЛОГИИ И ДПО (К 100-ЛЕТИЮ СГМУ)**

© Торшина И.Е.

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

*Резюме*

**Цель.** Представить всесторонний анализ почти столетней истории и деятельности кафедры дерматовенерологии, косметологии и дополнительного профессионального образования.

**Методика.** Этапный подход в освещении исторических данных по формированию дерматологической школы в Смоленске в аспекте развития Смоленского медицинского института (затем, академии и, в настоящее время, университета) и в непосредственной связи с именами заведующих и сотрудников кафедры. Используются архивные материалы, содержащие данные об основателях и продолжателях научных и практических традиций кафедры с учетом современных и перспективных направлений старейшего научного подразделения Смоленского медицинского университета (СГМУ).

**Результаты.** Представлены подробные сведения о каждом из основоположников и продолжателей кафедры с указанием основных научных работ, результатов педагогической, методической и практической лечебной деятельности коллектива кафедры дерматовенерологии, косметологии и дополнительного профессионального образования за 97-летнюю историю структурного подразделения СГМУ.

**Заключение.** Богатый опыт основателей кафедры, умелое сохранение и развитие традиций их учениками и последователями позволяет определить огромный накопленный опыт работы кафедры как сформированное научное направление СГМУ – смоленская дерматологическая школа.

*Ключевые слова:* кафедра, дерматовенерология, история, перспективы

**HISTORY, PRESENT AND FUTURE OF THE DEPARTMENT OF DERMATOVENEREOLOGY, COSMETOLOGY AND CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION (ON THE 100th SSMU ANNIVERSARY)**

Torshina I.E.

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

*Abstract*

**Objective.** To provide a comprehensive analysis of almost a century-long history and activities of the Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Continuing Professional Education.

**Methods.** A phased approach in covering historical data on the formation of a dermatological school in Smolensk in the aspect of the development of the Smolensk Medical Institute (then the academy and, at present, the university) and in direct connection with the names of the heads and employees of the department. Archival materials containing data on the founders and successors of the scientific and practical traditions of the department are used, taking into account modern and promising areas of the oldest scientific unit of the Smolensk Medical University.

**Results.** Detailed information on each of the founders and successors of the department is presented, indicating the main scientific works, the results of pedagogical, methodological and practical medical activities of the staff of the department of Dermatovenereology, cosmetology and Continuing Professional Education for the 97-year history of the structural unit.

**Conclusion.** The rich experience of the founders of the department, the skillful preservation and development of traditions by their students and followers allows us to determine the vast accumulated

experience of the department as a formed scientific direction of Smolensk State Medical University - Smolensk dermatological school.

*Keywords:* department, dermatovenerology, history, prospects

*«Всегда чтим следы прошлого!»*

Цецилий Стаций

История становления кафедры кожных и венерических болезней Смоленского государственного медицинского института берет свое начало с 1923 г., когда структурное подразделение было организовано на базе кожно-венерологического отделения областной больницы.

Первым заведующим кафедрой стал профессор И.С. Мильман, который руководил кафедрой в течение 1,5 лет (1923-1925 гг.). В состав коллектива кафедры в период его руководства входили ассистент А.К. Якубсон и ординатор В.В. Берсон. С 1925 г. по 1931 г. кафедрой руководил профессор З.Н. Гржебин. В этот период был организован областной кожно-венерологический диспансер. В 1931 году на должность заведующего кафедрой кожных и венерических болезней был избран приват-доцент Казанского медицинского института Н.Н. Яснитский, который руководил кафедрой вплоть до начала Великой Отечественной войны. В 1932 г. на базе клиники областного диспансера был открыт кожно-венерологический научно-исследовательский институт (НИИ), что способствовало росту потенциала кафедры, улучшению ее клинической базы и возросшими возможностями для проведения научно-исследовательской работы. Руководство кожно-венерологическим научно-исследовательским институтом и кафедрой осуществлял профессор Яснитский Н. Н.

Основные научно-исследовательские изыскания кафедры были направлены на изучение проблем сифилиса, пиодермии, функциональной дерматологии и патоморфологии. В этот период были защищены две кандидатские диссертации, одна из которых С.И. Матусковым на тему «Динамика сифилиса в Батурином, Сафоновском и Бельском районах Смоленской области за 6 лет (1923-1929 гг.)». В 1935 г. кафедра перешла в специальное благоустроенное здание клинической кожно-венерологической больницы, сохраняя за собой для нужд преподавания стационарные и амбулаторные базы НИИ кожно-венерологического института. Клиника выросла до 150 коек с хорошо оборудованной лабораторией, рентгеновскими и физиотерапевтическими кабинетами.

В довоенный период, вплоть до 1941 г., основным направлением научной деятельности была проблема изучения сифилиса. В период Великой Отечественной войны здания НИИ кожно-венерологического института были полностью разрушены. Несмотря на все трудности послевоенного времени, учитывая важность оказания специализированной помощи населению, в полностью разрушенном Смоленске вновь создается областной кожно-венерологический диспансер и на его базе организуется кафедра кожных и венерических болезней, возглавил которую доцент С.И. Матусков. На этом посту он находился с 1944 по 1947 гг.

С 1947 г. заведующим кафедрой и главным врачом кожно-венерологического диспансера был назначен профессор Левин Марк Миронович. С его именем связана практически вся послевоенная история кафедры и дерматовенерологической службы Смоленской области.



Заведующий кафедрой профессор Левин Марк Миронович  
(1908-2001)

Творческий путь врача и ученого Левина М.М. начинался в Киевском медицинском институте, в который он поступил в 1925 г. После окончания института работал сельским врачом, в 1936 г. поступил в аспирантуру при Киевском медицинском институте и уже через год успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме: «Стафилококковые заболевания кожи с экспериментом на морских свинках и кроликах».

В 1937 г. Левин М.М. ассистент, а через 3 года – доцент Киевского медицинского института. Докторская диссертация на тему: «Изучение гоноккоккового эндотоксина» была им написана в 1942 г. С 1944 по 1947 гг. М. М. Левин – профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Оренбургского медицинского института. С 1947 по 1982 гг. – профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Смоленского государственного медицинского института.

Левин М.М. – автор 350 научных работ и 18 монографий. До последних дней Левин М.М. был членом редакционной коллегии центрального всероссийского журнала «Вестник дерматологии и венерологии». Под руководством профессора М.М. Левина сотрудниками кафедры и диспансера были успешно выполнены и защищены диссертационные работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: З.Г. Симонян «Опыт лечения пирамидоном больных экземой»; Т.С. Егоренкова «Некоторые реакции нервно-сосудистого аппарата кожи у больных экземой»; В.А. Лосева «Отдаленные результаты лечения больных сифилисов по материалам комплексного обследования»; Е.П. Степанова (Цыганкова) «О состоянии печени у больных буллезной формой порфирии кожи»; Н.А. Шулаков «Функция внешнего дыхания и основной обмен у больных псориазом»; В.К. Макушкина «Клиника, диагностика и профилактика заболеваний кожи у рабочих текстильных предприятий»; Е.Н. Тимашкова «Баланс цинка и меди и их применение в лечении больных гнездным облысением»; В.В. Евстафьев «Лечение больных псориазом, злоупотребляющих алкоголем, с учетом нарушений обмена углеводов и психоэмоционального статуса (клинико-лабораторное исследование)»; А.В. Смычков «Особенности клиники, патогенеза, профилактики профессионально зависимых дерматозов в электронно-технической промышленности».

В период руководства профессором Левиным М.М. научно-исследовательская работа кафедры была посвящена вопросам изучения сифилитической и туберкулезной инфекций, грибковых заболеваний, пиодермий, профессиональных заболеваний кожи, аллергических дерматозов, псориаза и др.

Важным разделом деятельности кафедры в 1970-1990 гг. являлась хоздоговорная работа с предприятиями Смоленщины, направленная на снижение профессиональной патологии. Неоценимую помощь в ее осуществлении оказывал доцент кафедры А.И. Сульженко (период работы на кафедре 1969-1992 гг.), автор ряда изобретений и рацпредложений, работавший над докторской диссертацией, посвященной проблемам кожной патологии у рабочих, занятых на стеклопластиковом производстве.

Основоположником перспективного направления научной работы кафедры в исследовании функционального состояния ферментных систем, белков крови, биологически активных веществ, микроциркуляции и коагулирующей активности крови у больных хроническими заболеваниями кожи (в частности, экземой) стала будущая заведующая кафедрой Лосева Валерия Александровна. Системный подход к изучаемой проблеме позволил ей разработать показания рационального применения пирабутула в лечении различных форм экземы. Указанные исследования на тему: «Нарушения транскапиллярного обмена, системы гемокоагуляции при экземе и применение пирабутула в лечении больных экземой» были оформлены В.А. Лосевой в докторской диссертации, которая успешно защищена в Центральном кожно-венерологическом институте в 1980 г. Будучи ученицей и последователем проф. М.М. Левина в 1982 г. кафедру возглавила доктор мед. наук профессор В.А. Лосева, которая руководила научным подразделением Смоленского медицинского института до 1996 г.

В 1985 г. коллектив кафедры был награжден почетной грамотой за успехи, достигнутые в научно-исследовательской работе. В 1987 г. кафедра была награждена почетной грамотой и заняла призовое место среди клинических кафедр института. В этом же 1987 г. коллектив кафедры был дважды награжден почетными грамотами: за успехи по совместной работе с органами здравоохранения и как кафедра, занявшая призовое (второе) место в смотре-конкурсе на лучшую кафедру по изобретательству и рационализаторству в институте. Основными направлениями научных исследований в этот период явились проблемы сифилидологии, изучение псориазической болезни; профессиональные болезни кожи, микозы и др.



Заведующая кафедрой профессор Лосева Валерия Александровна  
(1928-2001)

В 1997 г. заведующей кафедрой была избрана по конкурсу доцент Цыганкова Е.П., которая руководила кафедрой до 2012 г. Основными направлениями научной деятельности кафедры в эти годы были: 1) изучение проблем сифилидологии (современные особенности клинических проявлений, совершенствование методов серологической диагностики и терапии сифилиса); 2) изучение современных особенностей течения гонококковой инфекции, стандартизация методов диагностики и лечения; 3) разработка и совершенствование методов терапии атрофодермий, пиодермий, вирусных и грибковых заболеваний кожи; 4) изучение особенностей течения и эпидемиологии иксодовых клещевых боррелиозов на территории Смоленской области; изучение профессиональных заболеваний кожи (методы диагностики и терапии).



Заведующая кафедрой доцент Цыганкова Елена Павловна (1940 г.р.)

Под руководством Е.П. Цыганковой в 2001 г. защищены кандидатские диссертации заведующей эпидемиологической группой Смоленского областного кожно-венерологического диспансера врачом дерматовенерологом Торшиной И.Е. «Клинико-эпидемиологические аспекты сифилитической инфекции в период эпидемического неблагополучия в условиях Смоленской области» и ассистентом кафедры Вознесенским Д.Л. на тему «Оптимизация выбора метода диагностики и терапии урогенитальной гонококковой инфекции у мужчин». В тот же период сотрудниками кафедры было опубликовано более 250 научных статей, получено 11 авторских свидетельств на изобретения, 21 удостоверение на рационализаторские предложения.

С 2012 г. по настоящее время кафедрой заведует Торшина Ирина Евгеньевна – доктор медицинских наук, доцент, член-корреспондент Российской академии естествознания, действительный член европейской ассоциации дерматовенерологов, врач-дерматовенеролог высшей категории по специальности «Дерматовенерология», эксперт качества медицинской помощи по специальности «Дерматовенерология» Фонда обязательного медицинского страхования, член Международного общества теледерматологии с 2010 г. (Амстердам), член Международного общества дерматоскопии с 2011 г. (Неаполь).



Заведующая кафедрой доцент Торшина Ирина Евгеньевна  
(1969 г.р.)

Торшина И.Е. – выпускница военно-медицинского факультета Нижегородского медицинского института (1994 г.), аспирант кафедры эпидемиологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования и кафедры кожных и венерических болезней Смоленской государственной медицинской академии (1997-2001 гг.).

Практическая направленность научной работы кафедры всегда была связана с актуальными проблемами современного здравоохранения. Так, научные приоритеты Торшиной И.Е. были обусловлены беспрецедентной эпидемией сифилитической инфекции в 90-х гг. прошлого столетия. Кандидатская диссертация Торшиной И.Е. была посвящена изучению клинико-эпидемиологических аспектов сифилитической инфекции в период эпидемического неблагополучия в Смоленской области и успешно защищена в Санкт-Петербургской военно-медицинской академии в 2001 г. Дальнейшее изучение проблемы сифилиса позволило Торшиной И.Е. сформировать научный труд на тему: «Оптимизация медицинской помощи детям и беременным, больным сифилисом на региональном уровне» в виде докторской диссертации, защита которой успешно прошла в Государственном институте усовершенствования врачей Министерства Обороны России в 2010 г.

Торшина И.Е. обучалась на международных курсах по проблемам ИППП на французском языке под патронажем института им. Л. Пастера (2000 г.). Научная работа, представленная ею на первый региональный конкурс молодых ученых Смоленска (2004 г.) получила почетное первое место в номинации «Практические и организационные научные работы». Торшина И.Е. является автором более 280 научных печатных работ, методических пособий и монографий, посвященных актуальным проблемам современной дерматовенерологии.

Образовательная деятельность кафедры традиционно связана с факультетами СГМУ: педиатрическим, лечебным, стоматологическим, факультетом иностранных учащихся и факультетом дополнительного профессионального образования. За время существования кафедры тысячи студентов изучили учебную дисциплину «Дерматовенерология», сотни клинических интернов и ординаторов приобрели медицинскую специальность «Дерматовенерология». Лекции, практические и семинарские занятия проводятся с использованием новых компьютерных технологий. Коллективом кафедры создан обширный банк фотографий, тестов, ситуационных задач, учебных фильмов, учебно-методических и учебных пособий.

В условиях модернизации системы последипломного и послевузовского высшего медицинского образования коллективом кафедры разработаны и утверждены курсы повышения квалификации и



профессиональной переподготовки специалистов, которые позволяют обучающимся на высоком методическом уровне получить новые знания и компетенции по различным актуальным проблемам дерматовенерологии: ежегодно на кафедре обучаются 30-40 врачей, подтверждая свою квалификацию врача дерматовенеролога и врача-косметолога. Результатом этой работы являются положительные отзывы дерматовенерологов не только Смоленской, но и Псковской, Брянской, Калужской, Тульской, Калининградской, Рязанской областей.

Сохраняются добрые традиции кафедры по совместной работе с практическим здравоохранением по охране здоровья населения. Сотрудники кафедры совмещают преподавательскую деятельность с работой в качестве врачей дерматовенерологов в различных учреждениях здравоохранения г. Смоленска и Смоленской области. Главный врач Смоленского областного кожно-венерологического диспансера, кандидат медицинских наук Евстафьев В.В. с 2002 г. является доцентом кафедры. В разные годы сотрудниками кафедры по совместительству были заведующие дерматологическим отделением (Бетремеев О.И., Фроленкова Э.А., Булдакова М.В., Зирчик А.А.), поликлиническим отделением Смоленского областного кожно-венерологического диспансера – Парамонова Н.А.

Коллектив кафедры плодотворно сотрудничает с ЧУЗ «Клиническая больница ОАО РЖД» (главный врач – Морозов М.В.), оказывая консультативную помощь больным дерматологического, ревматологического, гематологического и терапевтического отделений больницы. Совместная работа больницы и кафедры в аспекте научного сотрудничества представлена изобретениями, рационализаторскими предложениями, научными статьями в ведущих печатных российских и зарубежных изданиях.

Основными направлениями научной деятельности кафедры в настоящее время остаются проблемы венерологии и сифилидологии; изучение функциональных изменений нервной и сосудистой систем кожи, в том числе, с использованием неинвазивных методов диагностики, проблемы дерматологии и венерологии детского возраста; возрастные особенности дерматовенерологии и косметологии у молодых, взрослых, беременных и геронтологических пациентов и др. [1-3].

Кафедра активно формирует и поддерживает научные, практические связи с техническими и медицинскими вузами России (Балтийский технический университет им. И.Канта в г. Калининград – заведующий лабораторией оптического излучения, доцент Шитц Д.В.; медицинские университеты г. Киров (зав. кафедрой дерматовенерологии д.м.н., профессор Кошкин С.В.), г. Курск (зав. кафедрой дерматовенерологии, д.м.н., профессор, Силина Л.В.), г. Ижевск (зав. кафедрой, д.м.н., профессор Загритдинова Р.М.) и многими другими), ближнего зарубежья (Витебский государственный медицинский университет – зав. кафедрой дерматовенерологии профессор, д.м.н. Адашкевич В.В.; Гродненский государственный медицинский университет – зав. кафедрой д.м.н., профессор Хворик Д.Ф., Белорусская медицинская академия последипломного образования – зав. кафедрой д.м.н., профессор Панкратов В.В.) и дальнего зарубежья (Гданьский медицинский университет – зав. кафедрой дерматовенерологии и аллергологии профессор Роман Новицкий; военно-медицинский университет г. Гдыня – зав. кафедрой профессор Ромуальд Ольшанский; медицинский университет Лестера (Великобритания) и медицинский университет в Брисбане (Австралия) – профессор Агата Булинска, Тартуский медицинский университет (Эстония) – профессор Кюлли Кинго) и др., являясь участниками совместных научно-практических конференций, форумов, семинаров.

Так, в 2019 г. кафедра инициировала и успешно организовала проведение первой международной конференции «Интегративная и синтетическая дерматовенерология» с привлечением докладчиков из России, стран ближнего и дальнего зарубежья, участниками которой стали врачи различных специальностей. В настоящее время кафедра имеет постоянный состав: зав. кафедрой, д.м.н. Торшина И.Е., доцент В.В. Евстафьев, ассистенты кафедры: Бусько Т.М., Разлада О.Г., Авсянникова О.О., Аверина С.И., Зирчик А.А.

С учетом изменений в научной и практической специальности, касающейся проблем дерматовенерологии, в 2018 г. структурное подразделение было переименовано в кафедру дерматовенерологии, косметологии и дополнительного профессионального образования. Коллектив кафедры активно привлекает студентов и ординаторов в работу студенческого научного кружка и общества молодых ученых, что позволяет не только расширить кругозор будущих выпускников университета, но и сформировать их общекультурные, профессиональные компетенции в освоении профессии врача [1-3].

Участие всех поколений, обучающихся и обучающихся (студентов, ординаторов, аспирантов, преподавателей, врачей факультета дополнительного профессионального образования), во всех аспектах деятельности кафедры, позволяет не только сохранять, но и приумножать традиции научной, практической, организационной, исследовательской работы старейшего подразделения

Смоленского медицинского университета в решении актуальных проблем дерматовенерологии и косметологии.

### Литература (references)

1. Торшина И.Е., Цыганкова Е.П., Макушкина В.К. и соавт. Совершенствование методики преподавания дерматологии и венерологии в медицинском ВУЗе // Сборник научных работ: Актуальные проблемы биологии, медицины и экологии. – Томск: СибГМУ. – 2004. – Т.4, №1. – С. 134-136. [Torshina I.E., Cygankova E.P., Makushkina V.K. et al. *Sbornik nauchnyh rabot: Aktual'nye problemy biologii, mediciny i jekologii*. Collection of scientific papers: Actual problems of biology, medicine and ecology. – Tomsk: SibGMU. – 2004. – V.4, N1. – P. 134-136. (in Russian)]
2. Торшина И.Е., Цыганкова Е.П., Макушкина В.К. Современные проблемы и опыт преподавания дерматовенерологии в медицинском ВУЗе // Сборник тезисов конференции: Рахмановским чтениям 30 лет: достижения и перспективы в дерматовенерологии. – М.: Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2013. – С. 144-146. [Torshina I.E., Cygankova E.P., Makushkina V.K. *Sbornik tezisov konferencii: Rahmanovskim chtenijam 30 let: dostizhenija i perspektivy v dermatovenerologii*. Conference Proceedings: Rakhmanov Readings 30 years: achievements and prospects in dermatology. – Moscow: MGMU I.M. Sechenov, 2013. – P. 144-146. (in Russian)]
3. Торшина И.Е. К решению проблем преподавания дерматовенерологии в медицинском ВУЗЕ / Сборник материалов конференции, посвященной 100-летию БООДК: Дерматовенерология и косметология РБ: вчера, сегодня, завтра. ARS Medica. 2014. – N1 (81). – С. 117-122. [Torshina I.E. *Sbornik materialov konferencii, posvjashhennoj 100-letiju BOODK: Dermatovenerologija i kosmetologija RB: vchera, segodnja, zavtra*. Collection of the conference dedicated to the 100th anniversary of the Belarusian public organization of dermatovenerologists and cosmetologists: Dermatovenerology and cosmetology of the Republic of Belarus: yesterday, today, tomorrow. ARS Medisa. 2014. – N1(81). – P. 117-122. (in Russian)]

### Информация об авторе

Торшина Ирина Евгеньевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии, косметологии и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: irina-torsina@yandex.ru