

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 18, №1

2019



**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
2019, Т.18, №1**

**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.
(Письмо Минобрнауки России от 01.12.2015 г. №13-6518)

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

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

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

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

Адрес редакции

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

Подписано в печать 03.04.2019 г.
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»
Тираж 900 экз.

Отпечатано:

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

Главный редактор

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.В. Евсеев, докт. мед. наук, проф., зам. главного редактора
Н.А. Мицюк, докт. истор. наук, отв. секретарь

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); А.Г. Грачёва, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); В.В. Давыдов, докт. мед. наук, проф. (Украина, Харьков); 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. Милагин, 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, Смоленск); 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. Саложников, 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. (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

- Разводовский Ю.Е., Троян Э.И., Дорошенко Е.М., Смирнов В.Ю., Переверзев В.А., Максимович Н.Е. Содержание аминокислот и их производных в коре головного мозга крыс при его частичной ишемии 5
- Бонь Е.И., Зиматкин С.М. Изменения хроматофилии цитоплазмы больших пирамидных нейронов новой коры мозга крысы в постнатальном онтогенезе 10
- Поплавская Е.А., Поплавский Д.Ю. Сравнительный анализ структуры семенников крыс на 40-е сутки после воздействия липополисахаридов грамотрицательных бактерий 16
- Переверзев В.А., Сикорский А.В., Блашко А.С., Вэлком М.О., Евсеев А.В., Разводовский Ю.Е., Никитина О.С., Мельничук В.И., Переверзева Е.В. Уровень гликемии и его динамика у молодых людей с разным отношением к употреблению алкоголя во время умственной работы и проведения перорального теста на толерантность к глюкозе 23
- Буркова Н.В., Киричук О.П., Кузнецов С.И., Юдин В.Е., Дресвянина Е.Н., Романчук Е.В. Контакт пленок хитозана с клеточными элементами венозной крови человека *in vitro* 34
- Катунина Н.П., Новиков В.Е., Гнеушев И.М. К механизму антигипоксического действия комплексного соединения никотиновой кислоты 42
- Смольякова Н.И., Бубненкова О.М., Алоина О.С. Морфологический профиль и особенности питания студентов-спортсменов в процессе обучения в вузе 49
- Лямец Л.Л., Евсеев А.В. Методика проверки гипотезы о нормальном распределении малой выборки в фармакологических исследованиях 55

ОБЗОРЫ

- Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Роль эксайтотоксичности в патогенезе повреждений головного мозга при ишемии 67
- Зиматкин С.М., Заерко А.В., Федина Е.М. Нарушения онтогенеза гистаминергической системы мозга при различных экспериментальных воздействиях 73

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Иванова М.А., Пунин А.А., Ваулин С.В. Никотиновая зависимость у курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне алкоголизма 81
- Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Евсеев А.В. Практика проведения микробиологической диагностики инфекционного эндокардита в Российской Федерации 90
- Данилов А.И., Абраменкова Н.Ю., Мильягин В.А., Осипенкова Т.А. Эхокардиографическое исследование пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации 95
- Шарипов Г.Н., Исмоилов М.М., Шаймонов А.Х., Саидов М.С., Исмоилов Э.Х. Варикозная болезнь вен малого таза, поликистоз яичников и другая сопутствующая патология у женщин с трубной беременностью 99

CONTENTS

MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

ORIGINAL ARTICLES

- Razvodovsky Y.E., Troyan E.I., Doroshenko E.M., Smirnov V.Y., Pereverzev V.A., Maksimovich N.Ye. Pool of free amino acids in brain cortex after partial ischemia 5
- Bon L.I., Zimatkin S.M. Changes in cytoplasm chromatophilia of large pyramid neurons of rats neocortex in postnatal ontogeny 10
- Poplavskaja E.A., Poplavskij D.Ju. Comparative analysis of the structure of the rats testes on the 40th days after exposure to bacterial lipopolysaccharides 16
- Pereverzev V.A., Sikorsky A.V., Blazhko A.S., Welcome M.O., Evseev A.V., Razvodovsky Y.E., Nikitina O.S., Melnichuk V.I., Pereverzeva E.V. Level of glycemia and its dynamics in young people with different attitude to alcohol consumption in the course of mental work and oral glucose tolerance test 23
- Burkova N.V., Kirichuk O.P., Kuznetsov S.I., Yudin V.E., Dresvjanina E.N., Romanchuk E.V. Contact of chitosan films with cellular elements of human venous blood *in vitro* 34
- Katunina N.P., Novikov V.E., Gneushev I.M. Mechanism of antihypoxic action of complex compound nicotinic acid 42
- Smol'yakova N.I., Bubnenkova O.M., Aloina O.S. Morphological profile and eating habits of students in the educational process at high school 49
- Lyamec L.L., Evseev A.V. Methods of testing the hypothesis of normal distribution of a small sample in pharmacological study 55

REVIEWS

- Bon L.I., Maksimovich N.E. Role of excitotoxicity in pathogenesis of brain damage during ischemia 67
- Zimatkin S.M., Zaerko A.V., Phedina K.M. Ontogenesis disturbances of brain histaminergic system under various experimental actions 73

CLINICAL MEDICINE

ORIGINAL ARTICLES

- Ivanova M.A., Punin A.A., Vaulin S.V. Nicotine addiction in smoking patients with chronic obstructive pulmonary disease and alcohol dependence syndrome 81
- Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N., Evseev A.V. Practice microbiological diagnosis of infective endocarditis in the Russian Federation 90
- Danilov A.I., Abramenkova N.U., Milyagin V.A., Osipenkova T.A. Echocardiographic examination of patients with infective endocarditis in the Russian Federation 95
- Sharipov G.N., Ismoilov M.M., Shaimonov A.Kh., Saidov M.S., Ismoilov E.Kh. Varicose veins of the small pelvis, polycystic ovarian disease and other comorbidities in women with tubal pregnancy 99

- Анциферова О.Е., Юракова А.В., Локтева Т.И., Северинова О.В., Гуреев В.В. Комплексная оценка коррекции триметазидином морфофункциональных нарушений при адма-подобной преэклампсии
Холова С.Х., Ниязова С.Д., Хушвахтова Э.Х., Болиева Г.У. Состояние молочных желёз у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников
- Головина О.С., Елисеева Е.В., Калинин Д.П., Калинин П.П., Переломова О. В. Динамика выраженности тревожно-депрессивных расстройств у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта
- Васильев П.В., Ерофеев Н.П., Шишкин А.Н. Применение различных методик определения спектральных показателей лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа
- Дехнич Н.Н., Эйдельштейн И.А., Евдокимов А.Н., Киреев Д.Д., Решетова С.В. Возможности диагностики *H. pylori* гистологическим методом и полимеразной цепной реакцией в реальном времени в гастробиоптатах у пациентов с выделенной культурой *H. pylori* бактериологическим методом
- Манякина О.М., Спивак Е.М., Аккуратова И.С. Эффективность антихеликобактерной терапии при хроническом гастрите у подростков в зависимости от генетической структуры *Helicobacter pylori*
- Чукина М.А., Лукина М.В., Андрущишина Т.Б., Царев И.Л., Морозова Т.Е. Ингаляционное применение амикацина у пациентов с нозокомиальной пневмонией в отделении интенсивной терапии
- Лабузов Д.С., Савченков А.Л., Абросимова Т.Н. Перекрут и некроз пряди большого сальника у детей
- Ломаченко Ю.И., Соколов А.Н., Сухаруков А.С. Гигантская лейомиома, вызвавшая тонкокишечную непроходимость у пациента старческого возраста
- Варфоломеев Д.И., Самодай В.Г. Возможности оригинальной системы навигации и позиционирования при эндопротезировании тазобедренного сустава
- Сосин И.В., Шабанов П.Д., Побожий М.А. Фармакокинетические особенности внутривенного и орального способов введения ципрофлоксацина при периоперационной профилактике у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Чистова Ю.И. Количественное определение суммы гидроксикоричных кислот в экстракте сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа сухом
- Ковязина Н.А., Николаева А.М., Функнер Е.В. Биофармацевтические исследования по оптимизации состава пластин лекарственных Секстафag®

ОБЗОРЫ

- Ворожцова Е.С. Разработка модели конфликтологической компетентности фармацевтического специалиста

PHARMACEUTICAL SCIENCE

ORIGINAL ARTICLES

- 171 Chistova Yu.I. Quantitative determination of the sum of hydroxycinnamic acids in the dry extract of dandelion herb and large burdock leaf specie
- 178 Kovyazina N.A., Nikolaeva A.M., Funkner E.V. Biopharmaceutical researches on optimization of medicinal Sekstafag® plates structure

REVIEWS

- 186 Vorozhtsova E.S. Creation of the model of conflict competence of a pharmaceutical specialist

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Суслин С.А., Вавилов А.В., Гиньятулина Р.И. 195
Динамика показателей использования коечного фонда
городской многопрофильной больницы

Данилов А.И., Бизенков А.С. Реформирование системы 203
здравоохранения в современной России

Курмангулов А.А., Брынза Н.С., Решетникова Ю.С., 207
Княжева Н.Н. Навигационная система как критерий
оценки качества пространства медицинской
организации, оказывающей первичную медико-
санитарную помощь

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Киценко О.С., Киценко Р.Н. Индустриальная 215
революция конца XVIII-XIX веков и новые риски для
здоровья

ЮБИЛЕИ

Деев Л.А. История создания плазменного скальпеля 224

Фаращук Н.Ф., Бабков А.В. Периодическая таблица 229
элементов Д.И. Менделеева (К 150-летию периоди-
ческого закона)

HEALTH ORGANIZATION

Suslin S.A., Vavilov A.V., Ginnyatulina R.I. Dynamics of
indicators of using the bone fund of urban multidiscipline
hospital

Danilov A.I., Bizenkov A.S. Health care system reforming
in modern Russia

Kurmangulov A.A., Reshetnikova Y.S., Brynza N.S.,
Knyazheva N.N. Navigation system as a criterion for
assessing the quality of medical organization's space
providing primary health care

HYSTORY OF MEDICINE

Kitsenko O.S., Kitsenko R.N. Industrial revolution at the
end of XVIII-XIX centuries and new health risks

UNNIVESARIES

Deev L.A. History of the plasma scalpel creation

Farashchuk N.F., Babkov A.V. Mendeleev's periodic table
of elements (For sesquicentennial of Periodic Law)

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 616.441.577.112

СОДЕРЖАНИЕ АМИНОКИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ЕГО ЧАСТИЧНОЙ ИШЕМИИ© Разводовский Ю.Е.¹, Троян Э.И.¹, Дорошенко Е.М.¹, Смирнов В.Ю.¹,
Переверзев В.А.², Максимович Н.Е.¹¹ Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80² Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83*Резюме*

Цель. Характеристика изменений содержания свободных аминокислот (АК) и их производных в лобных отделах больших полушарий головного мозга крыс в различные сроки его частичной ишемии.

Методика. У 21 крыс исследованы показатели фонда свободных АК и их производных в лобных отделах больших полушарий в различные сроки частичной ишемии головного мозга (ЧИГМ): 1, 3 ч. и 1 сут. Анализ содержания АК и их дериватов проводился в хлорнокислом экстракте ткани методом обращенно-фазной хроматографии.

Результаты. Сдвиги в фонде свободных АК отмечались через 3 ч. ЧИГМ в виде повышения уровней АК с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ) – валина, лейцина и лизина, и обеднения пула ароматических аминокислот (ААК) – тирозина и триптофана с двукратным повышением АРУЦ/ААК. Кроме того, отмечалось снижение содержания аспарагина, отношения заменимых АК к незаменимым АК и гликогенных АК к кетогенным АК. Эти изменения нивелировались через 1 сут. ЧИГМ.

Заключение. Характер изменений в фонде свободных АК и их производных в лобных отделах больших полушарий головного мозга крыс меняется в зависимости от срока ишемии. ЧИГМ сопровождается изменениями АК фонда в раннем периоде (3 ч.) в виде повышения содержания энергетически значимых АРУЦ (валина, лейцина) и снижения ААК (тирозина, триптофана) с последующей их нормализацией спустя 1 сут. ишемического воздействия.

Ключевые слова: аминокислоты, головной мозг, частичная ишемия

POOL OF FREE AMINO ACIDS IN BRAIN CORTEX AFTER PARTIAL ISCHEMIARazvodovsky Yu.E.¹, Troyan E.I.¹, Doroshenko E.M.¹, Smirnov V.Yu.¹, Pereverzev V.A.²,
Maksimovich N.E.¹¹Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus²Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinsky Prospect., 220116, Minsk, Republic of Belarus

Objective. The aim of this study was to estimate the amino acids (AA) pool in brain hemispheres cortex of rats at different duration of unilateral (left-side filament occlusion of arteria carotis) cerebral ischemia (UCI).

Methods. The changes of AAs pool and their derivatives in the frontal cortex of the cerebral hemispheres at different duration of UCI (1 hour, 3 hours, 1 day) were studied in 21 rats. The analyses of the levels of AAs and their derivatives were carried out in the supernatant of protein-free tissue homogenates by reversed-phase liquid chromatography using chromatograph Agilent 1100.

Results. The results show that the concentration of several AA was altered 3 hours following ischemia. In particular, we detected a reduction in the levels of valine, leucine and lysine. Ischemia during 3 hours also resulted in decreased levels of asparagine and tyrosine. The ratio of essential/nonessential AA and the

ratio of glycogenous/ketogenous AA were also reduced. In contrast, the ratio of the total branched-chain AA (BCAA) levels to aromatic amino acids (AAA) levels was increased. All these changes were normalized 24 hours following ischemia.

Conclusion. The results of present study suggest that the changes in the AA pool in brain hemispheres cortex of rats depend on duration of ischemia. In the early period (3 hours) UCI was accompanied by increase in the level of BCAA (valine and leucine) and reduction in the levels of AAA (tyrosine and tryptophan) with the normalization all these changes 24 hours following ischemia.

Keywords: amino acids, brain hemispheres, partial ischemia

Введение

Инсульт является одной из ведущих причин инвалидности и смертности во многих странах мира [1, 4, 6, 7]. В 85% случаев инсульт возникает вследствие локальной ишемии головного мозга (ГМ) с развитием необратимых повреждений в виде некроза из-за отсутствия адекватного коллатерального кровообращения на уровне концевых артерий виллизиева круга [1]. Механизмы развития ишемического инсульта сложны и до конца не изучены. К настоящему времени в патогенезе ишемического инсульта выделяют так называемые стадии биохимического каскада, включающие энергодефицит, глутаматную и аспартатную эксцитотоксичность, окислительный стресс, воспаление, апоптоз [3, 8].

Несмотря на широкий арсенал средств, используемых в лечении ишемического инсульта, отсутствие полных представлений о звеньях патогенеза, лежащих в основе ишемических повреждений, не позволяет осуществлять эффективную терапию. Предполагается, что одним из возможных направлений детализации механизмов развития повреждения ГМ при его ишемии является изучение изменений аминокислотного фонда мозговой ткани [3].

Как известно, аминокислоты (АК) и их производные (в частности, биогенные амины) играют важную роль в функционировании ГМ, как в норме, так и при патологии, участвуя в биосинтезе мембранных белков и сигнальных молекул, гормонов и регуляторных пептидов. Они выступают в качестве источника энергии через цикл трикарбоновых кислот и участвуют в образовании углеводов путем глюконеогенеза в печени при их избытке [9].

В центральной нервной системе АК отводится, прежде всего, нейромедиаторная функция. Известна роль АК в регуляции активности процессов возбуждения и торможения не только в норме, но и при патологии. Поэтому развитие дисбаланса уровней АК в головном мозге может явиться не только причиной медиаторных нарушений, но и стать причиной возникновения различных нервно-психических расстройств [2, 3, 8].

В предыдущих исследованиях показана прогностическая значимость изменения уровня нейроактивных АК в плазме крови [2] и в спинномозговой жидкости [5] у больных с острым ишемическим инсультом. Однако, несмотря на несомненную научную ценность, результаты ранее проведенных исследований достаточно противоречивы и не дают полной картины изменения АК пула и их активных метаболитов в динамике ишемического инсульта. Наличие таких данных позволит детализировать патогенез повреждения ГМ при его ишемии и в последующем разработать новые патогенетически обоснованные пути коррекции этой патологии.

Целью исследования явилась характеристика изменений содержания свободных АК и их производных в лобных отделах больших полушарий головного мозга крыс в различные сроки его частичной ишемии.

Методика

Эксперименты выполнены на 21 белых беспородных крысах-самках, массой 180-220 г. Содержание животных осуществлялось в условиях контролируемого температурного, светового и шумового режима. При выполнении экспериментов руководствовались принципами гуманного отношения к животным. Оперативные вмешательства осуществляли в условиях адекватной анестезии в соответствии с этическими нормами, рекомендованными комиссией по гуманному обращению с экспериментальными животными (приказ ректора УО ГрГМУ от 27.12.2006 г. №125).

Животные разделены на 4 группы, включая контроль. Крысам опытных групп моделировали частичную ишемию головного мозга (ЧИГМ) путем перевязки общей сонной артерии слева длительностью: опыт 1 – 30 мин. (n=5); опыт 2 – 3 ч. (n=7); опыт 3 – 1 сут. (n=5). Контрольную группу составили ложнопериованные животные (n=4). Оперативные манипуляции проводились

в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (60 мг/кг). После извлечения ГМ осуществляли изъятие фрагмента лобной доли больших полушарий (кора с подлежащим белым веществом) на стороне перевязки с его последующим замораживанием в жидком азоте.

Подготовка пробы для исследования включала гомогенизацию в 10-ти кратном объеме 0,2М хлорной кислоты, центрифугирование в течение 15 мин. при 13000 g при 4°C с последующим отбором супернатанта. Спектр определяемых соединений включал протеиногенные АК, орнитин, цитруллин, а также ряд родственных соединений (таурин, α -аминобутират и этаноламин). Анализ АК и их дериватов проводился методом обращенно-фазной хроматографии с предколоночной дериватизацией *o*-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой в Na-боратном буфере на хроматографе Agilent 1100 [17].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы StatSoft Statistica 10.0. Применялись методы описательной статистики, непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса а также метод многомерной статистики – линейный дискриминантный анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

Моделирование ЧИГМ в течение 30 мин. не вызывало изменений содержания свободных АК и их производных в лобном отделе полушарий ГМ, при этом отмечена тенденция к увеличению содержания ряда АК (лейцина, лизина, гистидина, тирозина) и ГАМК (рис. 1).

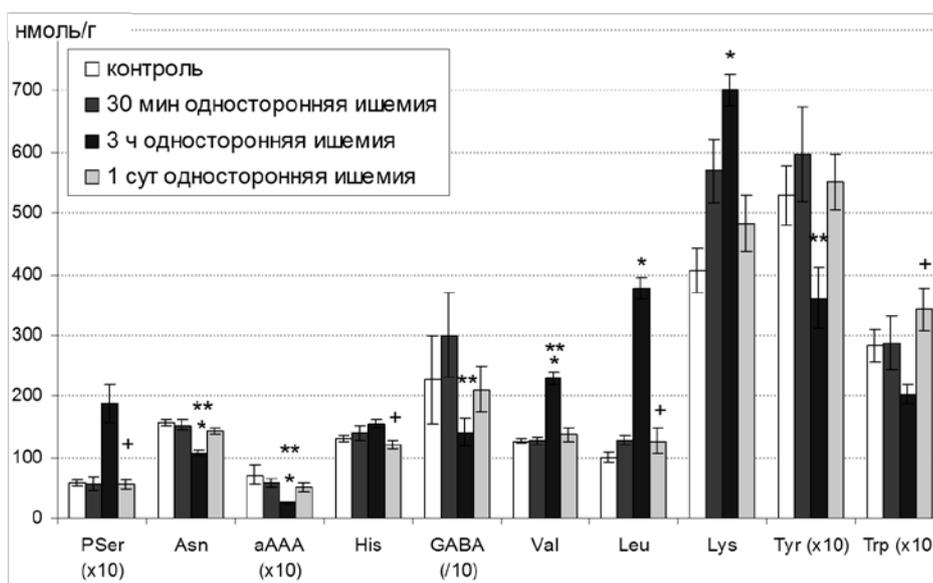


Рис. 1. Содержание аминокислот и их производных в лобной доле полушария головного мозга крыс на стороне ишемии. * – $p < 0,05$ по отношению к контролю; ** – $p < 0,05$ по отношению к ишемии 30 мин.; + – $p < 0,05$ по отношению к ишемии 3 ч.; PSer – фосфосерин, Asn – аспарагин, α -AAA – α -аминоадипиновая кислота, His – гистидин, GABA – γ -аминомасляная кислота (ГАМК), Val – валин, Leu – лейцин, Lys – лизин, Tyr – тирозин, Trp – триптофан

При 3-х часовой ЧИГМ отмечено увеличение концентрации АРУЦ и лизина в лобных отделах ишемизированного полушария головного мозга. Кроме этого, наблюдалось повышение содержания серина и гистидина ($p < 0,05$). В то же время показано, что при острой ишемии мозга имеет место снижение АРУЦ в спинномозговой жидкости [5].

Как известно, ГМ является одним из мест катаболизма АРУЦ с образованием соответствующих α -кетокислот и образующихся при их катаболизме ацил-КоА [9]. Повышение уровней АРУЦ может быть следствием патологии первого этапа – трансаминирования с α -кетоглутаратом под действием аминотрансферазы, что может явиться причиной нарушения функции мозга при ишемическом воздействии, либо изменениями систем транспорта АК в мозг.

Также отмечено снижение уровня аспарагина, являющегося метаболитом возбуждающего медиатора аспартата, а также тирозина и триптофана (ароматических аминокислот), α -аминоадипиновой кислоты и ГАМК, по сравнению с их содержанием в лобных отделах головного

мозга в контроле ($p < 0,05$) и через 30 мин. ЧИГМ ($p < 0,05$). Как известно, ароматические аминокислоты в головном мозге являются предшественниками медиаторов (тирозин – катехоламинов, триптофан – серотонина и мелатонина). Причиной имеющегося дефицита ароматических АК (ААК) при избытке АРУЦ может быть конкуренция последних за транспортные системы гематоэнцефалического барьера.

Отмечалась тенденция к увеличению содержания гетероциклической аминокислоты гистидина ($p > 0,05$) – субстрата для образования гистамина, одного из важных нейромедиаторов, в реакциях декарбок্সилирования.

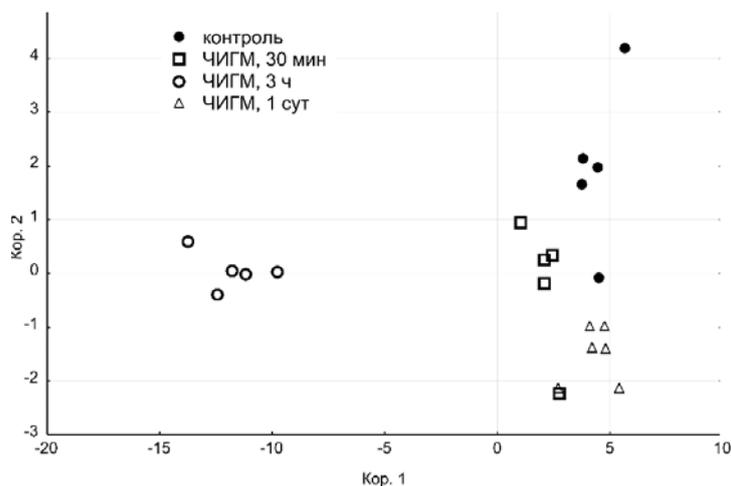


Рис. 2. График значений дискриминантной функции на плоскости двух главных компонент, характеризующий распределение аминокислотного пула лобной доли полушария головного мозга крыс при его частичной ишемии (ЧИГМ)

Через 3 ч. ЧИГМ отмечалось снижение по отношению к контролю соотношения заменимых и незаменимых АК за счет повышения содержания последних, по-видимому, из-за нарушения процессов их дезаминирования и трансаминирования. Также снизилось отношение суммы концентраций гликогенных АК к кетогенным (вследствие повышения содержания кетогенных АК).

Выявленные изменения АК в лобной доле головного мозга через 3 ч. ЧИГМ нивелировались через 1 сут. ишемии головного мозга. При этом отмечалось снижение содержания гистидина, лейцина и фосфосерина, по сравнению с их уровнем при ЧИГМ продолжительностью 3 ч., достигая при этом контрольных значений ($p > 0,05$). О нормализации аминокислотного фонда в лобных отделах коры головного мозга через 1 сут. ЧИГМ свидетельствуют результаты дискриминантного анализа полученных данных (рис. 2), согласно которым расстояние между центрами опытных и контрольной групп на плоскости двух главных компонент было максимальным при ЧИГМ продолжительностью 3 ч. и минимальным – через 1 сут. ЧИГМ.

Изменений концентрации тормозного медиатора (ГАМК) и возбуждающих аминокислот-трансммиттеров (аспартат, глутамат), а также отношения тормозных медиаторов к возбуждающим в изучаемые периоды ЧИГМ не наблюдалось. Эта картина не совпадает с данными литературы, в которых показано снижение уровня возбуждающих и тормозных АК на фоне субтотальной ишемии головного мозга [1]. Однако, в других исследованиях при мозговой ишемии показано повышение выброса возбуждающих аминокислот – глутамата и аспартата с одновременным подавлением их поглощения [8]. Эти различия могут быть обусловлены использованием авторами для изучения эффектов ишемии модели субтотальной ишемии головного мозга, предполагающей перевязку обеих общих сонных артерий, в отличие от используемой нами модели частичной ишемии, предполагающей перевязку одной общей сонной артерии. Таким образом, полученные нами данные указывают на возможные механизмы развития энергетического и медиаторного дисбаланса и связанных с ними последствий функционирования головного мозга при изучаемой патологии. Можно предполагать, что ограничение либо полное исключение поступления с пищей АРУЦ (лейцина, изолейцина и валина) позволит снизить последствия медиаторных нарушений, обусловленных дефицитом медиаторных АК – тирозина и триптофана, в поздние сроки ишемии.

Заключение

Характер изменений в фонде свободных АК и их производных в лобных отделах больших полушарий головного мозга крыс меняется в зависимости от срока ишемии. В раннем периоде (3 ч.) односторонней ишемии головного мозга в лобной доле больших полушарий на стороне ишемии развивается аминокислотный дисбаланс, проявляющийся в виде повышения содержания энергетически значимых АРУЦ (валина, лейцина) и снижения – ААК (тирозина, триптофана) с последующей их нормализацией спустя 1 сут. ишемического воздействия.

Литература (references)

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001. – 327 с. [Gusev E.I., Skvortsova V.I. *Ishemiya golovnogo mozga*. Ischemia of the brain. – М.: Meditsina, 2001. – 327 p. (in Russian)]
2. Кулеш С.Д., Дорошенко Е.М. Особенности метаболизма нейроактивных аминокислот в остром периоде ишемического инсульта // Журнал невропатологии и психиатрии. – 2000. – №5. – С. 64-72. [Kulesh S.D., Doroshenko E.M. *Zhurn. nevropatol. i psihatrii*. Journal of neurology and psychiatry. – 2000. – N5. – P. 64-72. (in Russian)]
3. Кулеш С.Д. Патогенез ишемического инсульта: Биохимические механизмы и роль нейроактивных аминокислот // Медицинские Новости. – 1998. – №1. – С. 21-24. [Kulesh S.D. *Meditsinskie Novosti*. Medical News. – 1998. – N1. – P. 21-24. (in Russian)]
4. Разводовский Ю.Е. Потребление алкоголя и смертности от инсульта в Беларуси // Вопросы наркологии. – 2009. – №6. – С. 82-92. [Razvodovsky Y.E. *Voprosyi narkologii*. The Questions of Narcology. – 2009. – N6. – P. 82-92. (in Russian)]
5. Скворцова В.И., Раевский К.С., Коваленко А.В. Содержание нейротрансмиттерных аминокислот в спинномозговой жидкости больных острым ишемическим инсультом // Журнал неврологии и психиатрии. – 1999. – №2. – С. 34–38. [Skvortsova V.I., Raevskiy K.S., Kovalenko A.V. *Zhurnal neurologii i psihatrii*. Journal of neurology and psychiatry. – 1999. – N2. – P. 34-38. (in Russian)]
6. Razvodovsky Y.E. The differential effects of beverage type on stroke mortality // *Clinical Experimental Cardiology*. – 2015. – N2. – P. 1-6.
7. Razvodovsky Y.E. Alcohol attributable fraction of stroke mortality in Russia // *Journal of the Neurological Science*. – 2013. – V.33, N 1. – P. 231.
8. Zablocka B., Domanska-Janik K. Enhancement of ^3H D-aspartate release during ischemia like conditions in rat hippocampal slices: source of excitatory amino acids // *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. – 1996. – V.56, N1. – P. 63-70.
9. Fernstrom J.D. Branched-chain amino acids and brain function // *The Journal of Nutrition*. – 2005(Suppl.). – P. 1539-1546.

Информация об авторах

Разводовский Юрий Евгеньевич – ассистент кафедры патологической физиологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: razvodovsky@tut.by

Троян Элина Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической физиологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: elina8560@mail.ru

Дорошенко Евгений Михайлович – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: vit-sm@mail.ru

Смирнов Виталий Юрьевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: vit-sm@mail.ru

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

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

УДК 612.823

ИЗМЕНЕНИЯ ХРОМАТОФИЛИИ ЦИТОПЛАЗМЫ БОЛЬШИХ ПИРАМИДНЫХ НЕЙРОНОВ НОВОЙ КОРЫ МОЗГА КРЫСЫ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

© Бонь Е.И., Зиматкин С.М.

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

Цель. Анализ изменений хроматофилии цитоплазмы больших пирамидных нейронов новой коры головного мозга крысы в постнатальной онтогенезе.

Методика. Эксперименты выполнены на 156 беспородных белых крысятах, родившихся от 75 самок крыс. Для последующего гистологического и электронно-микроскопического исследования брали крысят на 2-е, 5-е, 10-е, 20-е, 45-е и 90-е сут. после рождения.

Результаты. На светооптическом были изучены особенности соотношения в популяции нейронов различных по хроматофилии нейронов. На ультрамикроскопическом уровне выявлены характерные для каждого из них особенности.

Заключение. Полученные данные об изменении хроматофилии цитоплазмы больших пирамидных нейронов неокортекса в постнатальном онтогенезе дают основу для дальнейшего изучения возрастных изменений данного отдела центральной нервной системы как в норме и в условиях эксперимента, создавая фундаментальную базу для лечения и профилактики церебральной патологии различного генеза.

Ключевые слова: крысы, нейроны, неокортекс, хроматофилия

CHANGES IN CYTOPLASM CHROMATOPHILIA OF LARGE PYRAMID NEURONS OF RATS NEOCORTEX IN POSTNATAL ONTOGENY

Bon E.I., Zimatkin S.M.

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

Abstract

Objective. Analysis of changes in the chromatophilia of the cytoplasm of large pyramidal neurons in the rat cerebral cortex in postnatal ontogenesis.

Methods. The experiments were performed on 156 outbred white rats, born from 75 female rats. The rats were taken for the subsequent histological and electron microscopic examination on the 2nd, 5th, 10th, 20th, 45th, and 90th days after birth.

Results. At the light-optical level, the peculiarities of the ratio in the population of various chromatophilia neurons were studied. At the ultramicroscopic level, the features of each of them were revealed.

Conclusion. The obtained data on the change in chromatophilia of the cytoplasm of the large pyramidal neurons of the neocortex in postnatal ontogenesis give rise to further study of the age-related changes in this section of the central nervous system both in normal conditions and in the experiment, creating a fundamental basis for the treatment and prevention of cerebral pathology of various genesis.

Keywords: rats, neurons, neocortex, chromatophilia

Введение

Многочисленные экспериментальные исследования, в том числе, и по изучению центральной нервной системы, проводятся на крысах. Углубление понимания процессов созревания и дифференцировки головного мозга данных животных создают фундаментальную базу и для клинических исследований.

Неокортекс, или новая кора, является в филогенетическом плане новейшей структурой коры больших полушарий головного мозга. Именно в неокортексе происходит сложный анализ и синтез поступившей в мозг информации, а также реализация условных рефлексов. Неокортекс является материальной основой когнитивных функций центральной нервной системы. Неокортекс крыс образован такими формациями, как лобная, теменная, височная и затылочная кора [2].

Тигроид представляет собой хроматофильную субстанцию, располагающуюся в цитоплазме нейронов. Под электронным микроскопом заметно, что тигроид не что иное, как цистерны гранулярной эндоплазматической сети (ГрЭС).

Расположение тигроида различно – он может быть равномерно распределен по всей цитоплазме (характерно для нейронов молекулярного слоя неокортекса), либо образовывать обширные сгустки в районах отхождения нейропиля (пирамидные нейроны и большие звездчатые нейроны неокортекса). У более высоко развитых животных, например, млекопитающих, глыбки тигроида в нейронах крупнее, чем у рептилий. При изучении структуры и расположения тигроида в различных формациях центральной нервной системы было выдвинуто предположение, что количество тигроида в цитоплазме нервных клеток связано с функциональной активностью нейрона [9, 11].

Целью исследования явился анализ изменений хроматофилии цитоплазмы больших пирамидных нейронов новой коры головного мозга крысы в постнатальной онтогенезе.

Методика

Эксперименты выполнены на 156 беспородных белых крысятах, родившихся от 75 самок крыс. Крыс содержали в стандартных условиях в соответствии с правилами содержания лабораторных животных [10]. На выполнение данных исследований получено разрешение этического комитета Гродненского государственного медицинского университета (протокол №1, 11.03.2014).

Так как морфофункциональные свойства коры больших полушарий мозга формируются поэтапно, то для изучения брались крысята на разных этапах онтогенеза: на 2-е, 5-е, 10-е, 20-е, 45-е и 90-е сут. По достижении крысятами выше обозначенных сроков, проводилась их декапитация. Фрагменты больших полушарий головного мозга, извлеченные из черепной коробки, фиксировали для дальнейшего гистологического, гистохимического, иммуногистохимического и электронно-микроскопического исследования. От потомства одной крысы-самки брали по 2 крысенка.

Гистологическое исследование. Участки коры головного мозга опускали в фиксатор Карнуа, затем проводили через спирты и просветляли в ксилолы и заливали в парафин. Срезы неокортекса производили на микротоме (Leica RM2125, Германия), а затем окрашивали по методу Ниссля (0,1% толуидином). Используя стереотаксический атлас, определяли местоположение участков неокортекса на срезах [13].

На парафиновых срезах определяли число больших пирамидных нейронов на единицу площади срезов коры мозга. Среди общего количества градуировали клетки по интенсивности окраски цитоплазмы (хроматофилии). Выделяли несколько типов: нормохромные – умеренно окрашенные; гиперхромные – темные; гиперхромные – очень темные, с деформированными перикарионами; гипохромные – светло окрашенные; клетки-тени – почти прозрачные. Подсчитывалось количество каждого типа клеток.

Участки для электронной микроскопии фиксировали 1% осмием на буфере Миллонига (pH=7,4). Для промывания материала брали смесь буфера Миллонига (20 мл) и сахарозы (900 мг). Затем кусочки неокортекса проводили последовательно через спирты, смесь спирта и ацетона, ацетон, смесь смол и ацетона и заливали в смолу. На ультрамикротоме MT-7000 (RMC, США) готовили полутонкие срезы и ультратонкие срезы. Контрастировали препараты ацетатом урана и цитратом свинца [14]. Для изучения ультратонких срезов использовали электронный микроскоп JEM-1011 (JEOL, Япония) с камерой Olympus MegaView III (Olympus Soft Imaging Solutions, Германия). Количественный анализ ультраструктуры нейронов выполняли, используя программу Image Warp (Bit Flow, США).

Полученные данные изучались в лицензионной компьютерной программе Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Использовалась описательная статистика – критерий Манна-Уитни для независимых выборок (Mann-Whitney U-test) с применением поправки Бонферони. Данные представлялись как медиана (Me), нижний квартиль (LQ) и верхний квартиль (UQ) [1].

Результаты исследования

На гистологических препаратах, окрашенных по методу Ниссля, наблюдалось преобладание нормохромных нейронов, как на ранних этапах онтогенеза, так и на более поздних. На 2-е сут. постнатального развития гиперхромные нейроны составили в неокортексе 8% от общего

количества нейронов, на 45-е сут. – 11%, а на 90-е – 9%. Гиперхромные сморщенные нейроны выявляются только на 20-е (2%) и 45-е сут. (3%), а на 90-е они практически не встречаются. Доля гипохромных нейронов минимальна на 5-е сут. (1%), а затем, на 20 и 45-е сут. несколько возрастает (7% и 11% от общего количества нейронов, соответственно). Клетки-тени у 2-х суточных крысят не обнаруживаются, затем их количество постепенно возрастает, достигая максимума на 45-е сут., когда они составляют 8% от общего количества нейронов ($p < 0,05$), а к 90-м суткам вновь снижается (рис. 1) [3].

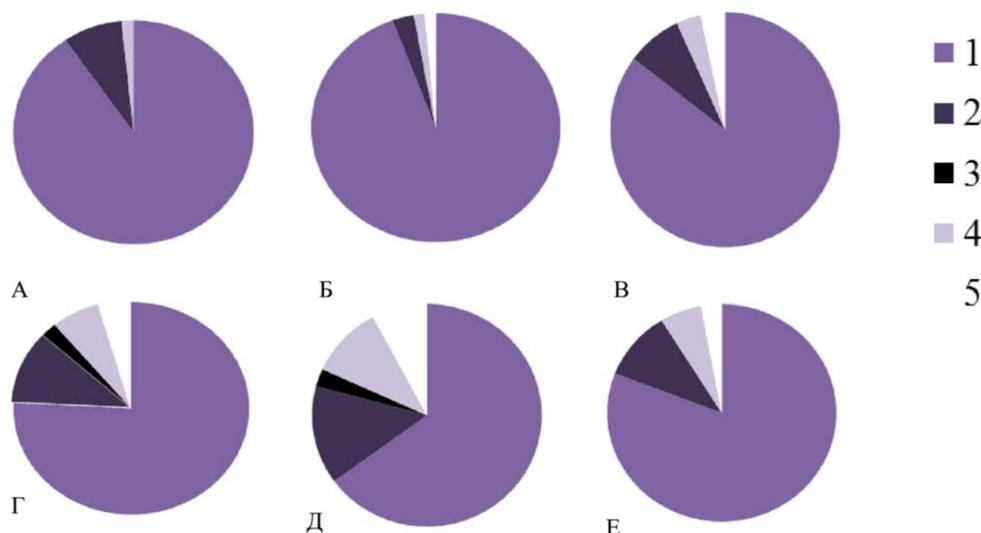


Рис. 1. Соотношение форм нейронов с разной хроматофилией на 2-е (А), 5-е (Б), 10-е (В), 20-е (Г), 45-е (Д) и 90-е (Е) сут. после рождения в лобной коре, %. 1 – нормохромные нейроны; 2 – гиперхромные нейроны; 3 – гиперхромные сморщенные нейроны; 4 – гипохромные нейроны; 5 – клетки-тени

Цитоплазма нормохромных большие пирамидные нейроны неокортекса крыс в содержит цистерны гранулярной эндоплазматической сети (ГрЭС), на которых находится большое число рибосом. Митохондрии на 45-е сут. вытянутые, с содержат много хорошо различимых крист, в то время как на 20-е сут. митохондрии по размерам гораздо больше, но содержат меньше крист. В перинуклеарной области находится комплекс Гольджи. Плоские цистерны его располагаются стопками и имеют характерную конфигурацию. Небольшое количество свободных рибосом распределены по всей цитоплазме (рис. 2-А, Б).

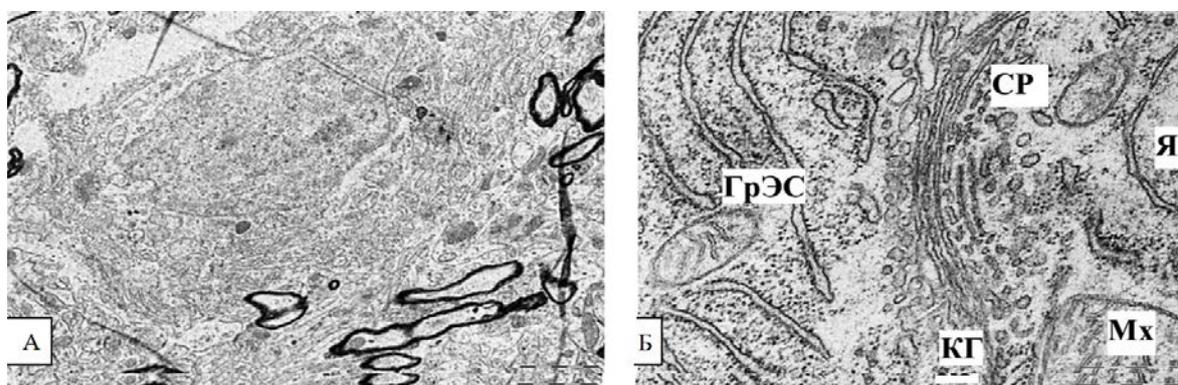


Рис. 2. Нормохромные нейроны внутреннего пирамидного слоя неокортекса крыс. А – общий вид нейрона; Б – фрагменты ядра и цитоплазмы. Ядро нейрона (Я), митохондрии (Мх), гранулярная эндоплазматическая сеть (ГрЭС), свободные рибосомы (СР), комплекс Гольджи (КГ). Масштабный отрезок: А – 2 мкм, Б – 0,5 мкм. Электронограмма. Ув.: А – 8000, Б – 50000

Ядра и цитоплазма гиперхромных сморщенных нейронов темные и образуют многочисленные

складки. Для данного типа нейронов характерны дезорганизация и деструктивные изменения органелл. Наблюдается значительное расширение канальцев ГрЭС и комплекса Гольджи. Свободные рибосомы образуют поля и скопления. Отмечается набухание митохондрий и деградация их крист (рис. 3-А, Б).

Цитоплазма гиперхромных несморщенных нейронов содержит больше канальцев ГрЭС. Повышено и количество свободных рибосом. В то же время, гиперхромные нейроны имеют меньшее, по сравнению с нормохромными, число митохондрий (рис. 4-А, Б).

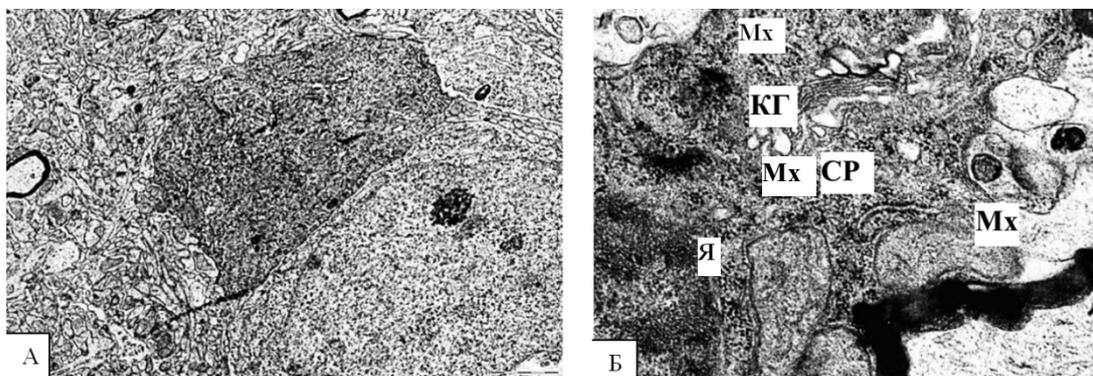


Рис. 3. Гиперхромные сморщенные нейроны внутреннего пирамидного слоя неокортекса крыс. А – общий вид нейрона; Б – фрагменты ядра и цитоплазмы. Митохондрии (Мх), свободные рибосомы (СР), комплекс Гольджи (КГ). Масштабный отрезок: А – 2 мкм, Б – 0,5 мкм. Электронограмма. Ув.: А – 8000, Б – 50000

Перинуклеарное пространство гипохромных нейронов часто расширено, цитоплазма содержит малое количество органелл, особенно и рибосом. Митохондрии меньшего, по сравнению с нормохромными нейронами, размера и содержат малое число крист. Данные характеристики говорят о снижении функциональной активности и торможении протеинового синтеза в гипохромных нейронах. Нарастание этих нарушений, вероятно, ведет к превращению данного типа нейронов в клетки-тени и последующей деструкции (рис. 5- А, Б) [6-8, 11].

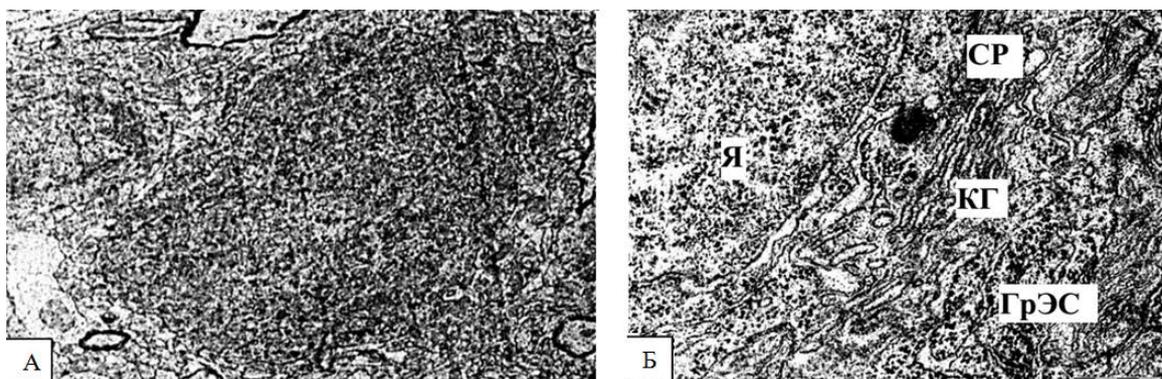


Рис. 4. Гиперхромные нейроны внутреннего пирамидного слоя неокортекса крыс. А – общий вид нейрона; Б – фрагменты ядра и цитоплазмы. Ядро нейрона (Я), гранулярная эндоплазматическая сеть (ГрЭС), свободные рибосомы (СР), комплекс Гольджи (КГ). Масштабный отрезок: А – 2 мкм, Б – 0,5 мкм. Электронограмма. Ув.: А – 8000, Б – 50000

Обсуждение результатов исследования

Впервые мысль о том, что степень интенсивности окраски цитоплазмы нейронов связан с их различной функциональной активностью высказана Нисселем в 1889 году. Схожие предположения высказывались и позднее, но четкой взаимосвязи установлено не было. В 50-е годы 20-го века появилось много работ, претендовавших на решение сложных вопросов функциональной морфологии. Наиболее распространенной стала точка зрения о наличии в ЦНС 3 основных групп нервных клеток: нормохромных, гипохромных и гиперхромных, отражающих различные

функциональные состояния нейронов [9,11].

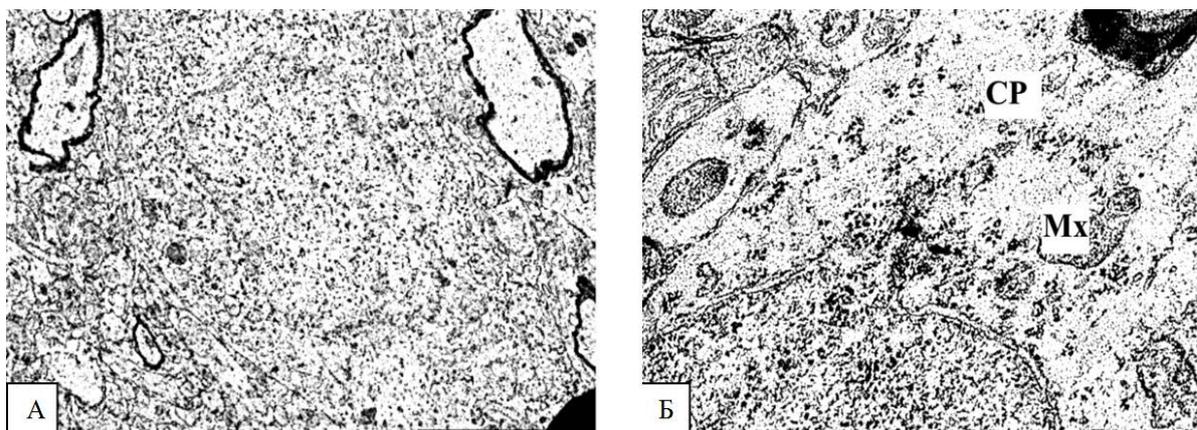


Рис. 5. Гипохромные нейроны внутреннего пирамидного слоя неокортекса крыс. А – общий вид нейрона; Б – фрагменты ядра и цитоплазмы. Свободные рибосомы (СР), митохондрии (Мх). Масштабный отрезок: А – 2 мкм, Б – 0,5 мкм. Электронограмма. Ув.: А – 8000, Б – 50000

Наибольшее количество гиперхромных нейронов наблюдается на 20-е и 45-е сут. постнатального онтогенеза. К этому возрасту становится дефинитивным число шипиков на дендритах, а количество синапсов продолжает расти, но еще не достигает уровня, присущего взрослому животному. Основным процессом в период с 20-х по 45-е сут. является интенсивная миелинизация в коре. В этот период обмен гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), ассоциированный с метаболизмом в дендритах и аксонах нейронов, особенно высок. При этом скорость образования ГАМК превышает интенсивность ее использования [4].

В данный период постнатального развития нервная система крайне уязвима для любых воздействий. Вероятно, что именно эта уязвимость, связанная с миелинизацией и завершением формирования шипикового аппарата, и вызывает появление гиперхромных сморщенных и гипохромных нейронов – тех клеток, у которых проявляется та или иная дисфункция. Можно предположить, что гиперхромные сморщенные – это те нейроны, которые не смогли образовать синаптических контактов, или клетки с дефектами миелинизации отростков. В дальнейшие периоды онтогенеза они могут быть элиминированы нейроглией.

Существуют мнения, что интенсивная окраска цитоплазмы нейронов характеризует преобладание образования белка над его утилизацией. Но есть сведения и о том, что гиперхромный нейрон, посредством суперэкспрессии амплифицированных генов, является клеткой, интенсивно синтезирующей белки. Некоторые исследователи расценивают гиперхромные нейроны как гиперфункциональные и считают, что синтезированный ими белок идет на собственные их потребности [5, 9, 11].

Сморщенные нейроны – это клетки с угнетением функциональной активности. Характерная их форма связана с патологическими необратимыми изменениями водно-солевого обмена [5,12]. Для гипохромных нейронов, по видимому, характерно энергодефицитное состояние, синтетическая активность их невелика [8]

Имеется взаимосвязь между хроматофилией цитоплазмы этих нейронов на светооптическом уровне и электронной плотностью, цитоплазмы на электрономикроскопическом уровне. Последняя обусловлена рибосомами, особенно свободными, а в гиперхромных сморщенных нейронах ещё и скоплениями гомогенного осмиофильного вещества, образующегося вероятно в результате обезвоживания клетки в результате нарушения водно-солевого обмена [5].

Заключение

Полученные в нашей работе результаты свидетельствуют об определённой динамике хроматофилии цитоплазмы больших пирамидных нейронов неокортекса в постнатальный период развития крысы. Эти изменения носят преимущественно не линейный, а волнообразный характер. Данные об изменении хроматофилии цитоплазмы больших пирамидных нейронов неокортекса в

постнатальном онтогенезе дают основу для дальнейшего изучения возрастных изменений данного отдела центральной нервной системы как в норме и в условиях эксперимента, создавая фундаментальную базу для лечения и профилактики церебральной патологии различного генеза.

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'yuternyy 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., Зиматкин С.М. Динамика гистологических изменений в париетальной коре мозга крыс, подвергавшихся антенатальному воздействию алкоголя // Новости медико-биологических наук. – 2015. – №2. – С. 146-151. [Bon E.I., Zimatkin S.M. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk*. News of Biomedical Sciences. – 2015. – N2. – P. 146-151. (in Russian)]
4. Бонь Е.И., Зиматкин С.М. Онтогенез коры головного мозга крысы // Новости медико-биологических наук. – 2014. – №4. – С. 238-244. [Bon E.I., Zimatkin S.M. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk*. News of Biomedical Sciences. – 2014. – N4. – P. 238-244. (in Russian)]
5. 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)]
6. Зиматкин С.М., Бонь Е.И. Постнатальный органеллогенез в пирамидных нейронах коры большого мозга крысы // Морфология. – 2017. – №2. – С. 20-24. [Zimatkin S.M., Bon E.I. *Morfologia*. Morphology. – 2017. – N2. – P. 20-24. (in Russian)]
7. Зиматкин С.М., Бонь Е.И., Островская О.Б. Ультраструктура нейронов фронтальной коры мозга 20-суточных крыс после антенатальной алкоголизации // Весті НАН Беларусі. – 2016. – №3. – С. 43-46. [Zimatkin S.M., Bon Ye.I., Otrovskaya O.B. *Vesci NAN Belarusi*. Conduct of the National Academy of Sciences of Belarus. – 2016. – N3. – P. 43-46. (in Russian)]
8. Зиматкин С.М., Бонь Е.И., Островская О.Б. Ультраструктурные изменения нейронов фронтальной коры мозга у 45-суточных крыс после пренатального воздействия алкоголя // Новости медико-биологических наук. – 2016. – №3. – С. 33-37. [Zimatkin S.M., Bon Ye.I., Otrovskaya O.B. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk*. News of Biomedical Sciences. – 2016. – N3. – P. 33-37. (in Russian)]
9. Калимуллина Л.Б. К вопросу о темных и светлых клетках // Морфология. – 2002. – №4. – С. 75-80. [Kalimullina L.B. *Morfologia*. Morphology. – 2002. – N4. – P. 75-80. (in Russian)]
10. 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 zhitotnym 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)]
11. Попова Э.Н. Ультраструктура мозга, алкоголь и потомство: монография. – М.: Изд. Научный мир, 2010. – 155 с [Popova E.N. *Ul'trastruktura mozga, alkohol' i potomstvo*. Ultrastructure of the brain, alcohol and offspring. – Moscow: The scientific world, 2010. – 155 p. (in Russian)]
12. 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.
13. Parnavelas J.G., Lieberman A.R. An ultrastructural study of the maturation of neuronal somata in the visual cortex of the rat // *Embriology*. – 1979. – N157. – P. 311-328.
14. Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain in stereotaxic coordinates*. Academic Press, Australia, 1998. – 242 p.
15. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy // *Cell Biology*. – 1963. V.17. – P. 208-212.

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: e_bon@list.ru

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

УДК 611.631.018:[577.114/.115:579.84]-092.9

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ СЕМЕННИКОВ КРЫС НА 40-е СУТКИ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОВ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ

© Поплавская Е.А., Поплавский Д.Ю.

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

Резюме

Цель. Изучение и сравнительный анализ структурных изменений в семенниках крыс на 40-е сут. после воздействия бактериальных липополисахаридов *Escherichia coli* и *Serratia marcescens*.

Методика. Самцам крыс вводили ЛПС *E. coli* и *S. marcescens* в дозе 50 мкг/кг массы внутрибрюшинно, однократно. Готовили парафиновые срезы, окрашивали гематоксилином и эозином. Изучение гистологических препаратов, их микрофотографирование, морфометрию проводили при разных увеличениях микроскопа Axioskop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры Leica DFC 320 (Leica Microsystems GmbH, Германия) и программы компьютерного анализа изображения ImageWarp (Bit Flow, США). Оценку достоверности изменения численных значений проводили с помощью непараметрической статистики с применением компьютерной программы Statistica 6.0 для Windows.

Результаты. В результате исследования установлено, что на 40-е сут. после воздействия ЛПС в семенниках самцов крыс происходит развитие разнообразных структурных изменений: независимо от вида ЛПС увеличивается количество деструктивных семенных канальцев на срезе – в 3 раза ($p < 0,05$); снижается количество клеточных ассоциаций в канальцах (при введении ЛПС *E. coli* – на 5,57% ($p < 0,05$), при введении ЛПС *S. marcescens* – на 5,27% ($p < 0,05$); уменьшается количество интерстициальных эндокриноцитов (при введении ЛПС *E. coli* – на 36,43% ($p < 0,05$), при введении ЛПС *S. marcescens* – на 19,51% ($p < 0,05$)) и снижается площадь их ядер (при введении ЛПС *E. coli* – на 15,22% ($p < 0,05$), при введении ЛПС *S. marcescens* – на 18,39% ($p < 0,05$)); в извитых семенных канальцах – уменьшается количество sustentоцитов (при введении ЛПС *E. coli* – на 34,70% ($p < 0,05$), при введении ЛПС *S. marcescens* – на 40,10% ($p < 0,05$)) и снижается площадь их ядер; а также уменьшается количество клеток сперматогенного эпителия – сперматогоний и сперматоцитов (при введении ЛПС *E. coli* – на 21,91% ($p < 0,05$), при введении ЛПС *S. marcescens* – на 19,64% ($p < 0,05$)).

Заключение. Сделан вывод, что однократное внутрибрюшинное введение ЛПС грамотрицательных бактерий *E. coli* и *S. marcescens* в дозе 50 мкг/кг массы самцам крыс, независимо от вида ЛПС, вызывает развитие структурных изменений в семенниках животных опытных групп: увеличивается количество деструктивных семенных канальцев на срезе; снижается количество клеточных ассоциаций в канальцах; уменьшается количество интерстициальных эндокриноцитов и снижается площадь их ядер; в извитых семенных канальцах – уменьшается количество sustentоцитов и снижается площадь их ядер, а также происходит уменьшение количества клеток сперматогенного эпителия – сперматогоний и сперматоцитов. Все перечисленные изменения могут свидетельствовать о нарушении функций клеток, и, в конечном итоге, приводить к нарушению образования мужских половых клеток.

Ключевые слова: липополисахариды, семенник, сперматогенез, крысы

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF THE RATS TESTES ON THE 40th DAYS AFTER EXPOSURE TO LIPOPOLYSACCHARIDES OF GRAMNEGATIVE BACTERIA

Poplavskaya E.A., Poplavsky D.Yu.

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

Abstract

Objective. To study and perform a comparative analysis of structural changes in the testes of rats on the 40th day after administration of bacterial lipopolysaccharides *Escherichia coli* and *Serratia marcescens*.

Methods. Male rats were once injected with LPS *Escherichia coli* and *Serratia marcescens* at a dose of 50 mg / kg intraperitoneally. Paraffin sections were prepared, stained with hematoxylin and eosin. Studies of histological specimens, their microphotography, and morphometry were performed at different

magnifications of the Axioskop 2 plus microscope (Zeiss, Germany), Leica DFC 320 digital video camera (Leica Microsystems, Germany) and computer analysis programs ImageWarp (Bit Flow, USA). The assessment of the reliability of changes in the numerical values was performed using non-parametric statistics with the Statistica 6.0 computer program for Windows.

Results. As a result of the study, it was established that on the 40th day after LPS exposure, various structural changes develop in the testes of male rats: regardless of the type of LPS, the number of destructive seminiferous tubules on the cut increases by 3 times ($p < 0.05$); the number of cellular associations in the tubules decreases (on administration of LPS *E. coli* – by 5.57% ($p < 0.05$), on the administration of LPS *S. marcescens* – by 5.27% ($p < 0.05$); the number of interstitial endocrinocytes (on the administration of LPS *E. coli* – by 36.43% ($p < 0.05$), on the introduction of LPS *S. marcescens* decreases by 19.51% ($p < 0.05$) and the area their nuclei (on the introduction of LPS *E. coli* – by 15.22% ($p < 0.05$), on the introduction of LPS *S. marcescens* decreases by 18.39% ($p < 0.05$); in convoluted tubules the number of sustentocytes decreases (on the introduction of LPS *E. coli* – by 34.70% ($p < 0.05$), on the introduction of LPS *S. marcescens* – by 40.10% ($p < 0.05$) and the area of their nuclei decreases; as well as the number of spermatogenic epithelium cells – spermatogonia and spermatocytes (on the administration of LPS *E. coli*, by 21.91% ($p < 0.05$), and on the introduction of LPS *S. marcescens*, by 19.64% ($p < 0.05$).

Conclusion. It was concluded that a single intraperitoneal injection of LPS of gram-negative bacteria *E. coli* and *S. marcescens* at a dose of 50 μg / kg of weight to male rats, regardless of the type of LPS, causes the development of structural changes in the testes of animals from the experimental groups: an increase in the number of destructive seminiferous tubules on the cut; a decrease in the number of cellular associations in a tubule; a decrease in the number of interstitial endocrinocytes and in the area of their nuclei; in convoluted tubules the number of sustentocytes and the area of their nuclei, and the number of cells of the spermatogenic epithelium – spermatogonia and spermatocytes decrease. All of these changes may indicate dysfunction of cells, and, ultimately, lead to disruption of the formation of male germ cells.

Keywords: lipopolysaccharide, testis, spermatogenesis, rats

Введение

В последние годы возросла динамика мужского бесплодия – состояния, которое является следствием ряда заболеваний и патологических воздействий на репродуктивную систему мужчины. Причины этого состояния и структура до сих пор излагаются нечётко и недостаточно противоречиво, несмотря на внушительный перечень факторов, нарушающих сперматогенез. Актуальность изучения специфичности действия различных неблагоприятных факторов на сперматогенез продиктована тем обстоятельством, что до настоящего времени нет четких разграничений между степенью угнетения сперматогенеза под влиянием того или иного фактора. Более того, нет единой модели угнетения мужской репродуктивной функции, объясняющей включение различных составляющих репродуктивного аппарата в зависимости от направленности и силы действия неблагоприятного фактора. [3].

В последнее время отмечается значимое снижение количественных и, главное, качественных показателей спермы [10]. Несмотря на то, что многие научные изыскания последних лет позволили нам погрузиться в проблему настолько глубоко, что мы стали говорить о качестве ДНК сперматозоидов, различных эпигенетических механизмах регуляции сперматогенеза, а также о возможных факторах, которые могут вмешиваться в данный процесс, мы, вероятно, все еще далеки от понимания истинных причин мужского бесплодия в каждом конкретном случае. [1, 8]

Сперматогенез – динамический процесс развития мужских половых клеток, находящийся под строгим генетическим и гормональным контролем, подчиняющийся пространственно-временным закономерностям, который включает в себя такие процессы как самообновление и коммитация сперматогониальных стволовых клеток, пролиферация и апоптоз, дифференцировки и мейоз, репарации и регенерации. Подобная сложность делает его «легкой мишенью» для всякого рода негативных воздействий, в том числе и липополисахаридов грамотрицательных микроорганизмов [6].

Бактериальные липополисахариды (ЛПС) – постоянный структурным компонентом клеточных мембран грамотрицательных бактерий. Интерес к липополисахаридам обусловлен не только их уникальной структурой и весьма широким разнообразием вызываемых эффектов, но и тем, что организм человека постоянно контактирует с достаточно большим количеством этого токсина, что обеспечивает поддержание гомеостаза, адаптацию организма к стрессовым воздействиям, способствуют предотвращению проникновения потенциально патогенной флоры в кровоток, стимулируют иммунитет и неспецифическую резистентность организма, при этом, обладая

выраженным токсическим эффектом [2, 4]. Однако влияние бактериальных липополисахаридов в разные сроки после воздействия на структуру семенников практически не изучено.

Учитывая вышеизложенное, целью исследования явилось изучение и сравнительный анализ структурных изменений в семенниках крыс на 40-е сут. после воздействия бактериальных липополисахаридов (ЛПС) *Escherichia coli* (*E. coli*) и *Serratia marcescens* (*S. marcescens*).

Методика

Объектом исследования являлись половозрелые самцы беспородных белых крыс. Агентом воздействия – липополисахариды грамотрицательных бактерий *E. coli* и *S. marcescens*, производства фирмы «Sigma», США.

В эксперименте было использовано 18 самцов беспородных белых крыс. Масса самцов составляла 230 ± 30 г. Все животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище, на одинаковом пищевом рационе в соответствии с нормами содержания лабораторных животных, 12/12-часовом ритме освещения и темноты с соблюдением требований, изложенных в Хельсинской декларации о гуманном обращении с животными. Все этапы исследования проводились с разрешения комиссии по биомедицинской этике учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Из самцов были сформированы две опытные и одна контрольная группы. Самцам первой опытной группы вводили ЛПС *E. coli*, самцам второй опытной группы – ЛПС *S. marcescens* в дозе 50 мкг/кг массы внутрибрюшинно однократно. В качестве контроля использовались интактные животные. Самцов экспериментальных групп на 40-е сут. после воздействия ЛПС усыпляли парами эфира с последующей декапитацией. Животных вскрывали и выделяли семенники. Одну часть семенников фиксировали в жидкости Карнуа, готовили парафиновые срезы, толщиной 5 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином. На окрашенных гистологических препаратах подсчитывали относительное число деструктивных канальцев по отношению ко всем канальцам на срезе семенника и количество клеточных ассоциаций в стенке извитого семенного канальца семенника (на 50 срезах канальцев), в межканальцевой строме определяли количество интерстициальных эндокриноцитов в поле зрения и определяли площадь их ядер (10 полей зрения), количество sustentocитов на срезе канальца и определяли площадь их ядер, подсчитывали количество сперматогоний и сперматоцитов на срезе канальца (на 20-ти срезах канальцев). Иллюстративный материал получали с помощью цифровой фотокамеры Leica DFC 320 в комплексе с микроскопом Axioscop 2 plus (Carl Zeiss, Германия).

Для предотвращения систематической ошибки измерений образцы семенников от сравниваемых контрольных и опытных животных обрабатывали параллельно в одинаковых условиях. Погрешность измерений составила менее 5%. В результате морфометрических исследований получены количественные непрерывные данные. Их обрабатывали с помощью лицензионной компьютерной программы Statistica 6.0 для Windows (StatSoft, Inc., США, серийный номер 31415926535897) с применением описательной статистики. Для каждого показателя определяли значение медианы (Me) и интерквартильного диапазона (IQR). Сравнение групп по одному признаку проводили с помощью критерия Манна-Уитни для независимых выборок (Mann-Whitney U-test). Различия между группами считали статистически значимыми, если вероятность ошибочной оценки не превышала 5% ($p < 0,05$).

Результаты исследования

В большинстве извитых канальцев наблюдается нормальная иерархия расположения клеток сперматогенного эпителия – сперматогонии, первичные и вторичные сперматоциты, сперматиды и сперматозоиды, занимающие центр канальца. Наряду с нормальной картиной – наблюдается картина деструктивных изменений: центры некоторых канальцев заполнены смесью из сперматогоний, первичных и вторичных сперматоцитов, а ближе к базальной области строение канальца остается нормальным. Вышеуказанные нарушения присутствовали как у опытных, так и у контрольных животных, но их относительное количество у контрольных животных было значительно меньшим, чем у опытных.

Экспериментально установлено, что у самцов, получавших ЛПС *E. coli* и *S. marcescens* относительное количество канальцев с деструктивными изменениями было статистически достоверно увеличено в 3 раза по сравнению с контрольными показателями (рис. 1, табл. 1). При анализе количества клеточных ассоциаций в извитых семенных канальцах семенников животных выявлено, что на 40-е сутки после воздействия, независимо от вида ЛПС, их количество снижено по сравнению с контрольными показателями: после воздействия ЛПС *E. coli* – на 5,57% ($p < 0,05$),

после воздействия ЛПС *S. marcescens* – на 5,27% ($p < 0,05$).

В семенниках опытных животных при введении ЛПС наблюдалась отечность межканальцевой стромы и уменьшение количества интерстициальных клеток по сравнению с аналогичным показателем в контроле. Их количество на 40-е сут. после воздействия ЛПС *E. coli* статистически достоверно снижено по сравнению с таковым в контроле на 36,43% ($p < 0,05$), после воздействия ЛПС *S. marcescens* – на 19,51% ($p < 0,05$) (табл. 1). Ядра клеток, независимо от вида ЛПС, как показали данные морфометрии, уменьшены в размере: при введении ЛПС *E. coli* – на 15,22% ($p < 0,05$), при введении ЛПС *S. marcescens* – на 18,39% ($p < 0,05$).

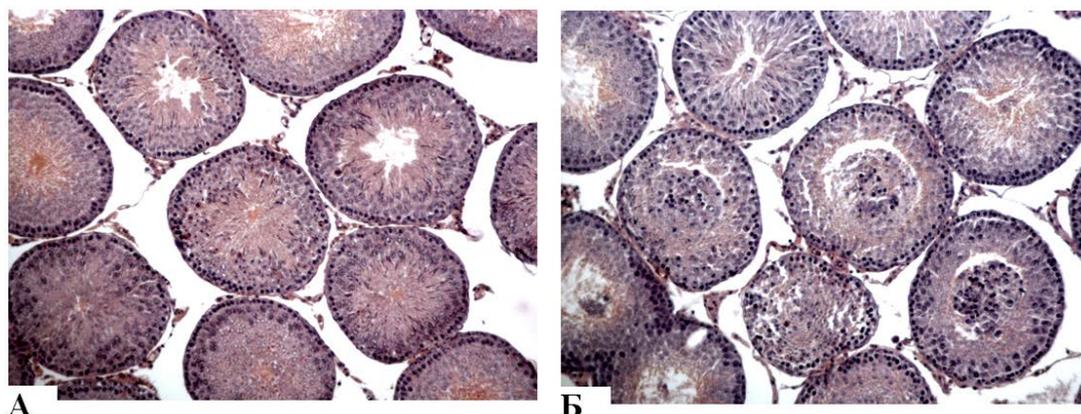


Рис. 1. Строение извитого семенного канальца у контрольных животных (А) и у крыс на 40-е сут. после однократного внутривнутрибрюшинного введения липополисахаридов (Б). Увеличение количества деструктивных семенных канальцев в семенниках у крыс в опытных группах. Цифровая микрофотография. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

Таблица 1. Структура семенников у самцов крыс в контрольной группе и на 40-е сут. после воздействия липополисахаридов (Me (Q₁; Q₂))

Исследуемые показатели	Контроль	Опыт ЛПС <i>E. coli</i>	Опыт ЛПС <i>S. marcescens</i>
Количество деструктивных семенных канальцев	8,20 (3,99; 10,55)	24,29* (18,29; 27,22)	17,52 (11,11; 18,80)
Количество клеточных ассоциаций	3,41 (3,22; 3,52)	3,22 (3,18; 3,25)	3,23 (3,22; 3,36)
Количество интерстициальных эндокриноцитов	8,20 (7,88; 8,66)	6,01* (5,88; 7,27)	6,01* (5,88; 7,27)
Площадь ядер интерстициальных эндокриноцитов, мкм ²	23,97 (23,91; 24,17)	20,32* (18,84; 22,56)	19,56* (16,73; 23,43)
Количество sustentоцитов	21,87 (21,87; 22,98)	14,28 * (13,57; 4,68)	15,36 * (14,63; 15,90)
Площадь ядер sustentоцитов, мкм ²	46,89 (43,49; 50,51)	40,25 (34,24; 44,04)	37,14 (36,33; 44,07)
Количество сперматогоний	52,60 (52,30; 53,80)	47,25 (42,00; 48,40)	48,45 (43,30; 52,60)
Количество сперматоцитов	41,34 (39,98; 41,87)	32,28* (23,57; 32,30)	33,22* (33,20; 33,86)

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

В опытных группах на светооптическом уровне в sustentоцитах наблюдаются выраженные морфологические изменения, заключающиеся в вакуолизации цитоплазмы клеток, в отдельных участках канальца наблюдается гибель клеток (рисунок 2). Экспериментально установлено, что при введении ЛПС наблюдается статистически достоверное снижение количества sustentоцитов в извитых семенных канальцах семенников: при введении ЛПС *E. coli* – на 34,70% ($p < 0,05$), при введении ЛПС *S. marcescens* – на 40,10% ($p < 0,05$) (табл. 1). Данные морфометрии показали и уменьшение площади их ядер, при этом показатели статистически не достоверны (табл. 1, рис. 2).

В результате проведенных исследований установлено, что на 40-е сут. после воздействия, независимо от вида ЛПС, происходит снижение среднего количества нормальных сперматогоний по сравнению с контрольными показателями, показатели при этом статистически не достоверны (табл. 1, рис. 3). Данные морфометрического анализа показали и значительное снижение количества сперматоцитов в канальцах семенников у животных опытных групп, по сравнению с

таковым в контроле: при введении ЛПС *E. coli* – на 21,91% ($p < 0,05$), при введении ЛПС *S. marcescens* – на 19,64% ($p < 0,05$) (табл. 1, рис. 3).

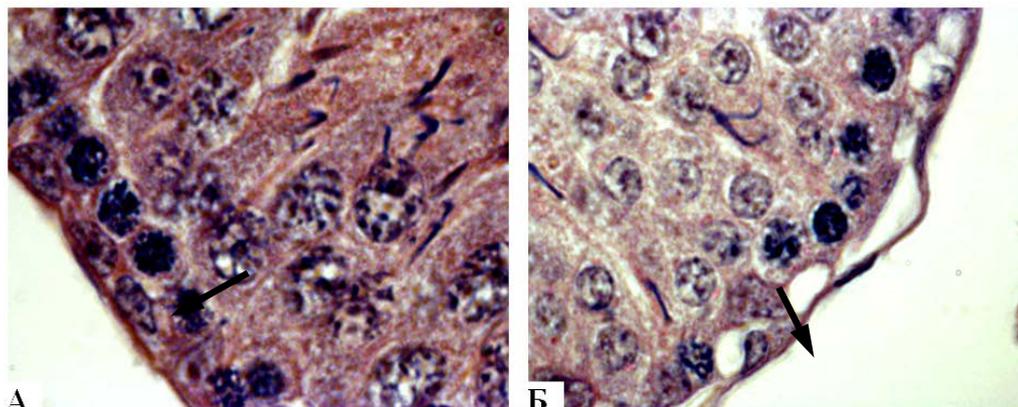


Рис. 2. Суспендоциты в семенных канальцах семенников у крыс контрольной группы (А), и у крыс на 40-е сут. после однократного внутрибрюшинного введения липополисахаридов (Б). Вакуолизация цитоплазмы и снижение количества суспендоцитов в семенниках у крыс в опытных группах. Цифровая микрофотография. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 1000.

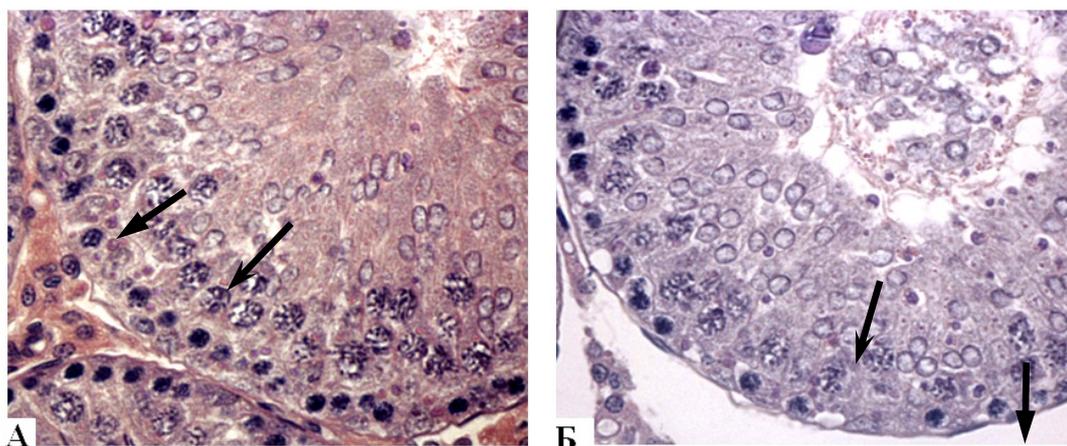


Рис. 3. Количество сперматогоний и сперматоцитов в канальце у контрольных крыс (А) и у крыс на 40-е сут. после однократного внутрибрюшинного введения ЛПС (Б). Уменьшение количества сперматоцитов в семенниках у крыс в опытных группах. Цифровая микрофотография. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

Обсуждение результатов исследования

Результаты морфометрического анализа семенников позволили оценить изменения, происходящие в семенниках крыс в ответ на воздействие бактериальных липополисахаридов. В процессе исследования установлено, что однократное внутрибрюшинное введение ЛПС грамотрицательных бактерий *E. coli* и *S. marcescens* в дозе 50 мкг/кг массы самцам крыс на 40-е сут. после воздействия, независимо от вида ЛПС, вызывает развитие структурных изменений в семенниках животных опытных групп. В семенниках самцов крыс наблюдается увеличение относительного количества деструктивных семенных канальцев на срезе семенника в 3 раза, уменьшается количество клеточных ассоциаций в канальцах: после воздействия ЛПС *E. coli* – на 5,57% ($p < 0,05$), после воздействия ЛПС *S. marcescens* – на 5,27% ($p < 0,05$). В межканальцевой строме происходит уменьшение количества интерстициальных эндокриноцитов по сравнению с аналогичным показателем в контроле: после воздействия ЛПС *E. coli* – на 36,43% ($p < 0,05$), после воздействия ЛПС *S. marcescens* – на 19,51% ($p < 0,05$) и снижение площади их ядер: при введении

ЛПС *E. coli* – на 15,22% ($p < 0,05$), при введении ЛПС *S. marcescens* – на 18,39% ($p < 0,05$). В извитых семенных канальцах семенников опытных животных уменьшается количество sustentоцитов: при введении ЛПС *E. coli* – на 34,70% ($p < 0,05$), при введении ЛПС *S. marcescens* – на 40,10% ($p < 0,05$) и происходит снижение площади их ядер (показатели статистически не достоверны). Так же наблюдается снижение количества клеток сперматогенного эпителия – сперматогоний (показатели статистически не достоверны) и сперматоцитов (при введении ЛПС *E. coli* – на 21,91% ($p < 0,05$), при введении ЛПС *S. marcescens* – на 19,64% ($p < 0,05$)).

Поскольку установлено, что важную роль в обеспечении процессов сперматогенеза играют интерстициальные эндокриноциты, синтезирующие тестостерон, и sustentоциты, обеспечивающие развитие клеток сперматогенного эпителия извитых семенных канальцев семенника [9], логично предположить, что все вышеуказанные изменения в семенниках крыс опытных животных, которые сопровождаются и нарушениями метаболизма в клетках сперматогенного эпителия [5, 7], могут свидетельствовать о замедлении пролиферации и дифференцировки клеток, приводящие к нарушению их функций, и в конечном итоге – к нарушению процесса образования мужских половых клеток – сперматогенеза.

Выводы

1. Введение бактериальных ЛПС *E. coli* и *S. marcescens* в дозе 50 мкг/кг массы внутрибрюшинно, однократно самцам крыс на 40-е сут. после воздействия вызывает ряд структурных изменений в семенниках крыс: увеличение количества деструктивных семенных канальцев на срезе, снижение количества клеточных ассоциаций в канальцах семенника, уменьшение количества интерстициальных эндокриноцитов в межканальцевой строме и клеток эпителио-сперматогенного слоя (сперматогоний и сперматоцитов) извитых семенных канальцев семенника, а также снижение площади их ядер.
2. Структурные изменения в семенниках крыс, вызванные введением бактериальных ЛПС, независимо от их вида, приводят к замедлению процессов пролиферации и дифференцировки клеток сперматогенного эпителия, нарушению их функций, и, в конечном итоге, к нарушению процессов образования мужских половых клеток.

Литература (references)

1. Безруков Е.А., Проскура А.В. Влияние факторов окружающей среды и образа жизни на репродуктивный потенциал мужчины // Проблемы репродукции. – 2016. – №5. – С. 133-140 [Bezrukov E.A., Proskura A.V. *Problemy reprodukcii* Reproduction problems. – 2016. – N5. – P. 133-140 (in Russian)]
2. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В., Веткова Л.Г. Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных липополисахаридов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2004. – №3. – С. 98-105. [Bondarenko V.M., Rjabichenko E.V., Vetkova L.G. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii* Journal microbiology, epidemiology and immunobiology. – 2004. – N3. – P. 98-105. (in Russian)]
3. Логинов П.В. Репродуктивная функция мужчин, подверженных воздействию неблагоприятных факторов // Фундаментальные исследования. – 2015. – №2-27. – С. 6043-6049 [Loginov P.V. *Fundamental'nye issledovaniya*. Basic research. – 2015. – N2-27. – P. 6043-6049. (in Russian)]
4. Никитин А.И. Факторы среды и репродуктивная система человека. // Морфология. – 1998. – №6. – С. 7-16. [Nikitin A.I. *Morfologija*. Morphology. – 1998. – N6. – P. 7-16. (in Russian)]
5. Поплавская Е.А., Лис Р.Е. Влияние бактериальных липополисахаридов грамотрицательных бактерий, *E.coli* и *S. marcescens*, введенных самцам крыс, на активность ферментов в цитоплазме сперматоцитов 1-го порядка на 1,3,6 сутки после введения // Известия Национальной Академии Наук Беларуси. Серия биологических наук. – 2014. – №4. – С. 81-85. [Poplavskaja E.A., Lis R.E. *Izvestija Nacional'noj Akademii Nauk Belarusi. Serija biologicheskikh nauk*. News of the National Academy of Sciences of Belarus. Series of Biological Sciences. – 2014. – N4. – P. 81-85. (in Russian)]
6. Поплавская Е.А., Поплавский Д.Ю., Хильманович Е.Н. Структурные особенности семенников крыс при введении бактериального липополисахарида *Serratia marcescens* в ранние сроки после воздействия // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – №4, Т.17. – С. 5-11. [Poplavskaya E.A., Poplavskij D.YU., Hil'manovich E.N. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2018. – N4, T.17. – P. 5-11. (in Russian)]

7. Разниченко А.Г. Влияние химио- и радиотерапии на сперматогенез у онкологических больных // Проблемы репродукции. – 2007. – №4. – С. 70-75. [Raznichenko A.G. *Problemy reprodukcii*. Problems of reproduction. – 2007. – N4. – P. 70-75. (iNRussian)]
8. Benchaib M, Braun V, Lornage J, et al. Sperm DNA fragmentation decreases the pregnancy rate in an assisted reproductive technique. // *Human Reproduction*. – 2003. – V.18, N5. – P. 1023-1028.
9. Johnson L., Thompson D.L.Jr, Varner D.D. Role of Sertoli cell number and function on regulation of spermatogenesis // *Animal Reproduction Science*. – 2008. – V.105, N1/2. – P. 23-51.
10. Rolland M., Le Moal J., Wagner V. et al. Decline in semen concentration and morphology in a sample of men close to general population between 1989 and 2005 in France. *Human Reproduction*. – 2013. – V.28, N2. – P.462-470.

Информация об авторах

Поплавская Елена Александровна – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Гродненского государственного медицинского университета. Гродно, Республика Беларусь. E-mail: Len.poplavska@mail.ru

Поплавский Денис Юрьевич – студент лечебного факультета Гродненского государственного медицинского университета. Гродно, Республика Беларусь. E-mail: denispoplavski@gmail.com

УДК 612.352.12:612.393.1:616-053.81

УРОВЕНЬ ГЛИКЕМИИ И ЕГО ДИНАМИКА У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ С РАЗНЫМ ОТНОШЕНИЕМ К УПОТРЕБЛЕНИЮ АЛКОГОЛЯ ВО ВРЕМЯ УМСТВЕННОЙ РАБОТЫ И ПРОВЕДЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ТЕСТА НА ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ

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

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

² Нил Университет Нигерии, Нигерия, ФТС, Абужа, 240102, объездная дорога аэропорта Джаби, область исследований и учреждений, Кадастровая зона С-ОО, участок 681

³ Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

⁴ Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80

Резюме

Цель. Изучить изменения содержания глюкозы в цельной капиллярной крови у людей с разным отношением к этанолу в процессе умственной работы натошак и в динамике перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) как важных показателей риска возникновения патологических (гипо- и гипер-) гликемических состояний и развития сахарного диабета типа 2 (СД-2).

Методика. Исследование выполнено на молодых добровольцах 27 юношах (20-29 лет) и 74 девушках (19-29 лет), эпизодически употребляющих (93 испытуемых) и не употребляющих (8 юношей-трезвенников) алкогольные напитки после получения от них письменного согласия дважды (за 7 дней и перед началом эксперимента). У каждого испытуемого с помощью психометрических тестов определялось его отношение к алкоголю. Во время исследования у каждой девушки 4 раза и у каждого юноши 7 раз определялся уровень гликемии. Первый раз измеряли содержание глюкозы в цельной капиллярной крови исходно в состоянии функционального покоя. Следующие три раза измеряли уровень гликемии во время умственной деятельности через 2, 4 и 6 ч. от начала работы. Последние три раза только у юношей – во время проведения ПТТГ (через 30, 60 и 120 мин. от приёма глюкозы в количестве 75 г, разведённой в 200 мл воды). Рассчитывали коэффициенты линейной и ранговой корреляции между показателями употребления алкоголя (разовой и месячной дозами, частотой употребления алкогольных напитков и длительностью трезвого состояния) и содержанием глюкозы в цельной капиллярной крови в различных условиях (в том числе и показателем динамики уровня гликемии).

Результаты. Показано, что распространенность употребления алкоголя среди молодых женщин составила 100%, а среди молодых мужчин – 70,4%, в том числе с вредными последствиями не менее чем у 10,8% девушек и 29,6% у юношей. У трезвенников в состоянии функционального покоя натошак содержание глюкозы в цельной капиллярной крови является оптимальным. Оно составляет в среднем 4,24 мМ/л. Во время умственной работы у них имеет место постоянное увеличение уровня гликемии (на 0,67; 1,16 и 1,54 мМ/л через 2, 4 и 6 ч. соответственно). У трезвых в течение первых 3-х нед. молодых людей (и у юношей, и у девушек), употребляющих алкогольные напитки, уровень гликемии натошак повышен и превышает порог стимуляции секреции инсулина. Во время умственной работы натошак через 6 ч. от её начала у трезвых девушек и юношей уровень гликемии понижается, что указывает на риск развития гипогликемических состояний. Корреляционный анализ выявляет наличие статистически значимых прямых (положительных) взаимосвязей между исходной гликемией и показателями потребления этанола (частотой, разовой и месячной дозами), а также обратных (отрицательных) взаимосвязей между её динамикой во время умственной работы и частотой, разовой и месячной дозами употребления алкоголя, что свидетельствует о двойственном характере влияния этанола на содержание глюкозы в крови. Во время проведения ПТТГ установлен более выраженный подъём уровня гликемии («сахарной кривой») у трезвых респондентов по сравнению с трезвенниками и её взаимосвязь с показателями потребления этанола (положительная) и длительностью периода трезвого состояния (отрицательная). В 27,8% (P<0,05) случаев у выпивающих испытуемых содержание глюкозы в капиллярной крови после её приёма в количестве 75 г достигало значений 10,9 и 11,0 мМ/л, что может рассматриваться как ранний признак нарушенной толерантности к глюкозе и предрасположенность к СД.

Заключение. Подтверждены сведения о высокой распространенности употребления алкоголя среди молодежи, в том числе с вредными последствиями. Показано повышенное содержание глюкозы в крови натошак у юношей и девушек, употребляющих алкогольные напитки, в течение первых трёх недель трезвого состояния в состоянии функционального покоя и установлен

однотипный характер изменения уровня гликемии у них во время умственной работы. Меньшие дозы потребляемого алкоголя девушками и однотипный характер изменения гликемии натощак и во время умственной работы по сравнению с юношами свидетельствуют о большей токсичности этанола для женского организма и необходимости снижения значения балла теста «AUDIT» с «8» до «4» для женщин. Полученные факты свидетельствуют о двойственном характере влияния этанола на уровень гликемии, а именно, об увеличении рисков возникновения как повышенной гипергликемии натощак и развития СД-2 у людей, употребляющих алкогольные напитки (даже в случае их эпизодического потребления и при относительно небольших дозах этанола), так и риска развития у них же гипогликемических состояний (нейрогликопении или гипогликемической комы) при длительной умственной работе.

Ключевые слова: глюкоза, алкоголь, этанол, гликемия, сахарный диабет

LEVEL OF GLYCEMIA AND ITS DYNAMICS IN YOUNG PEOPLE WITH DIFFERENT ATTITUDE TO ALCOHOL CONSUMPTION IN THE COURSE OF MENTAL WORK AND ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST

Pereverzev V.A.¹, Sikorsky A.V.¹, Blazhko A.S.¹, Welcome M.O.², Evseev A.V.³, Razvodovsky Yu.E.⁴, Nikitina O.S.¹, Melnichuk V.I.¹, Pereverzeva E.V.¹

¹Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinskogo Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus

²Nile University of Nigeria, Area 681, FCT- Abuja, Jabi Airport Bypass, 240102, Research Area and Institutions, C-00 Cadastral Zone, Nigeria

³Smolensk State Medical University, 28, Krupskaoj St., 214019, Smolensk, Russia

⁴Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus

Abstract

Objective. To investigate the changes in whole capillary blood glucose in people with different attitudes to ethanol in the course of mental work on fasting and dynamics of oral glucose tolerance test (OGT) as important indicators of the risk of pathological (hypo- and hyper-) glycemic states and diabetes mellitus Type 2 (DM-2) development.

Methods. The study was carried out on 27 young men (20–29 years old) and 74 girls (19–29 years old), episodic alcohol users (93 subjects) and non-alcohol users (8 total abstainers) after obtaining written consent twice (7 days before and on the day of the experiment). Psychometric indices and attitude towards alcohol were determined in each subject. During the study, the level of glycemia was determined 4 times in each female volunteer and 7 times in each male volunteer. The first glycemic level was measured in whole capillary blood in the state of functional rest. Three consequent measurements of glycemia were conducted during mental activity 2, 4 and 6 hours following the start of work. The last three times of glycemic measurement were carried out only in males - during the OGT (30, 60 and 120 minutes following ingestion of glucose in the amount of 75 g, diluted in 200 ml of water). Linear and rank correlation coefficients were calculated between indicators of alcohol consumption (single and monthly doses, frequency of alcohol consumption and duration of abstinence) and glucose content in whole capillary blood under various conditions (including the dynamics of glycemia).

Results. The prevalence of alcohol consumption among young females was 100%, and among young males – 70.4%, including those with harmful consequences – 10.8% of females and 29.6% of males. In abstainers-volunteers, in functional rest on fasting, the glucose content in whole capillary blood was optimal and averaged 4.24 mmol/l. During mental work, they had a constant increase in blood glucose levels (by 0.67; 1.16 and 1.54 mmol/l after 2, 4, and 6 hours, respectively). In the first three weeks of abstinence, both males and females who consume alcoholic beverages had an elevated level of fasting glucose, which exceeded the threshold for stimulation of insulin secretion. During mental work on an empty stomach after 6 hours from its onset in sober males and females, there was a decrease in the level of glycemia, indicating the risk of developing hypoglycemic states. Correlation analysis revealed the presence of statistically significant direct (positive) relationships between baseline glycemia and ethanol consumption indicators (frequency, single and monthly doses), as well as negative relationships between its dynamics of glycemia during mental work and frequency, single and monthly doses of alcohol consumption, indicating the dual nature of the effect of ethanol on blood glucose. During OGT, a more pronounced rise in the level of glycemia (sugar curve) in alcohol users compared with non-alcohol users and its relationship with indicators of ethanol consumption (positive) and the duration of abstinence (negative) was established. In 27.8% (P < 0.05) of cases in alcohol users, the glucose content in capillary blood following ingestion of 75 g glucose reached 10.9 and 11.0 mmol/l, which can be considered an early sign of impaired tolerance to glucose and predisposition to diabetes.

Conclusions. The study showed a high prevalence of alcohol use among young people. Elevated fasting blood glucose was shown in boys and girls who consumed alcoholic beverages during the first three weeks of sober state in a state of functional rest and a similar change in glycemia during mental work was established. Smaller doses of alcohol consumed by the females and the same type of changes in fasting glucose during mental work as compared to males indicate a higher toxicity of ethanol for the females and the need to reduce the AUDIT test score from “8” to “4” for females. The findings suggest the dual nature of the effect of ethanol on glycemia, namely, an increase in the risk of both increased fasting hyperglycemia and the development of diabetes mellitus in people who consume alcoholic beverages (even at occasional consumption and relatively small doses), and the risk of developing hypoglycemic states (neuroglycopenia or hypoglycemic coma) with prolonged mental work.

Keywords: glucose, alcohol, ethanol, glycemia, diabetes

Введение

Уровень гликемии является одновременно очень важным и достаточно лабильным показателем быстрого энергетического резерва организма, его здоровья, патологического состояния (нейрогликопении, гипо- или гипергликемической комы) или болезни (прежде всего, СД). Это обусловлено [3, 7, 8, 10, 13] ведущей ролью углеводов (глюкозы) в энергетическом обеспечении жизнедеятельности организма (вклад глюкозы колеблется от 50 до 60%) и их циркадном поступлении в организм с пищей и в кровоток из эпителиоцитов кишечника и почек (всасывание или реабсорбция мономеров углеводов, а также в результате глюконеогенеза) или печени (в результате гликогенолиза или глюконеогенеза). Следует отметить особую роль глюкозы в питании эритроцитов (как единственного источника энергии), а также клеток нервной ткани и мозгового вещества почек (как основного источника для энергообразования) [8, 10, 13]. Суточное поступление углеводов (глюкозы, полученной из них в результате гидролиза полисахаридов в кишечнике или путем преобразования других всосавшихся моносахаридов в печени) составляет в среднем около 250-400 г или 60-70% от всей массы поступивших органических веществ [13]. Такое же количество глюкозы поступает в кровь и обменивается с тканями, т.е. 50-80 раз за сут. вся глюкоза крови (при её среднем количестве, принятом за 1 г/л или 5 г во всей крови) полностью обновляется. При условии равномерного поступления (в кровь) и утилизации (клетками) глюкозы скорость её обмена составит 174-278 мг/мин или 3,48-5,56% от её содержания во всей крови. Кроме энергетической функции глюкоза имеет важное значение для пластических процессов в клетках [7, 8, 10, 13]. Она является основным источником субстратов для синтеза жирных кислот.

Продукты распада глюкозы – α -кетокислоты, служат субстратом для синтеза заменимых гликогенных аминокислот (аланина, глутаминовой и аспарагиновой кислот и др.) и нейромедиаторов (глутамата, аспартата, ГАМК). УДФ-глюкуроновая кислота, синтезируемая из глюкозы в печени, связывает (обезвреживает) многие токсические соединения и способствует их удалению с желчью – анитоксическая функция углеводов (глюкозы). Глюкуроновая кислота используется для синтеза гиалуроновой кислоты, хондраитинсульфатов, гепарина. Рибоза и дезоксирибоза, образующиеся при пентозофосфатном окислении глюкозы, являются структурными компонентами мононуклеотидов (АМФ, ГМФ, ТМФ, УМФ, ЦМФ) и входят соответственно в состав олигонуклеотидов, коферментов (ФМН, ФАД, НАД+, НАДФ+), нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), а также в состав макроэргических соединений (АТФ, ГТФ) и вторичных мессенджеров (цАМФ, цГМФ). Вышеназванные столь важные функции глюкозы в организме, высокая скорость обмена глюкозы и её метаболитов между кровью и тканями определяют необходимость постоянного контроля уровня гликемии. Содержание глюкозы в крови при этом выступает одновременно как регулируемый параметром со стороны эндокринной и нервной систем, так и регулирующим фактором функциональной и секреторной активности этих же систем [2, 4, 6-8, 10]. В связи с этим оптимальный уровень гликемии натощак колеблется в достаточно узком диапазоне значений 3,85-4,45 мм/л [13], изменение которого вызывает сначала секрецию соответствующих гормонов эндокринными железами, а затем работы других органов или жизнедеятельности всего организма. Уровень гликемии является также важным предиктором или показателем патологических состояний (нейрогликопении, гипо- или гипергликемической комы), угрожающих жизни, и заболеваний, прежде всего, эндокринных органов: поджелудочной железы и, соответственно, сахарного диабета (СД) и других [2, 4-8, 14]. Распространённость СД составляет в среднем 5-8% от общей популяции, доходя в отдельных странах до 40% от численности всего взрослого населения [4-8, 14].

СД типа 2 (СД-2) является преобладающей формой диабета во всех странах, составляя около 90-95 % случаев этого заболевания [4-8]. Вопрос о роли алкоголя в развитии пред- или диабетического состояния является спорным [1, 11, 12]. Это обусловлено рисками развития гипогликемии вследствие торможения этанолом глюконеогенеза с одной стороны или возникновения гипергликемии с другой стороны из-за стимуляции секреции контринсулярных гормонов,

снижения выделения инсулина при токсическом алкогольном поражении β -клеток и/или нарушения функции белков-переносчиков глюкозы [1, 6-8, 11, 12]. В связи с этим А. Howard и соавторы (2004) указывают на необходимость доказательства эффекта длительного применения алкоголя на уровень гликемии [11], который является основным критерием диагностики СД [2, 4, 5, 7,14].

Целью исследования было изучение изменения содержания глюкозы в цельной капиллярной крови у людей с разным отношением к этанолу в процессе умственной работы натошак и в динамике перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) как важных показателей риска возникновения патологических (гипо- или гипер-) гликемических состояний и развития СД-2.

Методика

Исследование выполнено при добровольном участии 101 молодых испытуемых: 27 юношах в возрасте 20-29 лет и 74 девушках 19-29 лет. Каждый испытуемый дал информированное письменное добровольное согласие на участие в научных исследованиях два раза: первое за 1-2 недели до проведения исследования и второе в день проведения исследования. В каждом исследовании принимали участие от 2 до 5 испытуемых. Исследования начинались в 8⁰⁰/9⁰⁰, длились 9 часов и завершались в 17⁰⁰/18⁰⁰ для юношей и в 14⁰⁰/15⁰⁰ для девушек.

Определение содержания глюкозы в капиллярной крови у каждого испытуемого проводили 7 раз. Первые четыре измерения гликемии проводились у испытуемых натошак – через 10-16 ч. после еды. При первом (исходном) измерении гликемии, проводившемся в 8.00 или в 9.00 часов утра, добровольцы находились в состоянии функционального покоя после ночного отдыха. В динамике умственной работы (натошак) проводились три последующих измерения гликемии, а именно, через 2 (2^е измерение), 4 (3^е) и 6 (4^е) ч её выполнения. Через 30 мин после 4^{го} измерения гликемии у юношей проводили ПТТГ [4, 5, 14]. Во время его проведения три раза измеряли уровень гликемии, а именно, через 30 (5^е измерение), 60 (6^е измерение) и 120 (7^е измерение) минут после перорального приёма водного (200 мл воды) раствора глюкозы (в количестве 75 г каждым испытуемым). Измерение уровня гликемии проводилось с помощью системы контроля уровня глюкозы в 1-3 мкл крови «RightestGM100» (фирмы «Bionime», Швейцария) с точностью до 0,1 мм/л. Оценивали не только абсолютные показатели гликемии, но и рассчитывали динамику изменения уровня глюкозы во время умственной работы по отношению к её исходному содержанию. Также рассчитывали динамику прироста глюкозы и строили гликемическую кривую за время проведения ПТТГ по отношению к её уровню (4-е измерение) перед пероральным приёмом 75 г этого моносахарида.

Каждый испытуемый выполнял в течение 6,5 ч. умственную работу. Она была для всех юношей и девушек идентичной и включала в себя выполнение стандартных тестов определения показателей умственной работоспособности и когнитивных функций (памяти, мышления и внимания) после 1-го, 2-го, 3-го, 4-го и 7-го забора крови, а также работу по заполнению анкет и анализу учебных текстов [3]. Заполнение анкет для оценки психофизиологического состояния человека проводилось в те же сроки, что и показателей умственной работоспособности. Анкеты для получения общих сведений об испытуемом (анкета «Общая» с встроенным в ней тестом «Искренность») и его отношении к алкоголю заполнялись один раз между первым и вторым забором крови. Знакомство с учебными текстами и их анализ проводился каждым испытуемым на 2-ым (между 2-ым и 3-им забором крови) и 3-им (между 3-им и 4-ым забором крови) этапах умственной работы.

Анализ сведений, содержащихся в анкетах, позволял оценить искренность ответов испытуемых (тест «Искренности», содержащий вопросы шкалы «Лжи» из методики «Уровень невротизации-психопатизации» [3]), а также динамику ряда субъективных показателей их психофизиологического состояния исходно, во время умственного труда и отдыха после него в условиях перорального поступления глюкозы. Результаты заполнения анкет психометрических тестов «AUDIT», «CAGE», «MAST» и «ПАС», широко используемых в наркологической и общемедицинской практике в Беларуси и в других странах [1, 3, 9], позволяли оценить у испытуемых наличие проблем, обусловленных этанолом, а также рассчитать дозы (разовую и месячную) и частоту потребления алкоголя. Ответ на вопрос о последней дате употребления алкогольных напитков в анкете «Общая» позволял рассчитать длительность периода трезвого состояния человека.

Статистическая обработка результатов произведена с помощью Excell 2007 и стандартного статистического пакета SPSS (StatisticalPackagefortheSocialScience) 16 версии для Windows с расчётом коэффициентов линейной (Пирсоновской), нелинейной (криволинейной) и ранговой (по Спирману) корреляции.

Результаты исследования

Согласно результатам анкетирования все молодые женщины (100%) и большинство молодых мужчин (70,4%), участвовавшие в исследовании, употребляли алкогольные напитки. Полученные данные подтверждают негативные тенденции последних десятилетий – расширение распространения употребления алкоголя среди молодёжи, особенно среди женщин [1, 3]. В тоже время среди молодых женщин (набравших 8 и более баллов по шкале «AUDIT») распространённость злоупотребления алкоголем была относительно небольшой – 10,8% (или у 8 человек из 74 участниц исследования), что существенно меньше (в 2,74 раза) по сравнению с мужчинами (29,6%, у 8 из 27 юношей). Признаваемая частота (2-4 раза в месяц и чаще) и доза алкоголя, особенно, месячная (до 260 мл у девушек и до 480 мл у юношей) в пересчёте на абсолютный этанол, значительно больше у молодых людей, набравших 8 и более баллов по шкале «AUDIT», превышает аналогичные показатели у эпизодически, редко потребляющих алкогольные напитки молодых женщин и мужчин (не более 80 мл этанола/месяц) в 4-6 раз. Анализ динамики изменения абсолютных значений гликемии во время длительной умственной деятельности натошак молодых людей, употребляющих алкогольные напитки, позволил выделить среди них 2 группы (табл. 1).

Таблица 1. Уровень глюкозы в капиллярной крови натошак и её динамика во время умственной работы у молодых людей, употребляющих алкоголь, с разной длительностью трезвого состояния

Группа 1 с коротким периодом трезвого состояния (1-21 день до исследования), n=32		Группа 2 с длинным периодом трезвого состояния (≥24 дня до исследования), n=61	
Подгруппа 1 (Ж), n=18	Подгруппа 2 (М), n=14	Подгруппа 3 (Ж), n=56	Подгруппа 4 (М), n=5
AUDIT: 6,5±0,8 (4-12) балл	AUDIT: 5,5±1,4 (1-20) балл	AUDIT: 1,5±0,3 (1-3) балл	AUDIT: 3,8±1,0 (1-7) балл
Этанол 10-260 мл/мес	Этанол 10-480 мл/мес	Этанол 10-60 мл/мес	Этанол 10-80 мл/мес
значения гликемии, mmol/l (M±m) у женщин	значения гликемии, mmol/l (M±m) у мужчин	значения гликемии, mmol/l (M±m) у женщин	значения гликемии, mmol/l (M±m) у мужчин
Исх. 4,79 ± 0,18 t _{тпр3-1, ж.} =1,624; p>0,1 t _{тпр2-1, м-ж.} =0,392; p>0,1	Исх. 4,69 ± 0,18 t _{тпр4-2, м.} =2,436; p>0,05 t _{тпр1-2, ж-м.} =0,392; p>0,1	Исх. 4,47 ± 0,08 t _{тпр1-3, ж.} =1,624; p>0,1 t _{тпр4-3, м-ж.} =2,059; p>0,05	Исх. 4,12 ± 0,15 t _{тпр2-4, м.} =2,436; p>0,05 t _{тпр3-4, ж-м.} =0,392; p>0,1
2 ч. 4,56 ± 0,17 t _{исх.1} =0,927; p>0,1	2 ч. 4,89 ± 0,13 t _{исх.2} =0,901; p>0,1	2 ч. 4,53 ± 0,07 t _{исх.3} =0,560; p>0,1	2 ч. 4,62 ± 0,26 t _{исх.4} =1,667; p>0,1
Δ к исх. -0,23±0,06 * [■] Δ * t _{исх.1} =3,833; p<0,01 ■ t _{тпр3-1, ж.} =4,354; p<0,001 Δ t _{тпр2-1, м-ж.} =2,986; p<0,01	Δ к исх. +0,20±0,13 Δ t _{исх.2} =1,538; p>0,1 t _{тпр4-2, м.} =1,456; p>0,1 Δ t _{тпр1-2, ж-м.} =2,986; p<0,01	Δ к исх. +0,06±0,029* [■] Δ * t _{исх.3} =2,069; p<0,05 ■ t _{тпр1-3, ж.} =4,354; p<0,001 Δ t _{тпр4-3, м-ж.} =2,699; p<0,05	Δ к исх. +0,50±0,16* Δ * t _{исх.4} =3,125; p<0,05 t _{тпр2-4, м.} =1,456; p>0,1 Δ t _{тпр3-4, ж-м.} =2,699; p<0,05
4 ч. 4,31 ± 0,16 t _{исх.1} =1,000; p>0,1 t _{тпр3-1, ж.} =0,882; p>0,1 t _{тпр2-1, м-ж.} =1,033; p>0,1	4 ч. 4,53 ± 0,14 t _{исх.2} =0,927; p>0,1 t _{тпр4-2, м.} =0,132; p>0,1 t _{тпр1-2, ж-м.} =1,033; p>0,1	4 ч. 4,46 ± 0,06 t _{исх.3} =0,100; p>0,1 t _{тпр1-3, ж.} =0,882; p>0,1 t _{тпр4-3, м-ж.} =0,211; p>0,1	4 ч. 4,50 ± 0,18 t _{исх.4} =0,927; p>0,1 t _{тпр2-4, м.} =0,132; p>0,1 t _{тпр3-4, ж-м.} =0,211; p>0,1
Δ к исх. -0,48±0,06 ** [■] ** t _{исх.1} =8,000; p<0,001 ■ t _{тпр3-1, ж.} =8,974; p<0,001 t _{тпр2-1, м-ж.} =1,975; p>0,05	Δ к исх. -0,16±0,15 t _{исх.2} =1,067; p>0,1 t _{тпр4-2, м.} =1,975; p>0,05 t _{тпр1-2, ж-м.} =1,975; p>0,05	Δ к исх. -0,01±0,050 [■] t _{исх.3} =0,200; p>0,1 ■ t _{тпр1-3, ж.} =8,974; p<0,001 t _{тпр4-3, м-ж.} =1,418; p>0,1	Δ к исх. +0,38±0,27 Δ t _{исх.4} =1,407; p>0,1 t _{тпр2-4, м.} =1,975; p>0,05 t _{тпр3-4, ж-м.} =1,418; p>0,1
6 ч. 3,95 ± 0,12 ** ** t _{исх.1} =3,889; p<0,002 t _{тпр3-1, ж.} =2,000; p>0,05 t _{тпр2-1, м-ж.} =1,336; p>0,1	6 ч. 3,66 ± 0,18** [■] t _{исх.2} =4,039; p<0,002 ■ t _{тпр4-2, м.} =5,263; p<0,005 t _{тпр1-2, ж-м.} =1,336; p>0,1	6 ч. 4,32 ± 0,14 t _{исх.3} =0,920; p>0,1 t _{тпр1-3, ж.} =2,000; p>0,05 Δ t _{тпр4-3, м-ж.} =2,727; p<0,05	6 ч. 4,86 ± 0,14 ** [■] Δ * t _{исх.4} =3,125; p<0,05 ■ t _{тпр2-4, м.} =5,263; p<0,005 Δ t _{тпр3-4, ж-м.} =2,727; p<0,05
Δ к исх. -0,84±0,08 ** [■] ** t _{исх.1} =6,700; p<0,001 ■ t _{тпр3-1, ж.} =6,832; p<0,001 t _{тпр2-1, м-ж.} =0,918; p>0,1	Δ к исх. -1,03±0,19** [■] ** t _{исх.2} =5,474; p<0,001 ■ t _{тпр4-2, м.} =6,413; p<0,005 t _{тпр1-2, ж-м.} =0,918; p>0,1	Δ к исх. -0,15±0,061* [■] Δ * t _{исх.3} =2,459; p<0,05 ■ t _{тпр1-3, ж.} =6,832; p<0,001 Δ t _{тпр4-3, м-ж.} =4,238; p<0,01	Δ к исх. +0,74±0,20** [■] Δ ** t _{исх.4} =3,700; p<0,05 ■ t _{тпр2-4, м.} =6,413; p<0,005 Δ t _{тпр3-4, ж-м.} =4,238; p<0,01

Примечание: * – различия достоверны к исходным значениям в своей подгруппе (исх.); ■ – различия достоверны между показателями людей одного пола соответствующих подгрупп (1-3 или 2-4); Δ – различия достоверны между показателями людей разного пола соответствующих подгрупп (1-2 или 3-4)

Первую группу составили девушки (18 человек) и юноши (14 человек) период трезвого состояния у которых до начала исследования был достаточно коротким (чаще всего 3-6 дней) и не превышал трёх недель до проведения исследования. Большинство молодых людей этой группы с коротким периодом трезвого состояния имели исходно повышенный уровень гликемии натошак (табл. 1), который превышал порог секреции инсулина. У респондентов этой группы через 6 ч. умственной работы имело место достоверное выраженное снижение гликемии по отношению к её исходному уровню по абсолютным значениям (табл. 1). Причем, достоверная динамика понижения уровня глюкозы отмечалась у девушек этой группы (подгруппа 1) на всём протяжении исследования –

через 2, 4 и 6 ч. от начала работы, а у юношей только через 6 ч., несмотря на большие дозы потребления алкоголя ими. Данный факт указывает на большую токсичность этанола для женского организма. Следует отметить, что в эту группу вошли все молодые люди, злоупотребляющие алкоголем (8 девушек и 8 юношей, набравшие по шкале теста «AUDIT» 8 и более баллов), и некоторые женщины (10 человек) и мужчины (6 человек), редко употребляющие алкогольные напитки, но имеющие период трезвого состояния до 3 недель перед исследованием, а динамику уровня гликемии как у злоупотребляющих респондентов. Таким образом, последствие этанола на уровень гликемии у трезвого человека сохраняется до 3-х недель после употребления алкоголя.

Группу 2 составили молодые люди – 56 девушек (подгруппа 3) и 5 юношей (подгруппа 4), редко употребляющие алкогольные напитки, период трезвого состояния которых до проведения исследования превышал 3 нед. Для респондентов этой группы было характерно отсутствие или небольшое повышение уровня гликемии во время умственной работы по отношению к исходным значениям гликемии у них же и достоверно более высокие показатели динамики гликемии по сравнению с аналогичными показателями молодых женщин (подгруппы 1) и молодых мужчин (подгруппа 2) из 1-й группы (табл. 1). Следует отметить достоверно более высокие абсолютные значения глюкозы в капиллярной крови через 6 ч. работы у юношей 4-й подгруппы и лучшую динамику гликемии у них по сравнению с аналогичными показателями редко употребляющих алкогольные напитки девушек из 3-й подгруппы (табл. 1). Выявленные отличия в содержании глюкозы у девушек, употребляющих алкогольные напитки, по сравнению с юношами подчеркивают большую токсичность этанола (независимо от его дозы) для женского организма и необходимость снижения балла теста «AUDIT» для женщин со значения «8» до значения «4».

Следует отметить такой положительный факт для молодых мужчин как выявление среди них группы лиц, неупотребляющих алкогольные напитки. Таких юношей было 8 из 27 испытуемых или 29,6% от выборки. У этих 8 юношей-трезвенников (подгруппа 5) уровень гликемии натощак был оптимальным ($4,24 \pm 0,19$ мМ/л) и за время умственной работы он постоянно нарастал, и этот прирост составил в среднем $+0,67$ ($P < 0,001$) мМ/л, $+1,16$ ($P < 0,001$) мМ/л и $+1,54$ ($P < 0,001$) мМ/л через 2, 4 и 6 ч. умственной работы соответственно.

Проведенный корреляционный анализ между изученными показателями у юношей выявил взаимосвязь между дозой (разовой и месячной), частотой приёма алкоголя, а также длительностью периода трезвого состояния с содержанием глюкозы в цельной капиллярной крови трезвого человека натощак при функциональном покое и во время умственного труда (табл. 2), а также дополнительно подчеркнул двойственность влияния этанола на гликемию.

Оба вида корреляционного анализа подтвердили негативное средней силы или сильное влияние этанола на уровень гликемии у молодых людей во время умственной работы (табл. 2). Чем в больших дозах (разовых и месячных) молодые люди потребляли алкоголь, тем более выраженной у них было понижение содержания глюкозы в крови через 4 и 6 ч. умственного труда по сравнению с трезвенниками. Это гипогликемическое последствие алкоголя у трезвых работающих юношей, употребляющих алкоголь, нарастало в период умственного труда, а его вклад в динамику гликемии (гипогликемии) колебался от 18,1% ($r = -0,425$; $P = 0,027$) до 64,8% ($r = -0,805$; $P < 0,000$). Таким образом, алкоголь оказывает длительное негативное (гипогликемическое) влияние на уровень гликемии у трезвого человека во время умственного труда. Подтверждением этому является прямая положительная сильная взаимосвязь между длительностью периода трезвого состояния и абсолютным содержанием глюкозы в крови через 4 и 6 ч. умственной работы, а также и с динамикой гликемии через 2, 4 и 6 ч. нагрузки (табл. 2).

В то же время выявлена достоверная прямая корреляционная связь средней силы между повышенным содержанием глюкозы при исходном определении гликемии у трезвых респондентов 2-й подгруппы и тремя показателями потребления этанола. Также отмечена и тенденция к формированию положительной корреляционной связи между уровнем гликемии и показателями потребления этанола у испытуемых и через 2 ч. отдыха в условиях приёма 75 г глюкозы. Эти положительные корреляционные связи или их тенденции могут быть обусловлены нарушением поступления глюкозы в клетки и её утилизации в них под влиянием ранее употреблённого этанола. Этанол может блокировать образование и активность переносчиков глюкозы даже после однократного применения или же вызывать нарушения эндокринной регуляции гликемии в виде относительной или абсолютной недостаточности инсулина, толерантности к нему инсулинзависимых тканей и/или избыточной секреции контринсулярных гормонов [7, 10-12, 15]. Секреция гормонов при этом может находиться в пределах их нижней (например, для инсулина) или верхней (для глюкагона, адреналина или кортизола) границ их нормы. Это необходимо для полноценного энергетического питания глюкозой инсулиннезависимых тканей не только во время умственной (операторской и иной) деятельности, но и отдыха после неё и во время ночного отдыха, особенно в парадоксальную фазу сна. О высокой вероятности развития таких событий

угнетении секреции инсулина и стимуляции выделения контринсулярных гормонов у трезвых респондентов свидетельствует низкий уровень гликемии у них через 4 и 6 ч. умственной работы.

Таблица 2. Взаимосвязи показателей употребления этанола (ПУЭ) и содержания глюкозы в цельной капиллярной крови у юношей с различным отношением к алкоголю натошак в различных функциональных состояниях покоя и умственной работы (УР)

ПУЭ	Уровень гликемии через:				Динамика гликемии во время УР			
	Исходно	2 ч. УР	4 ч. УР	6 ч. УР	2 ч. отдых	через 2 ч.	через 4 ч.	через 6 ч.
Коэффициенты линейной корреляции Пирсона между ПУЭ и уровнем гликемии и их значимость								
мл/раз	r=-0,398* P=0,040	r=-0,007 P=0,974	r=-0,614* P=0,001	r=-0,498* P=0,008	r=0,131 P=0,524	r=-0,581* P=0,002	r=-0,805* P=0,000	r=-0,597* P=0,001
раз/мес	r=-0,407* P=0,035	r=0,180 P=0,368	r=-0,319 P=0,105	r=-0,441* P=0,021	r=0,190 P=0,352	r=-0,378 P=0,052	r=-0,577* P=0,002	r=-0,554* P=0,003
мл/мес	r=-0,453* P=0,015	r=0,198 P=0,322	r=-0,334 P=0,089	r=-0,395* P=0,041	r=0,191 P=0,350	r=-0,425* P=0,027	r=-0,626* P=0,000	r=-0,539* P=0,004
ДПТС/д	r=-0,329 P=0,095	r=-0,306 P=0,102	r=0,602* P=0,001	r=0,816* P=0,000	r=-0,126 P=0,537	r=0,487* P=0,009	r=0,780* P=0,000	r=0,831* P=0,000
Коэффициенты ранговой корреляции Спирмана между ПУЭ и уровнем гликемии и их значимость								
мл/раз	ρ=0,411* P=0,033	ρ=-0,018 P=0,927	ρ=-0,579* P=0,002	ρ=-0,548* P=0,003	ρ=0,206 P=0,314	ρ=-0,695* P=0,000	ρ=-0,826* P=0,000	ρ=-0,699* P=0,000
раз/мес	ρ=0,478* P=0,012	ρ=0,089 P=0,658	ρ=-0,481* P=0,011	ρ=-0,703* P=0,000	ρ=0,326 P=0,104	ρ=-0,620* P=0,001	ρ=-0,782* P=0,000	ρ=-0,884* P=0,000
мл/мес	ρ=0,526* P=0,005	ρ=0,083 P=0,680	ρ=-0,505* P=0,007	ρ=-0,615* P=0,001	ρ=0,294 P=0,145	ρ=-0,705* P=0,000	ρ=-0,857* P=0,000	ρ=-0,803* P=0,000
ОЧ ДВС	6 из 7*	0 из 7	5 из 7*	7 из 7*	0 из 7	6 из 7*	7 из 7*	7 из 7*
ДДВС, %	85,7±13,2*	0	71,4±17,1*	100,0%*	0	85,7±13,2*	100,0%*	100,0%*

Примечания: ДПТС/д – длительность периода трезвого состояния (дней); ДДВС – доля достоверных взаимосвязей; ОЧ – общее число; ОЧ ДВС – общее число достоверных взаимосвязей

Как известно [7, 10, 13], снижение содержания глюкозы в крови до 4,5 мМ/л через 4 ч. работы у трезвых респондентов группы 2 и подгруппы 4 (табл. 1) и менее вызывает прекращение секреции инсулина. Дальнейшее понижение гликемии менее 3,66 мМ/л через 6 ч. умственной нагрузки у респондентов подгруппы 2 является стимулом для секреции сначала глюкагона и адреналина, а затем и кортизола [8, 10, 13].

В связи с этим представлял особый интерес анализ динамики гликемии в условиях проведения ПТТГ. Анализ результатов изменения абсолютного количества глюкозы в цельной капиллярной крови респондентов в период двухчасового отдыха после умственной работы в условиях анаболизма, созданного пероральным приёмом каждым из 26 испытуемых 75 г глюкозы, растворённой в 200 мл воды. Один испытуемый из подгруппы 2 выбыл из исследования через 3 ч. от его начала из-за выраженной гипогликемии и её коррекции пищей. Максимальное повышение уровня гликемии наблюдалось у всех испытуемых (26 юношей) через 60 мин. после приёма глюкозы. Через 2 ч. после приёма глюкозы уровень гликемии был менее 7,0 мМ/л, что свидетельствует об отсутствии гипергликемии как основного признака СД или нарушенной толерантности к глюкозе. При этом достоверных различий между абсолютными значениями содержания глюкозы в цельной капиллярной крови у юношей разных подгрупп через 30, 60 и 120 мин. после приёма глюкозы не установлено. Однако, отмечалась большая величина подъёма уровня гликемии у испытуемых подгруппы 2 через 30, 60 и 120 мин. после употребления углеводов по сравнению с уровнем глюкозы в капиллярной крови перед началом ПТТГ (табл. 3). Следует также отметить, что у 5 (27,8±11,2%; t=2,482; P<0,05) испытуемых этой подгруппы содержание глюкозы в капиллярной крови во время проведения ПТТГ достигало значений 10,9 и 11,0 мМ/л. Содержание глюкозы в крови от 10,1 до 11,0 мМ/л во время ПТТГ рассматривается как ранний признак нарушенной толерантности к глюкозе или СД, так как у здоровых людей пик гликемии не превышает 10 мМ/л [4].

Важным условием проведения ПТТГ является достаточное поступление углеводов в течение последних нескольких дней перед исследованием [2, 6, 14]. Проведение ПТТГ натошак в условиях низкого поступления углеводов может привести к ложным результатам теста [2, 6] из-за быстрого потребления глюкозы клетками в условиях её предшествующего дефицита. Поэтому ожидалось, что в условиях повышенного потребления глюкозы мозгом, которое может сохраняться в течение 40-90 мин. после завершения умственной работы [8, 10, 13], и предшествующей гипогликемии

(табл. 1) «сахарная кривая» у трезвых респондентов будет менее выраженной (сглаженной) по сравнению с трезвенниками. Расчёт абсолютного прироста содержания глюкозы в крови через 30 и 60 мин. после её перорального приёма показал, что он составил у юношей-трезвенников 5-й подгруппы 1,66 и 3,10 мМ/л соответственно (табл. 3).

Таблица 3. Взаимосвязи показателей употребления этанола и динамикой прироста содержания глюкозы в цельной капиллярной крови у юношей с различным отношением к алкоголю в условиях проведения ПТТГ натощак после 6-ти часовой умственной работы

Группы испытуемых	Динамика прироста гликемии после 6 ч. умственной работы в условиях приёма 75 г глюкоза через:		
	30 мин.	60 мин.	120 мин.
У всех 26 испытуемых	+2,38±0,21 ^Δ ⊙	+4,25±0,25 ^Δ ⊙	+0,64±0,15 ^Δ ⊙
Трезвые, подгруппа 2, n=13	+2,84±0,35 ^Δ ⊙	+5,08±0,33 ^Δ ⊙	+1,66±0,24 ^Δ ⊙ [■]
Трезвые, подгруппа 4, n=5	+2,32±0,20 ^Δ ⊙	+3,93±0,85 ^Δ	+0,12±0,34 [■]
Трезвенники, подгруппа 5, n=8	+1,66±0,23 ^Δ	+3,10±0,16 ^Δ	-0,70±0,26 ^Δ
Показатели употребления этанола (ПУЭ):	Коэффициенты линейной корреляции Пирсона между ПУЭ и приростом гликемии при ПТТГ и их значимость		
разовая доза (мл/раз)	r=0,398; P>0,05	r=0,572*; P<0,01	r=0,416*; P<0,05
частота (раз/мес)	r=0,222; P>0,05	r=0,320; P>0,05	r=0,449*; P<0,05
месячная доза (мл/мес)	r=0,185; P>0,05	r=0,348; P>0,05	r=0,421*; P<0,05
длительность трезвого состояния	r= -0,502*; P<0,01	r= -0,507*; P<0,01	r= -0,783*; P<0,001

Примечания: n – количество респондентов в группе. ПТТГ – пероральный тест толерантности к глюкозе. * – взаимосвязь достоверная. ^Δ – различия достоверны (P<0,05) по отношению к уровню гликемии в своей группе или подгруппе после 6 ч. работы при 4^{ом} взятии крови (перед приёмом каждым из 26 респондентов 75 г глюкозы) с учётом «t» критерия Стьюдента. ⊙ – различия достоверны (P<0,05) по отношению к уровню гликемии у трезвенников (подгруппы 5) на том же этапе взятия крови с учётом «t» критерия Стьюдента. [■] – различия достоверны (P<0,05) между уровнями гликемии у студентов подгруппы 2 и 4 на том же этапе взятия крови с учётом t- критерия Стьюдента

Полученные факты на трезвенниках сопоставимы с данными других авторов [2, 4-6, 14] о максимальном повышении гликемии на 1,78-3,00 ммоль/л при проведении ПТТГ у здоровых детей, подростков и молодых людей. Через 2 ч. после приёма глюкозы её содержание в крови трезвенников (5-я подгруппа испытуемых) снизилось на 0,70±0,26 мМ/л к уровню гликемии у них же перед проведением ПТТГ. У трезвых юношей 2-й подгруппы повышение содержания глюкозы в капиллярной крови составило 2,84 мМ/л (на 71,1% больше чем у трезвенников) через 30 мин., 5,08 мМ/л (в 1,64 раза выше чем у испытуемых 5-й подгруппы) через 60 мин. и 1,66 мМ/л (на 2,36 мМ/л больше чем у молодых людей, не употребляющих алкоголь) через 120 мин. от её поступления в организм (табл. 3). Таким образом, вместо сглаженной «сахарной кривой» у трезвых респондентов она была существенно более выраженной (на 1,18-2,36 мМ/л) по сравнению с аналогичными данными у трезвенников (табл. 3) и приближалась к таковой у больных сахарным диабетом [2, 4-7].

Такая динамика резкого повышения уровня гликемии у юношей 2-й подгруппы во время проведения ПТТГ может быть объяснена следующими механизмами её развития: прежде всего, меньшим поступлением её в ткани (например, из-за недостаточной секреции инсулина вследствие предшествующей гипогликемии и повышенного выделения контринсулярных гормонов); более активной абсорбцией глюкозы из кишечника; сочетанием этих механизмов. Возможно, что более выраженный прирост гликемии у трезвых респондентов при проведении ПТТГ обусловлен длительным нарушением функции белков-транспортёров глюкозы в клетки под влиянием этанола (даже при его эпизодическом, редком или однократном употреблении). Любой из вышеперечисленных механизмов повышенной динамики гликемии во время ПТТГ у юношей 2-й подгруппы играет важную роль в патогенезе развития СД-2 [6, 7, 10-12].

Проведенный корреляционный анализ между показателями прироста уровня гликемии в условиях углеводной нагрузки с показателями потребления алкоголя подтверждает эти предположения (табл. 3). Корреляционный анализ показал средней силы и сильные взаимосвязи между показателями употребления алкоголя, длительности периода трезвого состояния с динамикой гликемии при проведении ПТТГ (табл. 3). Наиболее выраженной и полной эта отрицательная взаимосвязь была между длительностью периода трезвого состояния и приростом содержания глюкозы в капиллярной крови через 30, 60 и 120 мин. при проведении ПТТГ (табл. 3). Чем более длительный период времени был у испытуемых после употребления алкогольных напитков и проведением настоящего исследования, тем меньше у них был прирост гликемии при ПТТГ.

Вклад длительности периода трезвого состояния в приближении «сахарной кривой» к оптимальным её значениям, как у детей [4] и у молодых людей-трезвенников (табл. 3) колебался

от 25,2% (через 30 мин.) до 61,3% (через 120 мин.). Далее по мере уменьшения влияния следуют (табл. 3): разовая доза принятого алкоголя (с максимальной силой негативного вклада 32,7%); частота употребления алкогольных напитков (с негативным вкладом в 20,2%); месячная доза этанола (с вкладом в 17,7%). Причём увеличение дозы и частоты приёма алкоголя увеличивают выраженность прироста уровня гликемии в динамике проведения ПТТГ. Особенно выражена эта связь через 2 ч. после приёма 75 г глюкозы (табл. 3). При этом во всех случаях расчётов имеет место достоверная прямая (положительная) корреляционная взаимосвязь средней силы между приростом гликемии с употреблением алкоголя (дозой и частотой) и обратная (отрицательная) сильная связь между приростом содержания глюкозы в крови с длительностью периода трезвого состояния (табл. 3).

Обсуждение результатов исследования

Подтверждены сведения [1, 3] о высокой распространенности употребления алкоголя среди молодежи, а именно, в 100% среди принявших в исследовании молодых женщин и 70,4% среди молодых мужчин, в том числе с вредными последствиями не менее чем у 10,8% девушек и 29,6% у юношей.

Показано более высокое среднее содержание глюкозы в крови натощак в состоянии функционального покоя у юношей и девушек, употребляющих алкогольные напитки, в течение первых трёх недель трезвого состояния по сравнению с трезвенниками. Такое содержание глюкозы в крови трезвых респондентов 1, 2 и 3-й подгрупп (табл. 1) можно рассматривать как повышенный нормальный уровень гликемии натощак, согласно, предложенной нами классификации нормогликемии [13]. Следует также отметить, что у респондентов, употребляющих алкоголь уровень базальной гликемии натощак в состоянии функционального покоя в $62,2 \pm 5,6\%$ ($P < 0,001$) среди девушек и $42,1 \pm 11,3\%$ ($P < 0,002$) среди юношей превышал пороговый уровень стимуляции секреции инсулина, что может способствовать повышенному разрушению гормона и снижению чувствительности инсулинзависимых тканей к его воздействию. Об этом (сниженной чувствительности тканей к инсулину и его недостаточной секреции или повышенном разрушении) свидетельствовал достоверно более высокий прирост гликемии во время проведения ПТТГ у трезвых респондентов по сравнению с трезвенниками (табл. 3).

В 31,6% ($P < 0,01$) случаев среди юношей и в 51,4% ($P < 0,001$), употребляющих алкогольные напитки, уровень базальной гликемии натощак в состоянии функционального покоя превышал 5,0 ммоль/л. При таком уровне базальной гликемии (5,1-6,0 ммоль/л) натощак у людей в возрасте 35-84 лет может быть верифицирован СД в 47,2% случаев [9]. В нашем случае среди молодых мужчин 20-29 лет при проведении ПТТГ случаев СД выявлено не было. Однако во время проведения ПТТГ установлена достоверно более выраженная динамика «сахарной кривой» у трезвых респондентов, употребляющих эпизодически алкогольные напитки, по сравнению с трезвенниками и её взаимосвязь с показателями потребления этанола (положительная) и длительностью периода трезвого состояния (отрицательная). Динамика «сахарной кривой» у трезвых респондентов соответствует таковой у животных с хроническим алкоголизмом в состоянии преддиабета 2-го типа с выраженным нарушением эндокринной функции β - и α -клеток поджелудочной железы [12] и приближается к таковой у больных сахарным диабетом [4-7]. В 27,8% ($P < 0,05$) случаев у испытуемых, употребляющих алкоголь, содержание глюкозы в капиллярной крови после её приёма достигало значений 10,9 и 11,0 ммМ/л, что может рассматриваться как ранний признак нарушенной толерантности к глюкозе и предрасположенность к СД [4, 14].

Таким образом, можно обоснованно предполагать, что употребление алкоголя даже эпизодическое и в малых дозах (10-80 мл/раз) является фактором риска возникновения базальной гипергликемии натощак у трезвых людей при функциональном покое, а также более выраженной динамики «сахарной кривой» при ПТТГ. Учитывая, что гипергликемия натощак является основным проявлением и диагностическим критерием СД, а также более выраженную динамику «сахарной кривой» при ПТТГ у трезвых респондентов, можно обоснованно говорить о повышении риска развития СД-2 у людей, употребляющих алкоголь эпизодически и в относительно небольших дозах.

В тоже время обращает на себя внимание факт развития гипогликемии у трезвых в течение первых трёх недель респондентов во время умственной работы натощак (табл. 1). Это свидетельствует о недостаточных резервах гликогена и нарушении процессов гликогенолиза и глюконеогенеза в печени под влиянием этанола, которое сохраняется не менее трёх недель после его употребления. Данный факт позволяет констатировать наличие существенного риска развития гипогликемических состояний (нейрогликопении или гипогликемической комы) у лиц,

употребляющих алкогольные напитки, не 1-2 дня [1, 7, 8], а не менее 3-х нед. трезвого состояния, особенно, в условиях длительной работы натошак (табл.1).

Таким образом, полученные факты свидетельствуют о двойственном характере влияния этанола на уровень гликемии, а именно, о повышении рисков развития как гипергликемических состояний (натошак и после приёма пищи) и СД, так и гипогликемических состояний (при длительной работе натошак) и соответственно угрозе собственной жизни (гипогликемической комы, травматизм и т.д.) даже трезвых респондентов (причем на длительном временном отрезке до 3 нед. после употребления алкоголя) или безопасности других людей (дорожно-транспортные и др. происшествия).

Показаны однотипные изменения содержания глюкозы в крови у молодых женщин и молодых мужчин, употребляющих алкогольные напитки, и установлен однотипный характер изменения уровня гликемии у них во время умственной работы по сравнению с трезвенниками. Учитывая меньшие дозы потребляемого алкоголя девушками и однотипный характер изменения гликемии натошак и во время умственной работы по сравнению с юношами следует констатировать факт большей токсичности этанола для женского организма и необходимости снижения значения балла теста «AUDIT» для женщин с «8» до «4».

Выводы

1. Подтверждены сведения о высокой распространенности употребления алкоголя среди молодежи (100% среди обследованных молодых женщин и 70,4% среди молодых мужчин), в том числе с вредными последствиями не менее чем у 10,8% девушек и 29,6% у юношей.
2. Показано повышенное содержание глюкозы в крови натошак у юношей и девушек, употребляющих алкогольные напитки, в течение первых трёх недель трезвого состояния в состоянии функционального покоя установлен однотипный характер изменения уровня гликемии у них во время умственной работы.
3. Меньшие дозы потребляемого алкоголя девушками и однотипный характер изменения гликемии натошак и во время умственной работы по сравнению с юношами свидетельствуют о большей токсичности этанола для женского организма и необходимости снижения значения балла теста «AUDIT» с «8» до «4» для женщин.
4. Полученные факты и результаты корреляционного анализа обоснованно свидетельствуют о двойственном характере влияния этанола на уровень гликемии, а именно, об увеличении рисков возникновения как повышенной гипергликемии натошак и развития СД-2 у людей, употребляющих алкогольные напитки (даже в случае их эпизодического потребления и при относительно небольших дозах этанола), так и риска развития у них же гипогликемических состояний (нейрогликопении или гипогликемической комы) при длительной умственной работе.

Литература (references)

1. Алкоголизм: Руководство для врачей / под ред. Н.Н. Иванца, М.А. Винниковой. – М.: ООО «Издательство «МИА», 2011. – 856 с. [*Alkoholizm: Rukovodstvo dlja vrachej / pod red. N.N. Ivanca, M.A. Vinnikovej. Alcoholism: a guide for doctors. – Moscow.: ООО «Izdatel'stvo «MIA», 2011. – 856 p. (in Russian)*]
2. Бондарь Т.П., Козинец Г.И. Лабораторно-клиническая диагностика сахарного диабета и его осложнений. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 88 с. [*Bondar' T.P., Kozinec G.I. Laboratorno-klinicheskaja diagnostika saharnogo diabeta i ego oslozhnenij. Laboratory and clinical diagnosis of diabetes and its complications. – Moscow: Medical news Agency, 2003. – 88 p. (in Russian)*]
3. Вэлком М.О., Разводовский Ю.Е., Переверзева Е.В., Переверзев В.А. Состояние когнитивных функций у студентов-медиков Беларуси с различным отношением к алкоголю / под ред. В.А. Переверзева. – Минск: БГМУ, 2013. – 167 с. [*Vjelkom M.O., Razvodovskij Ju.E., Pereverzeva E.V., Pereverzev V.A. Sostojanie kognitivnyh funkcij u studentov-medikov Belarusi s razlichnym otnosheniem k alkoholju / pod red. V.A. Pereverzeva. Condition of cognitive functions in medical students of Belarus with different attitudes to alcohol / ed. V.A. Pereverzev. – Minsk: Belarusian state medical University, 2013. – 167 p. (in Russian)*]
4. Жуковский М.А. Детская эндокринология: (руководство для врачей). 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1995. – 656 с. [*Zhukovskij M.A. Detskaja jendokrinologija: (rukovodstvo dlja vrachej). – 3-e izd. Pediatric endocrinology: (guide for doctors). 3-d ed. – Moscow: Medicine, 1995. – 656 p. (in Russian)*]

5. Залуцкая Е.А., Мохорт Т.В. Сравнительный анализ лабораторных критериев диагностики сахарного диабета 2-го типа // Здравоохранение. – 2001. – №5. – С. 45-48. [Zaluckaja E.A., Mohort T.V. *Zdravoohranenie. Health.* – 2001. – N5. – P. 45-48. (in Russian)]
6. Клиническая эндокринология: Руководство / Под ред. Н. Т. Старковой. – М.: Медицина, 1991. – 512 с. [Klinicheskaja jendokrinologija: Rukovodstvo / Pod red. N. T. Starkovoj. *Clinical endocrinology: Guidelines* / ed. T. Starkova. – Moscow: Medicine, 1991. – 512 p. (in Russian)]
7. Мак Д., Майкл Т. Секреты эндокринологии : пер. с англ. – 4-е изд., испр. и доп. – М. : БИНОМ, 2010. – 548 с. [Mak D., Majkl T. *Sekrety jendokrinologii. 4-e izd. Secrets of endocrinology. 4-th ed.* – Moscow: BINOM, 2010. – 548 p. (in Russian)]
8. Физиология эндокринной системы / под ред. Дж. Гриффина и С. Охеды, пер. с англ. – М., 2008. – С. 454-489. [Fiziologija jendokrinnoj sistemy / pod red. Dzh. Griffina i S. Ohedy. *Physiology of the endocrine system* / ed. Griffin and S. Ojeda. – Moscow, 2008. – P. 454-489. (in Russian)]
9. Babor T.F., Biddle-Higgins J.C., Saunders J.B., Monteiro M.G. AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test Guidelines for Use in Primary Care; World Health Organization. – Geneva, Switzerland, 2001. – 40 p.
10. Glucose homeostasis / Ed. L. Szablewski. – InTech, 2014. – 174 p.
11. Howard A.A., Arnsten J.H., Gourevitch M.N. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review // *Annals of Internal Medicine.* – 2004. – V.140, N3. – P. 211-219.
12. Lee S.-S., Hong O.-K., Ju A. et al. Chronic Alcohol Consumption Results in Greater Damage to the Pancreas Than to the Liver in the Rats // *Korean Journal of Physiology and Pharmacology.* – 2015. – V.19, N4. – P. 309-318.
13. Pereverzev V.A., Sikorsky A.B., Welcome M.O. et al. Classification of fasting normoglycemia based on regulatory, psychophysiological and clinic-biochemical approaches // *Bulletin of the Smolensk Medical Academy.* – 2018. – V.17, N3. – P. 74-84.
14. Talukder M.S.H., Khan A.K.A., Ali S.M.K. et al. Consistency of Fasting Blood Glucose & Oral Glucose Tolerance Test: A hospital based study in Bangladesh // *Journal of Diabetology.* – 2010. – V.1, N4. – P. 1-7.
15. Treadwell J.A. Integrative strategies to identify candidate genes in rodent models of human alcoholism // *Genome.* – 2006. – V.49, N1. – P. 1-7.

Информация об авторах

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

Сикорский Анатолий Викторович – кандидат медицинских наук, доцент, ректор УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: rector@bsmu.by

Блажко Андрей Сергеевич – ассистент кафедры нормальной физиологии Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: 220270@mail.ru

Вэлком Мэнизибэя Осайн – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры физиологии человека НИЛ университета, Нигерия. E-mail: menimed1@yahoo.com

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

Разводовский Юрий Евгеньевич – ассистент кафедры патологической физиологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: razvodovsky@tut.by

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

Мельничук Всеволод Илларионович – кандидат медицинских наук, кафедра пропедевтики внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: nikitulya@mail.ru

УДК 616-03+ 57.014

КОНТАКТ ПЛЕНОК ХИТОЗАНА С КЛЕТОЧНЫМИ ЭЛЕМЕНТАМИ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА IN VITRO

© Буркова Н.В.¹, Киричук О.П.^{1,2}, Кузнецов С.И.¹, Юдин В.Е.², Дресвянина Е.Н.², Романчук Е.В.²

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

²Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Россия, 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29

Резюме

Цель. Изучение активационных возможностей и гемолитической активности пленок хитозана при контакте с клеточными элементами венозной крови человека *in vitro* для возможного использования в клинической практике

Методика. В работе использовали донорскую кровь здоровых волонтеров, полученную на станции переливания крови. Кровь забирали из локтевой вены в пробирку с гепарином лития в объеме 9,0 мл. Для изготовления гемоконтактных шприц-колонок объемом 20,0 мл использовали пленки хитозана весом 0,36 г и шириной 1-3 мм, полученные из хитозана фирмы Fluka Chemie (Япония) путем растворения в 2%-м водном растворе уксусной кислоты, промывания и высушивания. Колонки помещали в роторную мешалку со скоростью вращения 10 об/мин. Через 5, 20, 40 и 60 мин. забирали по 1,8-2,0 мл крови и помещали в пробирки с ЭДТА. Пробы просчитывали на анализаторе SySmexXT 1800i. После проведения гематологического анализа пробы крови центрифугировали 10 мин при 3500 об/мин, разводили в 30 раз физраствором и определяли оптическую плотность на длинах волн 414 и 540 нм на приборе UNICO 2802 (S). По полученным гемограммам рассчитывали скорость адгезии клеток для лейкоцитов и тромбоцитов, а также скорость адгезии для субпопуляций лейкоцитов (гранулоциты и агранулоциты).

Результаты. Контакт крови с пленками хитозана более 20 мин приводил к нарастающему гемолизу эритроцитов. В большей степени хитозан активировал тромбоциты, что дает основание предположить о наличии у данного препарата гемостатических свойств.

Заключение. Пленки хитозана могут быть использованы в клинической практике только при условии краткосрочного контакта с кровью (например, метод малообъемной гемоперфузии).

Ключевые слова: хитозан, контактная активация крови, гемолиз, клеточные популяции крови, спектральные характеристики плазмы крови

CONTACT OF CHITOSAN FILMS WITH CELLULAR ELEMENTS OF HUMAN VENOUS BLOOD IN VITRO

Burkova N.V.¹, Kirichuk O.P.^{1,2}, Kuznetsov S.I.¹, Yudin V.E.², Dresvyanina E.N.², Romanchuk E.V.²

¹Almazov National Medical Research Centre, 2, Akkuratova St., 197341, St. -Petersburg, Russia

²Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, 29, Polytechnicheskaya St., 195251, St.-Petersburg, Russia

Abstract

Objective. To study the possibilities of activation and hemolytic activity of chitosan films in contact with human venous blood cell elements *in vitro* for possible use in clinical practice.

Methods. The donor blood of healthy volunteers obtained at the blood transfusion station was studied. Blood was taken from cubital vein into a test tube with lithium at a volume of 9.0 ml. For the manufacture of blood-contact syringe-columns with a volume of 20.0 ml chitosan film weighing 0.36 g with the width of 1-3 mm, obtained from the chitosan company Fluka Chemie (Japan) by dissolving in 2% aqueous acetic acid solution, washing and drying were used. The columns were placed in a rotary stirrer with a rotation speed of 10 rpm. After 5, 20, 40 and 60 minutes, 1.8-2.0 ml of blood were taken and placed in tubes with EDTA. The samples were calculated on the analyzer SySmexXT 1800i. After hematological analysis, the blood sample was centrifuged for 10 min at 3500 rpm, diluted 30 times with saline and the optical density was determined at wavelengths of 414 and 540 nm on the UNICO 2802 (S) device. The

obtained hemograms were used to calculate the cell adhesion rate for leukocytes and platelets, as well as the adhesion rate for leukocyte subpopulations (granulocytes and agranulocytes).

Results. The contact of blood with the films of chitosan over 20 min leads to increasing erythrocyte hemolysis. To a greater extent, chitosan activates platelets, which suggests the presence of hemostatic properties of this drug.

Conclusion. Chitosan films can be used in clinical practice only under the condition of short-term contact with blood (for example, the method of low-volume hemoperfusion).

Keywords: chitosan, blood contact activating, hemolysis, cell blood populations, spectral characteristics of blood plasma

Введение

Развитие биологии и медицины выдвинуло на первый план задачи, направленные на создание материалов, способных частично или полностью заменить ткани или органы человека. В последние годы для получения матриц для клеточных технологий используют природные полисахариды – хитин и хитозан. Хитозан – производное хитина, получаемое обработкой концентрированной щелочью при нагревании. Природное происхождение и уникальные свойства хитозана (отсутствие цитотоксичности, биосовместимость, резорбируемость, экологичность переработки, прочностные и деформационные характеристики) делают материалы на его основе перспективными для использования в различных областях медицины и биотехнологии [9, 12]. Но, несмотря на обширную литературу, о связи химической структуры хитозана с его свойствами, нельзя сказать, что исследования в этой области близки к завершению.

Постоянно открываемые новые свойства этого полимера, в частности, обнаруженная биологическая активность, еще не получили должного объяснения с точки зрения химической структуры [11]. Для ряда задач клеточных технологий необходимы матрицы, сохраняющие свою структуру и свойства при контакте с активными биологическими средами в течение длительного времени. Особое внимание уделяется изучению процессов адгезии и пролиферации клеток на разработанных матрицах, а также исследованию *in vivo* материалов на основе хитозана [3,10].

Целью работы было изучение активационных возможностей и гемолитической активности пленок хитозана при контакте с клеточными элементами венозной крови человека *in vitro* для возможного использования в клинической практике.

Методика

В работе использовали донорскую кровь, полученную на станции переливания крови ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ. Кровь забирали у здоровых волонтеров из локтевой вены в пробирку с гепарином лития в объеме 9,0 мл. Для изготовления гемоконтактных шприц-колонок объемом 20,0 мл использовали пленки хитозана весом 0,36 г и шириной 1-3 мм, полученные из хитозана фирмы Fluka Chemie (Япония) путем растворения в 2%-м водном растворе уксусной кислоты, промывания и высушивания (рис. 1).



Рис. 1. Экспериментальная шприц-колонка с хитозаном

Шприц-колонки помещали в роторную мешалку со скоростью вращения 10 об/мин. Через 5, 20, 40 и 60 мин. забирали по 1,8-2,0 мл крови и помещали в пробирки с ЭДТА. Все пробы (n=14) просчитывали на анализаторе SySmexXT 1800i. После проведения гематологического анализа пробы крови центрифугировали 10 мин. при 3500 об/мин, разводили в 30 раз физраствором и определяли оптическую плотность на длинах волн 414 и 540 нм на приборе UNICO 2802 (S). Регистровали изменение гемолитической активности хитозана по изменению процента

оптической плотности плазмы в постконтактных пробах по сравнению с пробой «до» [6]. По полученным гемограммам рассчитывали скорость адгезии клеток для лейкоцитов и тромбоцитов, а также скорость адгезии для субпопуляций лейкоцитов (гранулоциты и агранулоциты). По скорости адгезии можно оценить степень активации клеток крови и активационные возможности материалов, контактирующих с кровью [1, 4]. Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием прикладных пакетов Statistica 7.0 for Windows и Excel 2013. Статистическую значимость изменения показателей внутри групп оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента для попарно связанных выборок и критерия Вилкоксона для парных сравнений, статистическую значимость различий показателей между группами – с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок и *U*-критерия Манн-Уитни. Для анализа непараметрических показателей применяли метод Фишера, тест χ^2 Пирсона. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля): Ме (25%; 75%). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Гемосовместимость материалов и изделий медицинского назначения во многом определяется реакцией тромбоцитов на чужеродную поверхность, т.к. именно эти клетки играют важную роль в поддержании гемостаза и сохранении агрегатного состояния крови. Традиционно функциональное состояние тромбоцитов связывают с протекающими при изменении окружающей среды процессами адгезии, агрегации и высвобождения внутриклеточных биологически активных компонентов. Так, в случае соприкосновения с чужеродной поверхностью тромбоцит активируется, превращается в сфероцит, имеющий множество отростков, размер которых может существенно превышать поперечник самих тромбоцитов. В основе данных изменений формы лежит нарастание уровня Ca^{2+} в их цитоплазме, что ведет к деполимеризации тубулина, приводя к растворению микротубулярного кольца и ультраструктурной перестройке внутренней части тромбоцитов с формированием нитей актина. Возникновение псевдоподий обеспечивает быстрый контакт отдельных тромбоцитов между собой. Это приводит к активации неадгезированных тромбоцитов, что сопровождается интенсификацией процессов адгезии клеток, а также их агрегацией на поверхности и в объеме. На начальном этапе агрегация носит обратимый характер, т.к. после нее может развиться частично или полное разрушение агрегатов – процесс дезагрегации. Связь между тромбоцитами порой непрочна, и определенное количество агрегатов способно отрываться и уноситься с кровью. Эта агрегация называется первичной, или обратимой [13].

Несмотря на прогресс в изучении механизмов активации тромбоцитов, процессы, протекающие при контакте этих клеток с чужеродным материалом, до конца не изучены. В значительной степени это связано с ограниченностью, трудоемкостью и иногда недостаточной информативностью имеющихся методологических подходов к изучению свойств и реакций тромбоцитов. В связи с тем, что регистрация активации тромбоцитов в реальном масштабе времени трудноосуществима, функциональное состояние тромбоцитов обычно исследуется до и после того или иного воздействия. В процессе гемоконтактной процедуры изменение клеточных популяций крови происходило следующим образом (табл. 1). Показатели количества тромбоцитов (PLT) и тромбокрит (PCT) снижались ($p < 0,05$) с пробы «5 мин.» до «20 мин.», а затем начинали возрастать. Это нельзя объяснить простым разведением крови, а связано с активацией тромбоцитов, экспрессией на их мембране адгезивных структур и активной фиксацией клеток на пленках хитозана. Причем в начале эксперимента (до пробы «20 мин.») преобладали процессы адгезии (прилипания) клеток, а далее начинали превалировать процессы отлипания тромбоцитов от пленок хитозана и их возвращение в жидкую фазу крови.

Эритроциты – инертные клетки, которые не могут индуцировать биоактивные структуры, но способны влиять на количество и спектр биоактивных молекул в плазме в результате переноса на поверхности их клеточной мембраны молекул различных классов, гуморальных регуляторных соединений, лекарственных препаратов, токсических веществ и т.д. [2].

Известно, что любая колонка, загруженная гемокоагулянтным материалом, имеет свободный объем. После промывания колонки между и внутри гранул сорбентов остается физиологический раствор с гепарином, который и разбавляет добавленную в колонку кровь на этот объем [1]. Количество эритроцитов снижалось по сравнению с пробой «до», начиная с пробы «20 мин.». Далее наблюдали стабилизацию этого показателя. Снижение количества клеток происходило за счет разведения крови на колонке в среднем на 15%. О степени разведения крови можно судить по гематокриту (HCT): коэффициент HCT *t*/ HCT «до» составил в среднем 0,84.

Гемоконтактное взаимодействие лейкоцитов (как и тромбоцитов) обеспечивают факторы межклеточного взаимодействия, т.е. адгезивные молекулы. Функция адгезивных структур –

обеспечение межклеточных и клеточно-субтрактивных контактов. Взаимодействие клетка-клетка и клетка-субстрат обеспечиваются различными семействами рецепторов, которые в большом разнообразии присутствуют и могут экспрессироваться на мембране лейкоцитов: семейство селектинов, обеспечивающих первичное контактное взаимодействие (L-, P-, E-селектины); семейство интегринов, отвечающих за прочное связывание с субстратом и распластывание лейкоцитов, которое обеспечивается связками CD11a/CD18 – ICAM-1, CD11a/CD18 – ICAM-2 (все виды лейкоцитов), CD11b/CD18 – ICAM-1 и CD11c/CD18 – ICAM-1 (гранулоциты и моноциты), VLA-4 – VCAM-1 (лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы); суперсемейство иммуноглобулинов, обеспечивающих связывание растворимых и поверхностных лигандов клеток (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1 и др.); семейство кадгеринов – кальцийзависимые структуры, играющие существенную роль в эмбриологии на начальном этапе межклеточных взаимодействий на стадии морфо- и органогенеза (E-, N-, P-кадгерин) [1, 4, 5].

Таблица 1. Изменение показателей клеточных популяций крови в процессе гемоконтактной процедуры с хитозаном

№ п/п	Показатель	Время контакта, мин				
		0 ("до")	5	20	40	60
Тромбоциты						
1	PLT (10 ⁹ /л)	215	49*	36*	45*	70*
2	PDW (фл)	12,1	13,2	13,3	12	12,4
3	MPV (фл)	10,4	10,8	10,5	10	9,8
4	P-LCR (%)	28,8	31,5	28,2	25	23,4*
5	PCT (%)	0,22	0,05*	0,04*	0,05*	0,07*
6	Коэф. PLTt/PLTдо	1	0,228	0,167	0,209	0,326
7	Коэф. PCTt/PCTдо	1	0,227	0,182	0,227	0,318
Эритроциты						
1	RBC (10 ¹² /л)	5,19	4,59	4,42*	4,39*	4,35*
2	HGB (г/л)	155	138*	133*	132*	131*
3	HCT (%)	44,8	39,6*	38,1*	37,7*	37,6*
4	MCV (фл)	88,3	87,5	87,1	87	86,9
5	MCH (пг)	30,3	30,2	30,2	30,4	30,1
6	MCHC (г/л)	345	349	348	351	349
7	RDW-SD (фл)	40	38,9	38,2	38,4	38,2
8	RDW-CV (%)	12,8	12,7	12,5	12,6	12,6
9	Коэф. RBCt/RBCдо	1	0,884	0,852	0,846	0,838
10	Коэф. HGBt/HGBдо	1	0,890	0,858	0,851	0,845
11	Коэф. HCTt/HCTдо	1	0,824	0,850	0,842	0,839
Лейкоциты						
1	WBC (10 ⁹ /л)	4,2	2,77	2,51	2,39	2,08*
2	NEUT	2,21	1,24*	1,15*	1,05*	0,81*
3	LYMPH	1,53	1,33	1,19	1,25	1,19
4	MONO	0,37	0,18*	0,15*	0,11*	0,08*
5	EO	0,09	0,04	0,05	0,04	0,03
6	BASO	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01
7	IG	0,01	0	0	0,01	0,01
8	Коэф. WBCt/WBCдо	1	0,660	0,598	0,569	0,495

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с группой «до» начала контакта (p<0,05)

Если адгезия – феномен межклеточного и клеточно-матриксного взаимодействия, то возникает вопрос: за счет чего идет фиксация лейкоцитов на поверхности искусственных материалов? Так как лигандами адгезинов являются мембранные белки клетки-партнера, а также фиксированные на мембране такой клетки белки активированных гуморальных систем, классифицируемые как «приобретенные» рецепторы (iC3b, высокомолекулярный кининоген, фактор X, фибриноген и др.), то можно предположить, что, как и в случае с тромбоцитами, реакцию лейкоцитов будут обеспечивать лиганды плазмы, сорбированные на поверхности пленок хитозана. Адгезия лейкоцитов – один из показателей активации клеток. Активированная клетка, в частности нейтрофил, будет стереотипно отвечать на внешний стимул (например, контакт с поверхностью хитозана), максимально мобилизуя свой защитный потенциал. Нейтрофилы обладают кислородзависимыми и кислороднезависимыми механизмами защиты организма от инфекции.

Отличительная черта этих клеток – наличие специализированных систем целенаправленной продукции активных метаболитов кислорода (АМК). Можно выделить 3 специализированных генератора АМК – НАДФН-оксидаза, миелопероксидаза и NO-синтаза. Помимо участия АМК в системе биоцидной защиты, они являются неперенными участниками процессов внутриклеточной редокс-регуляции и потенциальными факторами межклеточной коммуникации. К кислороднезависимым защитным биоцидным системам относятся белки и пептиды, находящиеся в гранулах нейтрофилов в готовом к применению состоянии, которые могут функционировать как в фаголизосоме, так и в экстрацеллюлярном пространстве. К ним относится группа катионных белков и пептидов – миелопероксидаза, лактоферрин, бактерицидный проницаемость увеличивающий протеин, эластаза, катепсин G, лизоцим, дефенсины и др. [8].

Таким образом, активированные лейкоциты способны создавать взаимоусиливающие кооперативные биоцидные системы, совместная мощь которых существенно превосходит по силе составляющие их элементы. Следует отметить, что эти регуляторные и биоцидные системы могут формироваться в крови и являться результатом контактного взаимодействия лейкоцитов с поверхностью пленки хитозана, изменяя профиль уже существующих в крови биоактивных молекул [4]. Для лейкоцитов по мере увеличения времени контакта наблюдали тенденцию к снижению количества клеток в единице объема крови, приводящую к уменьшению ($p < 0,05$) в пробе «60 мин». На это могло влиять пассивное разведение крови. Но, судя по коэффициенту $WBCt / WBC$ простым разведением это не объяснить. В данный процесс (как и в случае с тромбоцитами) включается активная составляющая, также связанная с активацией клеток при контактом взаимодействии с хитозаном и адгезией лейкоцитов на пленках. Наиболее активная адгезия клеток характерна для таких субпопуляций лейкоцитов как нейтрофилы и моноциты (фагоцитирующие клетки).

Важно отметить, что во всех временных точках исследования лейкоцитов (в отличие от тромбоцитов) преобладают процессы адгезии. Согласно данным Л.З. Теля и Н.А. Агаджаняна (2015) лейкоциты крови делят на две субпопуляции – гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы) и агранулоциты (лимфоциты, моноциты). Причем нейтрофилы представляют собой наиболее многочисленную субпопуляцию клеток белой крови (до 77%). Гранулоциты обладают более выраженным адгезивным аппаратом, поэтому при активации клеток в большей степени фиксируются на пленках. Из агранулоцитов адгезивные структуры лучше представлены на мембранах моноцитов по сравнению с лимфоцитами, но моноциты в общей популяции лейкоцитов составляют только 0,7-7,0%. Поэтому в процессе увеличения времени контактного взаимодействия крови с хитозаном отмечалось снижение процента гранулоцитов (более активная фиксация их на пленке) и возрастание процента агранулоцитов (рис. 2).

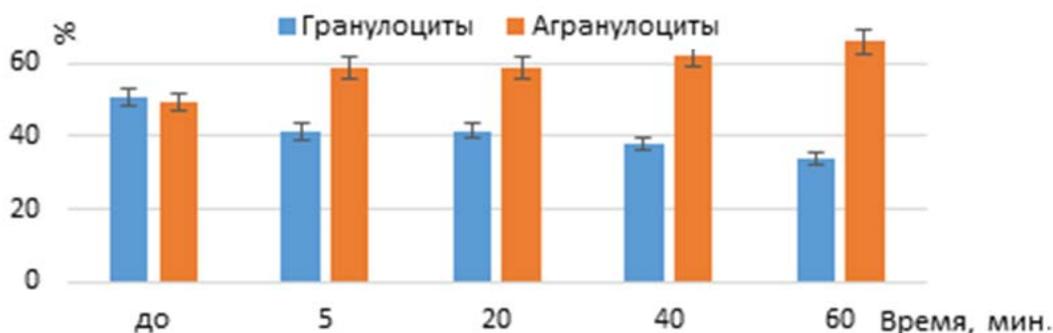


Рис. 2. Изменение лейкоцитарной формулы в процессе гемоконтактной процедуры с хитозаном

Успешное применение пленок хитозана в клинической практике возможно лишь при отсутствии гемолитической активности, которую регистрировали на спектрограмме и оценивали по изменению процента оптической плотности плазмы. На спектрограмме плазмы после контакта крови с пленками хитозана хорошо заметны несколько пиков поглощения в видимой части спектра – на длинах волн 414, 540 и 576 нм (рис. 3).

Все пики соответствуют поглощению оксигемоглобина [6]. Пики поглощения менее выражены в пробах «до» и «5 мин.». По мере увеличения времени контакта пики поглощения возрастали. Особенно они были выражены на длинах волн 414 нм ($p < 0,05$). Это свидетельствовало об усилении гемолиза эритроцитов при увеличении времени контакта. Этот вывод подтверждается данными по изменению оптической плотности плазмы (%) при увеличении времени контактного взаимодействия крови и пленок хитозана. Если изменение оптической плотности при длине волны 540 нм в пробе «5 мин.» составило 5%, то в этой же временной точке для 414 нм показатель

оптической плотности был равен 15-16%. В пробах «60 мин» эти показатели имели значения 32% и 260% соответственно (рис. 4, 5).

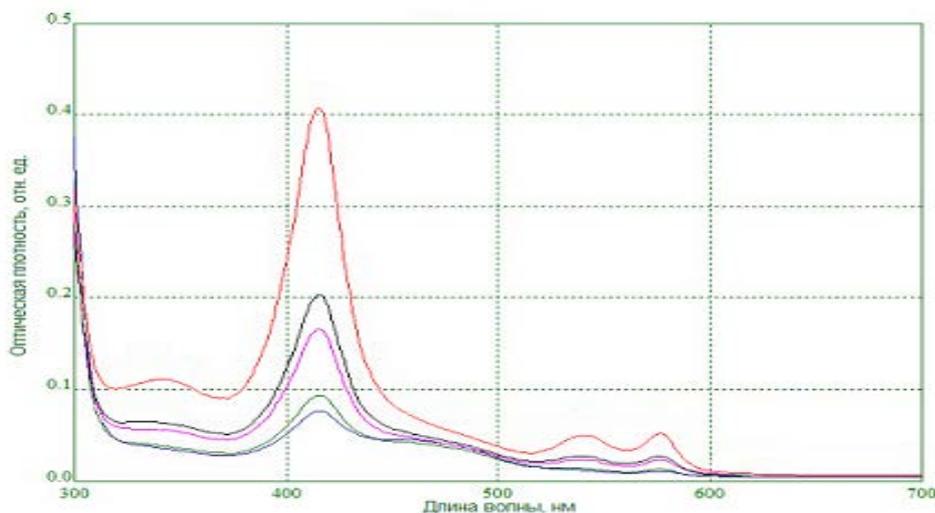


Рис. 3. Спектры плазмы крови при контакте с хитозаном

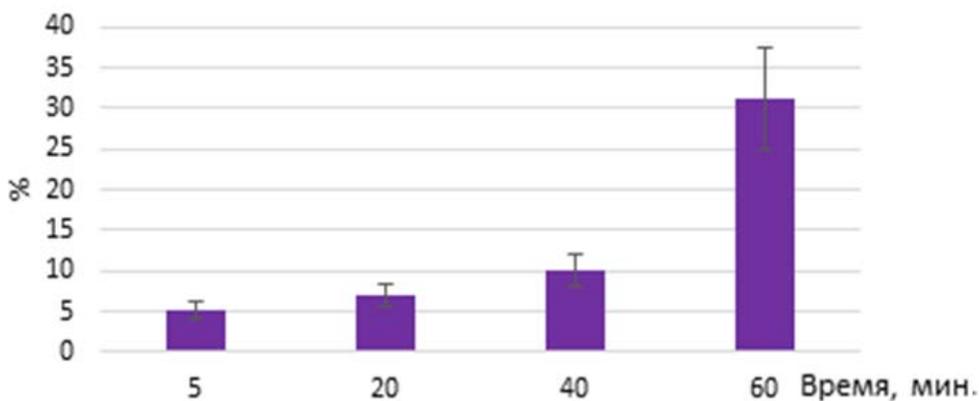


Рис. 4. Изменение % оптической плотности плазмы крови при контакте с хитозаном $\lambda=540\text{нм}$

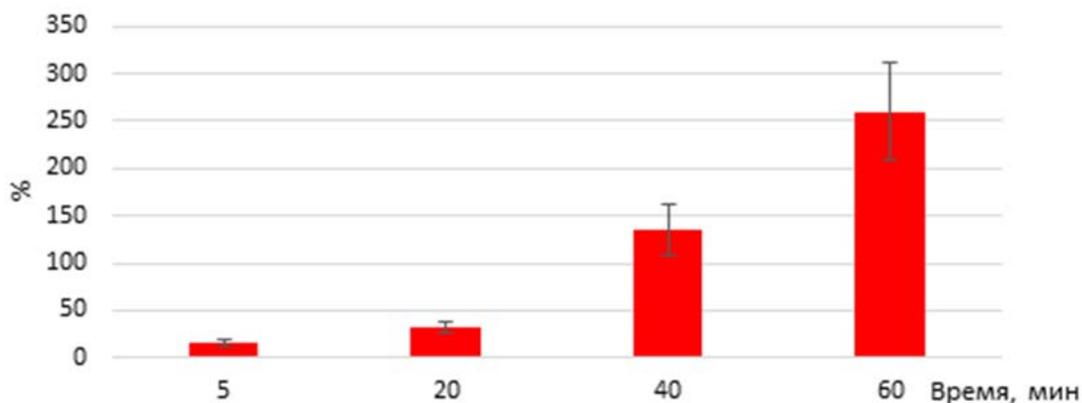


Рис. 5. Изменение % оптической плотности плазмы крови при контакте с хитозаном $\lambda=414\text{нм}$

Выводы

1. Скорость адгезии тромбоцитов в пробе «5 мин.» контакта крови с хитозаном высокая, но затем резко падает. Скорость адгезии лейкоцитов значительно ниже. Особенность адгезии лейкоцитов – отсутствие преобладания их возврата в жидкую фазу на протяжении всего эксперимента.
2. Реакция субпопуляций лейкоцитов на контакт хитозана с кровью – падение процента гранулоцитов, что влечет за собой возрастание процента агранулоцитов (изменение лейкоцитарной формулы крови).
3. Пленки хитозана обладают выраженной активационной способностью для клеточных элементов крови. В большей степени хитозан активирует тромбоциты, что дает основание предположить о наличии у данного препарата гемостатических свойств. Данный вывод требует дальнейшего исследования.
4. Пленки хитозана обладают выраженной гемолитической активностью. По своим гемолитическим свойствам данный материал может быть использован в клинической практике при условии краткосрочного контакта с кровью (5–20 минут), например, метод малообъемной гемоперфузии. Длительный контакт не желателен из-за нарастающего гемолиза эритроцитов.

Литература (references)

1. Буркова Н.В., Кузнецов С.И., Тюкавин А.И. Контактная твердофазная гемомодуляция // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. – 2013. – №6. – С. 28-34. [Burkova N.V., Kuznecov S.I., Tyukavin A.I. *Bulleten' FCSKJe im. V.A. Almazova*. Bulletin V.A. Almazov National Medical Research Center. – 2013. – N6. – P. 28-34. (in Russian)]
2. Дмитриева Л.А., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е., Сергеева А.С. Современное состояние проблемы доставки лекарственных средств с использованием эритроцитов в качестве клеток-переносчиков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016.–Т.60, №3.– С. 88-94. [Dmitrieva L.A., Pivovarov YU.I., Kuril'skaya T.E., Sergeeva A.S. *Patologicheskaya fiziologiya i ehksperimental'naya terapiya*. Pathological physiology and experimental therapy. – 2016. – V.60, N3.– P. 88-94. (in Russian)]
3. Добровольская И.П., Юдин В.Е., Попрядухин П.В., Иванькова Е.М. Полимерные матрицы для тканевой инженерии. – СПб.: Издательско-полиграфическая ассоциация университетов России.– 2016. – 224 с.[Dobrovolskaya I.P., YUdin V.E., Popryaduhin P.V., Ivan'kova E.M. *Polimernye matricy dlja tkanevoj inzhenerii*. – SPb.: Izdatel'sko-poligraficheskaya associaciya universitetov Rossii. Polymer matrices for tissue engineering. Saint-Petersburg: Publishing and printing Association of Russian universities. – 2016. – 224 p. (in Russian)]
4. Кузнецов С.И. Практические аспекты принципа твердофазной контактной активации крови // Успехи современного естествознания. – 2006. – №2. – С. 31-32. [Kuznecov S.I. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. Advances in modern natural science. – 2006. – N2. – P. 31-32. (in Russian)]
5. Кузнецов С.И., Киричук О.П., Буркова Н.В. и др. Реакция клеточных элементов крови на контакт с гранулированными сверхсшитым полистиролом и кремнеземами // Трансляционная медицина. – 2017. – Т.4, №4. – С. 43-55.[Kuznecov S.I., Kirichuk O.P., Burkova N.V.i dr. *Translyacionnaya medicina*. Translational medicine. – 2017. – V.4, N4. – P. 43-55. (in Russian)]
6. Кривенцев Ю.А., Никулина Д.М. Биохимия: строение и роль белков гемоглобинового профиля // М.: Издательство Юрайт. – 2018. – 73 с.[Kriventsev Yu.A., Nikulina D.M. *Biohimiya: stroenie i rol' belkov gemoglobinovogo profilya*. Biochemistry: structure and role of proteins hemoglobinemia profile. – Moscow: Yurayt Publishing House, 2018. – 73 p. (in Russian)]
7. Нормальная физиология: учебник / под ред. Л.З. Теля, Н.А. Агаджаняна // М.: Литтерра. – 2015. –768 с. [Normal'naya fiziologiya: uchebnik / pod red. L.Z. Telya, N.A. Agadzhanjana. Normal physiology: textbook / ed. L.Z. Tel, N.A. Aghajanyan. – Moscow: Litterra, 2015. – 768 p. (in Russian)]
8. Янковский О.Ю. Токсичность кислорода и биологические системы (эволюционные, экологические и медико-биологические аспекты). – СПб.: Игра.– 2000. – 294 с. [Yankovskij O.YU. *Toksichnost' kisloroda i biologicheskie sistemy (ehvolucionnyye, ehkologicheskie i mediko-biologicheskie aspekty)*. Oxygen toxicity and biological systems (evolutionary, environmental and biomedical aspects). – Saint-Petersburg: Game, 2000. – 294 p. (in Russian)]
9. Chudinova Y.V., Kurek D.V., Varlamov V.P. Molecular structure and formation of chitosan and pectin based thin films // Progress on Chemistry and Application of Chitin and its Derivatives. – 2016. – N21.– P. 18-26.

10. Dobrovolskay I.P., Yudin V.E., Popryadukhin P.V. et al. Effect of chitin nanofibrils on electrospinning of chitosan-based composite nanofibers // Carbohydrate Polymers. – 2018. – V.194. – P. 260-266.
11. Kim S. Competitive Biological Activities of Chitosan and Its Derivatives: Antimicrobial, Antioxidant, Anticancer, and Anti-Inflammatory // Activities International Journal of Polymer Science. – 2018. – 13 p.
12. Venkatesan J., Kim S.K. Chitosan Composites for Bone Tissue Engineering // Marine Drugs. – 2010. – N8. – P. 2252-2266.
13. White J.G., Gibbins J.M., Mahaut-Smith M.P. Electron microscopy methods for studying platelet structure and function // Platelets and megakaryocyte. – 2004. – P. 47-63.

Информация об авторах

Буркова Наталья Владимировна – доктор биологических наук, доцент, профессор лечебного факультета Института медицинского образования, ведущий научный сотрудник НИЛ биопротезирования и кардиопротекции Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: n.burk@list.ru

Киричук Оксана Петровна – лаборант-исследователь НИЛ биопротезирования и кардиопротекции Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, студентка кафедры медицинской физики ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого». E-mail: ksusha_0811@mail.ru

Кузнецов Сергей Иванович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИЛ биопротезирования и кардиопротекции Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: 220550@mail.ru

Юдин Владимир Евгеньевич – доктор физико-математических наук, профессор, профессор кафедры «МедФизика», заведующий лабораторией «Полимерные материалы для тканевой инженерии и трансплантологии» ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», заведующий лабораторией «Механика полимеров и композитов» ФГБУН «Институт Высокомолекулярных Соединений» РАН. E-mail: yudinve@gmail.com

Дресвянина Елена Николаевна – кандидат технических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории «Полимерные материалы для тканевой инженерии и трансплантологии» ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого». E-mail: elenadresvyanina@gmail.com

Романчук Елизавета Вячеславовна – студентка кафедры медицинской физики ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого». E-mail: lizaromanchuk98@mail.ru

УДК 615.03:577.164.15

К МЕХАНИЗМУ АНТИГИПОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

© Катунина Н.П.¹, Новиков В.Е.², Гнеушев И.М.³

¹Брянский государственный университет имени акад. И.Г. Петровского, Россия, 241036, Брянск, ул. Бежицкая, 14

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

³Брянская городская больница №1, Россия, 241034, Брянск, ул. Камозина, 11

Резюме

Цель. Изучить влияние антигипоксанта под лабораторным шифром πQ-1043 на параметры окислительного обмена, гликолитического обмена, показатели гемограммы.

Методика. На мышцах-самцах линии SHR исследовано новое цинксодержащее производное никотиновой кислоты – бисникотинатоцинк(II). Интенсивность окислительного обмена оценивали по величине потребления кислорода в аппарате закрытого типа конструкции С.В. Миропольского и ректальной температуре (электрический медицинский термометр «ТПЭМ-1»). Содержание глюкозы, пировиноградной кислоты, молочной кислоты, активность лактатдегидрогеназы в крови и содержание гликогена в печени определяли на биохимическом анализаторе Syncurion 4 CE фирмы Берсман (США). Морфологические показатели крови и содержание гемоглобина определяли на аппарате Microdiff-18 фирмы Coulter (США). Острую гипоксию с гиперкапнией моделировали в аптечном штанглазе емкостью 250 мл.

Результаты. Соединение πQ-1043 в дозе 25 мг/кг в первые 1-3 ч. после внутрибрюшинно введения снижает уровень потребления кислорода (на 28 и 13%) и температуру тела экспериментальных животных. Изученное соединение не влияет на показатели гликолитического обмена углеводов у интактных мышей, но существенно корригирует изменения этих показателей, возникающие после воздействия на животных острой гипоксии. Соединение πQ-1043 не изменяет гематологические показатели у интактных мышей (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты и гемоглобин), но поддерживает адаптивный эритроцитоз при гипоксии.

Заключение. Антигипоксический эффект соединения πQ-1043, вероятно, реализуется путем обратимого угнетения окислительного обмена, что приводит к уменьшению потребности животных в кислороде. При гипоксии изученное соединение предотвращает развитие гипогликемии.

Ключевые слова: гипоксия, антигипоксанты, πQ-1043, окислительный обмен, гликолитический обмен

MECHANISM OF ANTIHYPOXIC ACTION OF COMPLEX COMPOUND NICOTINIC ACID

Katunina N.P.¹, Novikov V.E.², Gneushev I.M.³

¹Bryansk State University named after academician I.G. Petrovsky, 14, Bezhitskaja St., 241036, Bryansk, Russia

²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

³Bryansk City Hospital №1, 11, Kamozina St., 241034, Bryansk, Russia

Abstract

Objective. To study the effect of antihypoxant under laboratory code πQ-1043 on the parameters of oxidative metabolism, glycolytic metabolism, hemogram parameters.

Methods. The effect of a new zinc-containing derivative of nicotinic acid – bisectioning(II) was investigated on mice-males of the SHR line. The intensity of oxidative exchange was estimated by the amount of oxygen consumption in a closed-type apparatus of S.V. Miropolsky's design and rectal temperature (electric medical thermometer "TPEM-1"). The content of glucose, pyruvic acid, lactic acid, lactate dehydrogenase activity in the blood and glycogen content in the liver were determined by biochemical analyzer Syncurion 4 CE of Berzman (USA). Morphological indicators of blood and the hemoglobin content were determined on the apparatus Microdiff 18 company Coulter (USA). Acute hypoxia with hypercapnia was modeled in a 250 ml pharmacy glassware.

Results. The compound π Q-1043 at a dose of 25 mg/kg in the first 1-3 hours after intraperitoneal administration reduces the level of oxygen consumption (by 28 and 13%) and the body temperature of experimental animals. The studied compound does not affect glycolytic carbohydrate metabolism in intact mice, but significantly corrects changes in these parameters that occur after exposure to acute hypoxia in animals. The PQ-1043 compound does not alter hematological parameters in intact mice (erythrocytes, leukocytes, platelets, and hemoglobin), but supports adaptive erythrocytosis in hypoxia.

Conclusion. The antihypoxic effect of the compound π Q-1043 is likely to be realized by reversible inhibition of oxidative metabolism, which leads to a decrease in animal oxygen demand. In hypoxia, the studied compound prevents the development of hypoglycemia.

Keywords: hypoxia, antihypoxants, π Q-1043, oxidative metabolism, glycolytic metabolism

Введение

Сегодня в клинической медицинской практике широко используются лекарственные препараты с антигипоксическими свойствами [4, 13, 14]. Метаболические корректоры гипоксии применяют при многих заболеваниях, в генезе которых имеют место состояния гипоксии и ишемии [7, 8, 16]. Однако арсенал эффективных антигипоксических средств невелик и не удовлетворяет в полной мере требований практической медицины. Поиск эффективных антигипоксантов постоянно продолжается с учетом современных представлений о патогенезе гипоксических состояний [3, 5, 10].

В проведенных нами ранее опытах установлено, что новое цинксодержащее производное никотиновой кислоты под шифром π Q-1043 оказывает выраженное антигипоксическое действие на моделях острой гипоксии [2]. По влиянию на продолжительность жизни экспериментальных животных в условиях острой гипоксии соединение превосходит эффекты известных антигипоксантов (мексидол, этомерзол, гипоксен, натрия оксибутират). Поэтому данное соединение представляет интерес для дальнейшего экспериментального исследования в качестве потенциального антигипоксанта. Для выяснения возможного механизма антигипоксического действия нового химического соединения под шифром π Q-1043 нами изучено его влияние на показатели основного обмена и гемограмму лабораторных животных. Известно, что некоторые антигипоксанты замедляют метаболические процессы [4, 6], за счет чего повышают устойчивость к гипоксии.

Цель – изучить влияние антигипоксанта под лабораторным шифром π Q-1043 на параметры основного обмена, гликолитического обмена, показатели гемограммы.

Методика

Опыты проведены на 100 белых мышках-самцах линии SHR (22-24 г), доставленных из питомника «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России. Эксперименты проводили через 12-15 дней после адаптации животных в виварии. В подопытную и контрольную группы подбирали лабораторных животных одинаковой массы. Все исследования проводили в соответствии с требованиями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (Страсбург, 1996), правилами лабораторной практики (Приказ Минсоцразвития РФ от 23.08.2010), методическими рекомендациями по проведению доклинических исследований.

Исследовано новое цинксодержащее производное никотиновой кислоты под лабораторным шифром π Q-1043 (Бисникотинатоцинк (II)), впервые синтезированное доктором химических наук Э.А. Парфеновым в опытно-нарабочей лаборатории ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Исследуемое соединение вводили однократно внутривентриально за 1 ч. до начала регистрации исследуемых показателей в дозе 25 мг/кг (эффективная доза на моделях острой гипоксии) [2]. Животные контрольных групп тем же путем и в те же сроки получали равный объем воды для инъекций.

Интенсивность окислительного обмена оценивали по величине потребления кислорода и ректальной температуре, которые регистрировали у одних и тех же животных. Потребление кислорода мышками определяли в аппарате закрытого типа конструкции С.В. Миропольского в течение 9-12 мин. после предварительной 10-мин. адаптации животных в респираторной камере, позволяющем непосредственно в объемных единицах учитывать потребление кислорода

[15]. Количество потребляемого мышами кислорода рассчитывали в миллилитрах за 1 мин. на 100 г массы тела. Опыты проведены в изолированной комнате при температуре воздуха 20-21°C, исключая воздействие каких-либо факторов внешней среды (освещенность, время суток и др.) на интенсивность потребления кислорода лабораторными мышами. Ректальную температуру мышам измеряли с помощью электрического медицинского термометра «ТПЭМ-1». Стандартный электрод для измерения температуры кожи предварительно обрабатывали этиловым спиртом, смазывали глицерином и вводили в прямую кишку на глубину 1,5 см. Значение температуры регистрировали в градусах Цельсия после полной остановки стрелки шкалы прибора. У одних и тех же животных сначала регистрировали ректальную температуру, а затем массу тела и потребление кислорода. У подопытных мышей показатели регистрировали до инъекции и через 1, 3, 6 и 24 ч. после внутрибрюшинного введения исследуемого химического соединения, у контрольной группы – в те же сроки после введения тем же путем растворителя.

Острую гипоксию с гиперкапнией (ОГсГк) вызывали путем помещения животных в аптечный штанглаз объемом 250 мл. После декапитации мышей из сосудов шеи осуществляли забор крови. В сыворотке крови экспериментальных животных одновременно у каждой особи определяли ряд показателей гликолитического обмена (содержание глюкозы, пировиноградной кислоты, молочной кислоты, активность лактатдегидрогеназы), а также содержание гликогена в печени на биохимическом анализаторе Syncurion 4 CE фирмы Bercman (США). Морфологические показатели крови мышей и содержание гемоглобина определяли на аппарате Microdiff-18 фирмы Coulter (США).

Статистическую обработку цифровых данных опытов проводили с помощью пакета стандартных компьютерных программ STATISTICA for Windows 6.0. Объем выборки составлял 8-12 животных для каждой группы. Вычисляли среднюю арифметическую величину (M) и ее ошибку (m). Для оценки достоверности различий двух сравниваемых величин применяли t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Важную роль в энергообеспечении клеток, органов, систем и организма в целом играет окислительный обмен, который осуществляется за счет аэробных и анаэробных процессов. Об интенсивности аэробного механизма получения энергии и скорости окислительных процессов, протекающих в организме, можно судить по уровню потребления кислорода и температуре тела.

У мышей контрольной группы через 1, 3, 6 и 24 ч. после внутрибрюшинного введения дистиллированной воды потребление кислорода и ректальная температура не изменялись (табл. 1). После инъекции химического соединения π Q-1043 потребление кислорода через 1 и 3 ч. от начала опыта уменьшалось на 28 и 13% по сравнению с исходным значением. Через 6 и 24 ч. данный показатель восстанавливался. Через 1 и 3 ч. от начала опыта ректальная температура уменьшалась по сравнению с исходным значением при инъекции π Q-1043 на 10 и 6% соответственно. Спустя 6 и 24 ч. от начала опыта данный показатель у мышей опытной группы практически не отличался от исходного значения.

Таблица 1. Влияние π Q-1043 (25 мг/кг) на показатели окислительного обмена мышей

Время после введения, ч.	Показатели окислительного обмена мышей											
	Потребление кислорода, мл/мин/100 г массы тела						Ректальная температура, °C					
	Контроль			π Q-1043			Контроль			π Q-1043		
	M±m	%	P	M±m	%	P	M±m	%	P	M±m	%	P
Исходное	5,2±0,1	100	–	5,3±0,1	100	–	36,9±0,1	100	–	36,7±0,1	100	–
1	5,3±0,1	102	0,5	3,8±0,1	72	0,001	37,0±0,2	100	0,5	32,9±0,1	90	0,001
3	5,2±0,1	100	0,5	4,6±0,1	87	0,001	37,0±0,2	100	0,5	34,7±0,1	94	0,001
6	5,1±0,1	98	0,5	5,1±0,1	96	0,5	37,0±0,1	100	0,5	36,8±0,2	100	0,5
24	5,1±0,1	98	0,5	5,3±0,1	99	0,5	37,1±0,1	101	0,5	36,8±0,1	100	0,5

Полученные данные свидетельствуют о том, что соединение под шифром π Q-1043 в первые 1-3 ч. после введения уменьшает уровень потребления кислорода и снижает температуру тела экспериментальных животных, что может быть следствием снижения интенсивности метаболизма в тканях и уменьшения энергетических потребностей организма. Возможно, тем самым, соединение повышает устойчивость к кислородной недостаточности.

Таким образом, результаты проведенных экспериментов позволяют высказать гипотезу, что антигипоксический эффект соединения π Q-1043 реализуется путем обратимого угнетения энергетического обмена, что приводит к уменьшению потребности животных в кислороде и обеспечивает возможность их пролонгированного пребывания в условиях острой гипоксии. В литературе известны вещества с антигипоксическим действием, которые снижают температуру тела, интенсивность обмена веществ в тканях и уменьшают потребление кислорода [18].

В условиях кислородного голодания нарушаются энергозависимые процессы, возникает дисбаланс в обмене веществ. Первым при гипоксии нарушается метаболизм углеводов. В качестве источника энергии в различных физиологических процессах в первую очередь, как известно, используются глюкоза, а затем гликоген. Оценка выраженности и направленности изменений показателей гликолитического пути обмена углеводов позволяет судить о возможном патогенезе гипоксии и механизме антигипоксического действия лекарственных средств [9, 11].

Нами было изучено влияние π Q-1043 на содержание глюкозы, пировиноградной кислоты, молочной кислоты, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови и гликогена в печени в условиях острой гипоксии с гиперкапнией. Как видно из табл. 2, у мышей после воздействия острой гипоксии с гиперкапнией содержание глюкозы в крови и гликогена в печени уменьшалось по сравнению с контрольными значениями соответственно на 27 и 36%. Показатели молочной, пировиноградной кислот и ЛДГ в тех же условиях опыта увеличивались соответственно на 40, 43 и 48%. Данные изменения под воздействием гипоксии возникают как результат торможения окисления в дыхательной цепи и ресинтеза гликогена.

Таблица 2. Влияние π Q-1043 (25 мг/кг), острой гипоксии с гиперкапнией (ОГсГк) и их сочетанного действия на показатели гликолитического обмена

Характер воздействия	Показатели при сравнении				
	M \pm m	с контролем		с ОГсГк	
		%	P	%	P
Содержание глюкозы, ммоль/л					
Контроль	6,1 \pm 0,4	100	–	–	–
ОГсГк	4,5 \pm 0,2	73	0,001	100	–
π Q-1043	6,3 \pm 0,3	103	0,5	140	0,001
π Q-1043 + ОГсГк	6,0 \pm 0,4	98	0,5	133	0,001
Содержание молочной кислоты, ммоль/л					
Контроль	0,5 \pm 0,1	100	–	–	–
ОГсГк	0,7 \pm 0,1	140	0,05	100	–
π Q-1043	0,5 \pm 0,1	100	0,5	71	0,05
π Q-1043 + ОГсГк	0,6 \pm 0,1	120	0,5	86	0,5
Содержание пировиноградной кислоты, мкмоль/л					
Контроль	103,0 \pm 3,3	100	–	–	–
ОГсГк	147,3 \pm 5,4	143	0,001	100	–
π Q-1043	101,0 \pm 3,2	98	0,5	69	0,001
π Q-1043 + ОГсГк	114,3 \pm 6,3	111	0,25	76	0,001
Активность лактатдегидрогеназы, ммоль/(ч·л)					
Контроль	2,9 \pm 0,1	100	–	–	–
ОГсГк	4,3 \pm 0,1	148	0,05	100	–
π Q-1043	3,0 \pm 0,1	103	0,5	70	0,001
π Q-1043 + ОГсГк	3,3 \pm 0,2	114	0,1	77	0,001
Содержание гликогена в печени, г %					
Контроль	4,8 \pm 0,1	100	–	–	–
ОГсГк	3,1 \pm 0,1	64	0,001	100	–
π Q-1043	4,6 \pm 0,1	96	0,5	148	0,001
π Q-1043 + ОГсГк	4,2 \pm 0,2	88	0,05	135	0,001

Введение соединения π Q-1043 (25 мг/кг) интактным животным не изменяло показателей гликолитического обмена. У животных, получавших соединение π Q-1043 за 1 ч. до воздействия экстремального фактора, концентрация глюкозы, молочной и пировиноградной кислот, активность лактатдегидрогеназы в крови и гликогена в печени, практически не отличались от контрольной группы. При сравнении с животными, которым не вводили π Q-1043 до воздействия ОГсГк, наблюдалось увеличение содержания глюкозы в крови и гликогена в печени соответственно на

33% и 35%, уменьшение уровня пировиноградной кислоты и лактатдегидрогеназы составляло соответственно 24 и 23%.

Следовательно, соединение π Q-1043 не влияет на показатели гликолитического обмена углеводов у интактных мышей, но существенно корректирует изменения этих показателей, возникающие после воздействия на животных острой гипоксии с гиперкапнией. Выявленные метаболические эффекты изученного химического соединения состоят в предотвращении гипогликемии, индуцированной ОГсГк. Вероятно, введение π Q-1043 повышает резистентность организма к недостатку кислорода, препятствуя развитию цитоплазматического ацидоза и глубоких нарушений энергетического обмена.

Форменные элементы периферической крови: эритроциты, тромбоциты и лейкоциты являются интересным объектом для изучения при гипоксии, т.к. они отличаются друг от друга не только по выполняемым функциям, но и по характеру обменных процессов, степени использования кислорода, способности к генерации активных форм кислорода и устойчивости к ним [12, 17]. Для понимания возможного механизма действия соединения π Q-1043 нами изучено его влияние на морфологические показатели крови мышей (эритроциты, лейкоциты и тромбоциты) и гемоглобин в обычных условиях и после воздействия ОГсГк.

Установлено, что воздействие острой гипоксии с гиперкапнией до первых агональных судорог увеличивало содержание в крови мышей эритроцитов и гемоглобина соответственно на 21% и 16% по сравнению с контрольными показателями. Общее количество лейкоцитов и тромбоцитов при этом не отличалось от контрольных значений (табл. 3).

Таблица 3. Влияние π Q-1043 (25 мг/кг), острой гипоксии с гиперкапнией и их сочетанного действия на показатели гемограммы у мышей

Показатель, единицы измерения	Контроль	ОГсГк			π Q-1043 (25 мг/кг)			π Q-1043 (25 мг/кг) + ОГсГк		
	M±m	M±m	%	P	M±m	%	P	M±m	%	P
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	6,5±0,1	7,9±0,1	121	0,001	6,9±0,4	106	0,5	7,7±0,3	118	0,001
Гемоглобин, г/л	126,0±3,8	146,1±5,6	116	0,02	131,0±3,8	104	0,5	147,4±3,6	117	0,001
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,8±0,3	4,9±0,4	102	0,5	5,0±0,4	104	0,5	4,7±0,2	98	0,5
Тромбоциты, $\times 10^9$ г/л	338,2±19,4	330,0±14,0	96	0,5	336,2±28,0	99	0,5	304,4±14,0	90	0,25

Однократное внутрибрюшинное введение π Q-1043 не изменяло гематологические показатели у интактных мышей. В то же время содержание эритроцитов и гемоглобина у мышей, получавших за 1 ч. до воздействия острой гипоксии с гиперкапнией π Q-1043, увеличивалось соответственно на 18% и 17% от исходных показателей, количество лейкоцитов и тромбоцитов практически не изменялось. Эритроцитоз при гипоксии носит адаптивный характер и позволяет организму противостоять возникающему кислородному голоданию. Увеличение числа эритроцитов улучшает транспорт кислорода и, тем самым, уменьшает состояние гипоксии. Отсутствие отклонений от нормы содержания лейкоцитов и тромбоцитов в крови характерно для физиологического эритроцитоза [1].

Выводы

1. Комплексное цинксодержащее производное никотиновой кислоты под шифром π Q-1043 в дозе 25 мг/кг в первые 1-3 ч. после введения уменьшает потребление кислорода (на 13-28%) и снижает температуру тела экспериментальных животных (на 6-10%).
2. Соединение π Q-1043 не влияет на показатели гликолитического обмена углеводов у интактных мышей, но существенно корректирует изменения этих показателей после воздействия на животных острой гипоксии с гиперкапнией (повышает содержание глюкозы в крови и гликогена в печени соответственно на 33% и 35%, уменьшает уровень пировиноградной кислоты и активность лактатдегидрогеназы соответственно на 24% и 23%).
3. Соединение π Q-1043 не изменяет гематологические показатели у интактных мышей

(эритроциты, лейкоциты, тромбоциты и гемоглобин), но поддерживает адаптивный эритроцитоз при воздействии на животных гипоксии.

4. Антигипоксический эффект соединения π Q-1043, вероятно, реализуется путем обратимого угнетения окислительного обмена, что приводит к уменьшению потребности животных в кислороде и обеспечивает их пролонгированное пребывание в условиях острой гипоксии.

Литература (references)

1. Висмонт Ф.И., Лемешонок Л.С., Попутников Д.М. Патофизиологический анализ гемограмм и оценка типовых нарушений системы крови. – Минск: БГМУ, 2011. – 79 с. [Vismont F.I., Lemeshonok L.S., Poputnikov D.M. *Patofiziologicheskij analiz gemogramm i ocenka tipovykh narushenij sistemy`krovi*. Pathophysiological analysis of hemograms and evaluation of typical disorders of the blood system. – Minsk: BGMU, 2011. – 79 p. (in Russian)]
2. Гнеушев И.М., Новиков В.Е., Катунина Н.П. Антигипоксический эффект производных никотиновой кислоты в условиях острой гипоксии с гиперкапнией и острой гемической гипоксии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т.15, №4. – С. 18-22. [Gneushev I.M., Novikov V.E., Katunina N.P. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2016. – V.15, N4. – P. 18-22. (in Russian)]
3. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014. – №2. – С. 133-143. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni I.P. Pavlova*. Russian medico-biological Bulletin named after academician I.P. Pavlov – 2014. – N2. – P. 133-143. (in Russian)]
4. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10. – №3. – С. 3-12. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2012. – V.10, N3 – P. 3-12. (in Russian)]
5. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N4. – P. 24-33. (in Russian)]
6. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакология и биологическая наркологию. – 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)]
7. Новиков В.Е., Илюхин С.А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76. – №4. – С. 32-35. [Novikov V.E., Ilyuhin S.A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2013. – V.76, N4. – P. 32-35. (in Russian)]
8. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10. – №4. – С. 63-66. [Novikov V.E., Ilyuhin S.A., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2012. – V.10, N4 – P. 63-66. (in Russian)]
9. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1997. – Т.60, №1. – С. 59-61. [Novikov V.E., Kovaleva L.A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 1997. – V.60, N1. – P. 59-61. (in Russian)]
10. 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)]
11. Новиков В.Е., Шаров А.Н. Влияние ГАМК-ергических средств на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при его т равматическом отеке // Фармакология и токсикология. – 1991. – Т.54, №6. – С. 44-46. [Novikov V.E., Sharov A.N. *Farmakologiya i toksikologiya*. Russian Journal of Pharmacology and toxicology. – 1991. – V.54, N6. – P. 44-46. (in Russian)]

12. 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)]
13. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66. [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)]
14. 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)] doi: 10.17816/RCF15212-22.
15. Саноцкий И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсиметрия). – Москва, 1970. – 344 с. [Sanoczkiy I.V. *Metody` opredeleniya toksichnosti i opasnosti ximicheskix veshhestv (toksimetriya)*. Methods for determining the toxicity and hazard of chemicals (toxicometry). – Moscow, 1970. – 344 p. (in Russian)]
16. 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)]
17. Хайбуллина З.Р., Вахидова Н.Т. Состояние периферической крови при острой гипоксии в эксперименте // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: Материалы международной заочной научной конференции – Челябинск, 2012. – С. 24-29. [Xajbullina Z.R., Vaxidova N.T. *Medicina: vy`zovy` segodnyashnego dnja: Materialy` mezhdunarodnoj zaochnoj nauchnoj konferencii*. Medicine: today's challenges: Proceedings of the international correspondence scientific conference. – Chelyabinsk, 2012. – P. 24-29. (in Russian)]
18. 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)]

Информация об авторах

Катунина Наталья Павловна – доктор биологических наук, доцент кафедры физического воспитания и основ медицинских знаний ФГБОУ ВО «Брянский государственный университет им. акад. И.Г. Петровского» Минобрнауки России. E-mail: nprkatunina@mail.ru

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

Гнеушев Игорь Михайлович – врач-хирург ГАУЗ «Брянская городская больница №1» Минздрава России. E-mail: gneushev68@mail.ru

УДК 572.087-613.2.03

МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ СТУДЕНТОВ-СПОРТСМЕНОВ В ПРОЦЕССЕ ОБУЧЕНИЯ В ВУЗЕ

© Смольякова Н.И., Бубненко О.М., Алоина О.С.

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

Резюме

Цель. Выявить динамику изученных морфологических показателей студентов, особенностей их питания и образа жизни за два года обучения в вузе для оптимизации и повышения эффективности тренировочного процесса и улучшения качества жизни.

Методика. В исследованиях представлены антропометрические и биоимпедансные характеристики (длина и масса тела, индекс массы тела, выраженность жирового и мышечного компонентов) студентов-спортсменов, занимающихся спортивными играми, проведен опрос их образа жизни, особенностей питания, представлены расчетные показатели основного обмена и материальная обеспеченность в течение двух лет наблюдений. В работе проанализированы меню раскладки – содержание основных пищевых ингредиентов, их должных величин, сбалансированность питания по составу и его разнообразию.

Результаты. Выявлено, что за время обучения в вузе большая часть студентов изменяет свое отношение к питанию, придерживается активного двигательного режима, мышечный компонент преобладает над жировым, что приводит к улучшению показателей во всех сферах деятельности.

Заключение. Сделан вывод, что испытуемые лица мужского пола за время эксперимента улучшили показатели выраженности мышечной массы и снизили прирост жировой, в группе лиц женского пола преобладала жировая масса над мышечной.

Ключевые слова: студенты-спортсмены, морфологический профиль, компонентный состав тела, образ жизни, статус питания

MORPHOLOGICAL PROFILE AND EATING HABITS OF STUDENTS IN THE EDUCATIONAL PROCESS AT HIGH SCHOOL

Smol'yakova N.I., Bubnenkova O.M., Aloina O.S.

Smolensk State Academy of Physical Culture, Sports and Tourism, 23, Gagarina Av., 214018, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To identify the dynamics of the studied morphological parameters of students, their diet and lifestyle for two years of study at the University to optimize and improve the efficiency of the training process and improve the quality of life.

Methods. The research presents anthropometric and bioimpedance characteristics (body length and weight, body mass index, the severity of fat and muscle components) of students-athletes involved in sports games. The article presents a survey of their lifestyle, eating habits, as well as the indicators of the main metabolism and material security for two years of observation. The paper analyzes the menu layout-the content of the main food ingredients, their proper values, the balance of nutrition in composition and its diversity.

Results. It was revealed that during the study at the University most students change their attitude to nutrition, engage into active motor mode; the muscle component prevails over fat, which leads to improved performance in all areas of activity.

Conclusion. It was concluded that the male subjects during the experiment improved the severity of muscle mass and reduced fat gain; in the group of female subjects fat mass prevailed over muscle.

Keywords: student-athletes, morphological profile of the component body composition, lifestyle, nutritional status

Введение

Систематические занятия спортом предъявляют особые требования к организму студентов на фоне сочетания умственных, физических нагрузок и процесса обучения в вузе. С переходом студентов на каждый следующий курс происходит усложнение не только учебной нагрузки, но и, например, на 3 курсе студенты должны приступить к написанию научного исследования – выпускной квалификационной работы. И все это для большинства студентов-спортсменов свойственно совмещается с довольно серьезной физической подготовкой с целью улучшить свои спортивные достижения, повысить спортивное мастерство [2, 9].

В последнее десятилетие среди приоритетов студенческой молодежи стоят место стоит соблюдение здорового образа жизни, правильное рациональное питание, систематические физические нагрузки, посещение спортивных объектов, фитнес-залов и т.д. [1, 4, 8]. Морфологический статус студенческой молодежи немаловажен, т.к. бездумное занятие в тренажерном зале может привести к различным травматичным ситуациям, поэтому знание о соотношении наиболее мобильных компонентов тела (жировая и мышечная масса) при совершении двигательных действий поможет грамотно и эффективно контролировать работу многих систем организма [5].

Цель исследования – выявить динамику изученных морфологических показателей студентов, особенностей их питания и образа жизни за два года обучения в вузе для оптимизации и повышения эффективности тренировочного процесса и улучшения качества жизни.

Методика

Исследование проводилось на базе Смоленской государственной академии физической культуры, спорта и туризма (СГАФКСТ) в научно-исследовательской лаборатории кафедры анатомии и биомеханики, а также на кафедре спортивной медицины и адаптивной физической культуры. Используемые в проведении эксперимента методики применялись на студентах-игровиках вначале 2 курса обучения в вузе и затем на третьем, т.е. применялось продольное исследование спортсменов мужского и женского пола. Общее количество испытуемых 40 студентов-игровиков, из них 10 девушек и 30 юношей. Средний возраст испытуемых в начале эксперимента составлял преимущественно 18,3 года, к концу эксперимента достиг 19,5 года. Все студенты занимались различными видами спортивных игр: волейбол, баскетбол, футбол, хоккей и имели квалификацию не ниже I и II разряда. Количество тренировок в неделю у обследованных юношей составляло 3-6, у большинства девушек количество тренировок на третьем курсе снизилось с 3-4 до 2 раз в неделю.

Все испытуемые ежегодно подвергались письменному опросу, в который были включены вопросы о доходах студентов, их образе жизни, питании, пищевом рационе и т.д., полученные данные анализировались и сравнивались. [10].

С целью выявления габаритных характеристик (длина тела) проводилась антропометрия испытуемых с помощью специального оборудования (использовался антропометр Мартина). Для проведения биоимпедансного исследования использовались весы-жироанализатор TANITA BC-601, имеющиеся в лаборатории кафедры анатомии и биомеханики, позволяющие выявить выраженность жировой и мышечной массы спортсменов [2, 3, 9].

Полученные результаты подвергались статистической обработке с использованием программы Excel, выявлялись соотношения показателей среди юношей и девушек за время проведения эксперимента.

Результаты исследования и их обсуждение

Опрос спортсменов показал, что доходы студентов на 2-м курсе слагались из стипендии (55% опрошенных), помощи родителей (85%) и подработки студентов (35%). 70% респондентов считают, что живут в соответствии с прожиточным минимумом, ниже данного уровня 30% студентов. На 3 курсе отмечалось снижение числа испытуемых, получающих стипендию, и соответствовало 45%, но, вместе с тем, увеличилось количество подрабатывающих студентов до 45%. Прожиточный минимум для студентов в 2017 г. составил 10500 руб/мес, в 2018 г. – 11000 руб/мес.

Анализируя двигательную активность студентов вне тренировочного процесса, можно сказать, что утреннюю зарядку ежедневно выполняли 40% студентов, ответ «никогда» был дан 20% опрошенных и «никогда ею не занимались» 40% (как на втором, так и на третьем курсе).

На вопрос о закаливании в виде водных процедур, летнего купания и приема воздушно-солнечных ванн положительно ответили все студенты. Специальными процедурами закаливания (обтирание, обливание, контрастный душ, баня) на втором и третьем курсе занимались по 5 человек. Продолжительность ночного сна составляла 7-9 ч. у 80% опрошенных, 20% спортсменов спали по 5-6 ч. (что явно недостаточно для их возраста и двигательного режима). Интервал времени отхода ко сну у 45% опрошенных соответствовал 22-23 часам, в более позднее время ложились спать 55% студентов, при этом половина из них ощущала недосыпание.

Большинство студентов (75-80%) на втором и третьем курсах принимали пищу 3-5 раз в день (включая перекусы), что вполне соответствует представлениям о рациональном питании. Однако последний прием был достаточно поздним (после 20 ч.) у 45% опрошенных на втором курсе и у 50% на третьем.

Для оценки разнообразия питания студентов был проанализирован недельный набор пищевых продуктов. Питание считается разнообразным, если в недельном рационе присутствует 30 и более наименований продуктов из разных групп. Однообразное питание включает от 20 до 30 наименований, а монотонное менее 20. На втором курсе разнообразное питание использовали 50% студентов, однообразное встречалось у 30% опрошенных, а монотонно питались 20%. На третьем курсе до 60% увеличилось число разнообразно питающихся студентов и снизилось до 20% число с однообразным статусом питания.

В недельном рационе разнообразно питающихся студентов преобладали мясопродукты, рыба, яйца, орехи, масла. Недостаточным было потребление овощей, фруктов, молочных продуктов. Среди однообразно питающихся, чаще встречались лица мужского пола. В недельном наборе продуктов девушек-студенток преобладали овощи, фрукты, курятина, молочные продукты, сладости, наблюдался недостаток мясо- и морепродуктов и рыбы, каш, орехов. Придерживались диеты с ограничением сладкого и сдобы большинство девушек [10]. На вопрос об использовании в питании биологически-активных добавок (БАДов) и витаминно-минеральных комплексов 75% опрошенных студентов ответили положительно. Делают это «от случая к случаю» – 15% и «не принимают» – 10% респондентов. Для 85% спортсменов является важным аспектом изучить состав покупаемого продукта по этикетке.

Анализ индивидуальных карт пищевого рациона помог изучить его количественные характеристики, а также баланс между основными пищевыми ингредиентами. Материалом для анализа послужило однодневное меню студентов-игровиков, что несколько снижает ценность полученных результатов. Однако студентам предлагалось проанализировать наиболее типичный по питанию день недели.

Полноценность пищевого рациона определяется, прежде всего, белковой составляющей. Норма белка рассчитывалась индивидуально для каждого студента в зависимости от массы тела и интенсивности физических нагрузок (2,0-2,3 г/кг). Нормальным принято считать соотношение между белками животного и растительного происхождения, как 50-55/45-50%, этому показателю соответствует 50% опрошенных, у 30% баланс был сдвинут в сторону белков животного происхождения. 45% студентов второго курса и 50% третьего употребляли нормальное количество пищевых белков ($\pm 10-15\%$ от нормы). У остальных отмечался дефицит белка. По мнению М.В. Арансон (2011) правильное соотношение между белками животного и растительного происхождения обеспечивает необходимое содержание аминокислот и приводит к оптимальной сбалансированности в рационе юношей и девушек [1].

Как указывают Жминиченко В.М. и Гаппаров М. (2015), нормальное суточное потребление жиров соответствует 1,8-2,0 г/кг массы тела, что в 90% случаев подтверждается у студентов второго и третьего курсов, проводимого нами исследования. Соотношение между растительными и животными жирами также соответствовало норме (70/30%) у преобладающего большинства испытуемых [8]. Суточная потребность в углеводах (8-10 г/кг массы тела) хорошо описана некоторыми исследователями и соответствовала норме у большинства студентов (90%) [1, 4]. Нормальный баланс между простыми и сложными углеводами (Упр 20/25%; Усл 75/80%) был выявлен у 50% студентов. У части спортсменов баланс между простыми и сложными углеводами был сдвинут в сторону простых (быстрых) углеводов 30/35%. Такое соотношение обеспечивало выполнение мышечных нагрузок скоростно-силового плана. Снижение простых углеводов (причем не столько за счет сладостей, сколько за счет молочных продуктов) отмечалось у 10% опрошенных, а избыток (прежде всего, за счет сладостей) – у 5,0% студентов.

Расчет баланса между основными пищевыми ингредиентами: белками, жирами и углеводами у 75% обследованных студентов, занимающихся спортивными играми, составлял 1/0,9/4,2, что соответствует литературным данным и требованиям исследуемых видов спорта [1, 10]. У 25% опрошенных преобладала углеводная и углеводно-жировая направленность питания, что является менее экономически затратно для студентов. При сравнении баланса по годам исследования принципиальных различий не обнаружено.

Недостаток кальция был выявлен у половины студентов (50-55%), что говорит о дефиците молочных продуктов в дневном рационе. У 25% испытуемых отмечалось нормальное поступление кальция с пищей. Для лучшего усвоения кальция, по данным ряда авторов, необходим его правильный баланс с фосфором (Са/Р=1/1,5-2) [1, 4, 10]. Такое соотношение встречалось у 30-35% студентов. Дефицита фосфора не было выявлено ни у одного студента.

Из всего разнообразия витаминов, в исследовании производился анализ витамина С и витамина В₁, имеющих большое значение для повышения физической и умственной работоспособности, сопротивляемости вредным внешним факторам, что является немаловажным для спортсменов игровых видов спорта [1, 10]. Суточной нормой витамина В₁, по мнению ряда авторов, является 1,5-2,5 мг [1, 4, 10]. Недостаток витамина встречался у 20% испытуемых, у 40% нормальное и избыточное его содержание в пище. К увеличению витамина В₁ приводит избыточное употребление хлебобулочных изделий, круп, мясопродуктов и т.д. Дефицит витамина С в пищевом рационе отмечался у половины студентов, что объясняется недостаточным количеством свежих овощей и фруктов в питании. Нормальное содержание аскорбиновой кислоты или ее сравнительный избыток (что не является отрицательным моментом, так как речь идет только о пищевой аскорбиновой кислоте) выявлен также у 50% опрошенных. Впрочем, у студентов-спортсменов дефицит пищевых витаминов покрывался за счет приема витаминно-минеральных комплексов [1, 10].

Проведенные антропометрические измерения студентов на втором и третьем курсах выявили, что средние внутригрупповые показатели длины тела за время обучения в вузе у девушек и юношей практически не изменились, т.к. ростовые процессы к 18-19 годам, по данным ряда авторов, завершены [5, 6]. Показатели массы тела довольно вариативны, т.к. систематические физические нагрузки влияют на выраженность мышечного компонента и, как правило, снижение, жирового, как у лиц мужского, так и женского пола [7]. Средние показатели массы тела у девушек в начале эксперимента составили 58,9±4,4 кг, в конце эксперимента – на третьем курсе – 56,5±3,3 кг, что на 2,6 кг меньше. У лиц мужского пола средние значения массы тела увеличились на 2,5 кг с 72,4±1,3 кг до 74,9±1,5 кг. Полученные результаты говорят о различном воздействии физических нагрузок на мужской и женский организм. Более чем за год эксперимента компоненты тела (жировой и мышечный) перераспределились.

В табл. 1 и 2 представлены средние внутригрупповые показатели состава тела студентов-игровиков мужского пола в начале и в конце эксперимента.

Таблица 1. Внутригрупповые показатели компонентного состава тела студентов мужского пола в начале эксперимента

Показатели	ДТ, см	МТ, кг	ЖМ, %	ММ, кг	Основной обмен	ИМТ
М ±m	179,3±0,95	72,4±1,3	10,6±0,7	61,2±0,9	1736,8±32,3	22,5±0,4
σ	5,7	8,1	4,1	5,2	194,01	2,7
V, %	3,2	11,2	39,01	8,6	11,2	11,7
max	189	86,7	24,7	70	2080,8	28,6
min	168,5	57,6	5	51,9	1382,4	17,9

Примечание: ДТ – длина тела, МТ – масса тела, ЖМ – жировая масса, ММ – мышечная масса, ИМТ – индекс массы тела

Таблица 2. Внутригрупповые показатели компонентного состава тела студентов мужского пола в начале эксперимента

Показатели	ДТ, см	МТ, кг	ЖМ, %	ММ, кг	Основной обмен	ИМТ
М ±m	179,3±0,95	74,9±1,5	11,8±1,01	63,2±1,02	1971,4±34,6	23,4±0,6
σ	5,7	7,1	4,9	4,9	166,2	2,9
V, %	3,2	9,5	40,9	7,8	8,4	13,02
max	189	94	25,7	75,7	2356	28,1
min	168,5	63,3	7	54,3	1615,2	13,6

Примечание: ДТ – длина тела, МТ – масса тела, ЖМ – жировая масса, ММ – мышечная масса, ИМТ – индекс массы тела

Из таблиц видно, что положительная динамика имеется в показателях мышечного компонента и составляет 2 кг, при интенсивности прироста 3,2%. Физическая нагрузка лиц мужского пола за время эксперимента возросла, что подтверждается полученными результатами измерений. Жировой компонент также увеличился за время эксперимента на 1,2%, что может быть связано с разнородностью группы испытуемых юношей. Индекс массы тела – соотношение длины и массы тела также увеличился на 0,9 условных единиц из-за увеличения массы тела за счет мышечного компонента. Как показывают Р.Н. Дорохов, О.М. Бубненко и Н.А. Дарданова (2011), расчет индекса массы тел не позволяет учитывать компонентную структуру тела (выраженность жировой и мышечной массы), особенно для спортсменов силовых и скоростно-силовых видов спорта [6].

В табл. 3, 4 представлены статистические показатели жирового и мышечного компонентов лиц женского пола в начале и в конце эксперимента. В ходе эксперимента было выявлено, что жировой компонент у девушек увеличился на 1,5%, а показатели мышечной массы снизились на 1,8 кг, что может быть связано со снижением количества тренировок в неделю у лиц женского пола и увеличением употребления в пищу углеводосодержащих продуктов питания из-за их экономической доступности. Интенсивность прироста мышечной массы подтверждает снижение двигательной активности и составила -4,2%. Индекс массы тела также уменьшился на 1,1 условных единиц, так как масса тела в целом и ее мышечный компонент снизились.

Таблица 3. Внутригрупповые показатели компонентного состава тела студентов женского пола в начале эксперимента

Показатели	ДТ, см	МТ, кг	ЖМ, %	ММ, кг	Основной обмен	ИМТ
M ±m	162,5±2,2	58,9±4,4	21,6±2,4	43,3±1,9	1413±105,5	22,4±1,9
σ	6,2	12,3	6,7	5,5	295,4	5,6
V, %	2,5	20,9	30,8	12,6	20,9	25
max	170	75	34	49,8	1800	27
min	154	47,9	12,8	35,9	1065,6	18,6

Примечание: ДТ – длина тела, МТ – масса тела, ЖМ – жировая масса, ММ – мышечная масса, ИМТ – индекс массы тела

Таблица 4. Внутригрупповые показатели компонентного состава тела студентов женского пола в начале эксперимента

Показатели	ДТ, см	МТ, кг	ЖМ, %	ММ, кг	Основной обмен	ИМТ
M ±m	162,5±2,2	56,5±3,3	22,8±2,2	41,5±1,5	1971,4±34,6	21,3±1,1
σ	6,2	10,7	7	4,7	160	3,6
V, %	2,5	18,9	30,9	11,4	11,6	13,02
max	170	76	29,1	51,2	1649	29,3
min	154	48,4	13,5	35,4	1209	18,5

Примечание: ДТ – длина тела, МТ – масса тела, ЖМ – жировая масса, ММ – мышечная масса, ИМТ – индекс массы тела

Заключение

В спорте высших достижений тренировки и соревнования являются основным фактором, определяющим образ жизни спортсменов, специализированное спортивное питание, комплекс восстановительных мероприятий. В студенческом спорте тренировочный процесс также влияет на соматический статус, увеличивая мышечный компонент массы тела. Подтверждением этого является увеличение мышечного компонента у студентов-юношей, а также снижение мышечной массы и увеличение жировой у студенток, которые сократили количество тренировок до двух в неделю на третьем курсе, несмотря на диету с ограничением сладостей и сдобы. Однако студенты, занимающиеся спортом, находятся в условиях сочетания умственных и физических нагрузок, кроме того, часть из них вынуждена подрабатывать.

Следует максимально оптимизировать образ жизни тренирующихся студентов, и в плане соблюдения режима дня, исключив поздний отход ко сну, и в плане рационального питания. Особо отмечается недостаток белков животного происхождения у части студентов, а это сказывается на эффективности тренировок, на возможности прироста мышечной массы и мышечной силы. Вероятно, надо активно тренирующимся студентам давать дополнительные выплаты, чтобы не допускать работу или подработку в период учёбы и активных тренировок, что, несомненно, негативно влияет на эффективность тренировочного процесса студентов, на их здоровье.

Литература (references)

1. Арансон М.В. Питание для спортсменов. – М.: ФиС, 2011. – 215 с. [Aranson M.V. *Pitanie dlya sportsmenov*. Food for athletes. – Moscow: FiS, 2011. – 215 p. (in Russian)]
2. Бубненкова О.М., Мазурина А.В. Определение компонентного состава тела студентов СГАФКСТ на основе биоимпедансного метода // Дети, спорт, здоровье / Под общ. ред. О.М. Бубненковой. – Смоленск: СГАФКСТ, 2018. – Вып.14. – С.76-81. [Bubnenkova O.M., Mazurina A.V. *Deti, sport, zdorov'e / Pod obshch. red. O.M. Bubnenkovoj*. Children, sport, health / Ed. Ph.D., O.M. Bubnenkova. – Smolensk: SGFCST, 2018. – V.14. – P. 76-81. (in Russian)]
3. Бубненкова О.М. Соматическая и функциональная характеристика детей, страдающих избыточной массой тела и ожирением // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16. – №2. – С.42-47. [Bubnenkova O.M. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of Smolensk State Medical Academy. – 2017. – V.16. – N2. – P. 42-47. (in Russian)]
4. Гигиена физической культуры и спорта / Под ред. В.А. Маргазина, О.Н. Семеновой, Е.Е. Ачкасова. – 2-е изд. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 254 с. [Gigiena fizicheskoj kul'tury i sporta / Pod red. V.A. Margazina, O.N. Semenovoj, E.E. Achkasova. Hygiene of physical culture and sport / Ed. V.A. Margazina, O.N. Semenova, E.E. Achkasova. – 2nd ed. – Saint-Petersburg: SpecLit, 2013. – 254 p. (in Russian)]
5. Дорохов Р.Н., Дарданова Н.А. Морфофункциональные характеристики одна из основ подготовки детей к школе // Дети, спорт, здоровье / Под ред. Р.Н. Дорохова. – Смоленск, 2009. – Вып.5. – С. 52-58. [Dorohov R.N., Dardanova N.A. *Deti, sport, zdorov'e / Pod red. R.N. Dorohova*. Children, sport, health / Ed. Prof. R.N. Dorokhov. – Smolensk, 2009. – V.5. – P. 52-58. (in Russian)]
6. Дорохов Р.Н., Бубненкова О.М., Дарданова Н.А. Онтогенетическая изменчивость детей и подростков. – Смоленск, 2011. – 146 с. [Dorohov R.N., Bubnenkova O.M., Dardanova N.A. *Ontogeneticheskaya izmenchivost' detej i podrostkov*. Ontogenetic variability of children and adolescents. – Smolensk, 2011. – 146 p. (in Russian)]
7. Дорохов Р.Н. Соматические типы и варианты развития детей и подростков: Дисс. ... докт. мед. наук. – М., 1985. – 464 с. [Dorohov R.N. *Somaticheskie tipy i varianty razvitiya detej i podrostkov (doctoral dis.)*. Somatic types and options for the development of children and adolescents (Doctoral Thesis). – Moscow, 1985. – 464 p. (in Russian)]
8. Жминиченко В.М., Гаппаров М. Современные исследования в нутрициологии и гигиене питания // Вопросы питания. – 2015. – №1. – С. 4-11. [Zhminichenko V.M., Gapparov M. *Voprosy pitaniya*. Issues of nutrition. – 2015. – N1. – P. 4-11. (in Russian)]
9. Селедевский С.А., Бубненкова О.М., Бобков А.В. Характеристика состава тела футболистов СГАФКСТ различных амплуа // Дети, спорт, здоровье / Под общ. ред. О.М. Бубненковой. – Смоленск: СГАФКСТ, 2018. – Вып.14. – С. 129-134. [Seledevskij S.A., Bubnenkova O.M., Bobkov A.V. *Deti, sport, zdorov'e / Pod obshch. red. O.M. Bubnenkovoj*. Children, sport, health / Under total. ed. O.M. Bubnenkovoy. – Smolensk: SGAFKST, 2018. – V.14. – P. 129-134. (in Russian)]
10. Смольякова Н.И. Гигиенические основы физкультурно-спортивной деятельности. – Смоленск: СГАФКСТ, 2018 – 112 с. [Smol'yakova N.I. *Gigienicheskie osnovy fizkul'turno-sportivnoj deyatel'nosti*. Hygienic basis of physical culture and sports activities. – Smolensk: SGAFKST, 2018 – 112 p. (in Russian)]

Информация об авторах

Смольякова Наталья Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры спортивной медицины и адаптивной физической культуры ФГБОУ ВО «Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма». E-mail: olabuma@mail.ru

Бубненкова Ольга Михайловна – кандидат педагогических наук, доцент кафедры анатомии и биомеханики ФГБОУ ВО «Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма». E-mail: olabuma@mail.ru

Алоина Ольга Сергеевна – старший преподаватель кафедры спортивной медицины и адаптивной физической культуры ФГБОУ ВО «Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма». E-mail: olabuma@mail.ru

УДК 519.253

МЕТОДИКА ПРОВЕРКИ ГИПОТЕЗЫ О НОРМАЛЬНОМ РАСПРЕДЕЛЕНИИ МАЛОЙ ВЫБОРКИ В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

© Лямец Л.Л., Евсеев А.В.

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

Резюме

Цель. Фармакологические исследования обычно являются дорогостоящими и проводятся в условиях ограниченного ресурсного и финансового обеспечения. Поэтому сформированные для исследования выборочные совокупности (выборки), как правило, имеют малый объем. Выборка условно считается малой, если ее объем не превосходит 30 единиц наблюдения. Типичной задачей статистического анализа выборки в фармакологических исследованиях является проверка гипотезы о нормальном распределении изучаемых признаков. Обоснование нормальности распределения признаков открывает возможности для использования параметрических методов статистического анализа. Для обоснования нормальности распределения исследуемых признаков может быть использован критерий согласия χ^2 (хи-квадрат). В популярных учебных и специальных литературных источниках описаны теоретические положения и алгоритм реализации критерия согласия χ^2 , в котором при осуществлении группировки экспериментальных данных первоначально используются равные по ширине интервалы, т.е. применяется равноинтервальная группировка. Для корректного применения критерия согласия χ^2 численные значения абсолютных частот в интервалах группировки должны быть не менее пяти. В случае нарушения этого условия возникает необходимость производить перегруппировку и объединять интервалы, в которых абсолютные частоты малы. Это усложняет алгоритм реализации критерия согласия χ^2 , влечет за собой дополнительные вычислительные и временные затраты. Для практической деятельности желательно иметь такие методики, в основе реализации которых лежат более простые алгоритмы. Очевидная проблемная ситуация определила цель теоретического исследования, которая состоит в разработке методики для реализации критерия согласия χ^2 для малых выборок, вычислении мощности и ошибки второго рода для данного критерия.

Методика. Проведено теоретическое обоснование возможности группировки выборочных значений с использованием четырех интервалов, для которых теоретические частоты одинаковы (равночастотная группировка). Рассмотрены особенности реализации критерия согласия χ^2 при использовании равночастотной группировки экспериментальных данных. Проанализированы теоретические положения, лежащие в основе вычисления мощности (чувствительности) статистического критерия. Предложен алгоритм вычисления мощности критерия χ^2 с использованием доступных современных информационных технологий.

Результаты. Разработана и обоснована методика для проверки гипотезы о нормальном законе распределения признаков в малой выборке основанная на равночастотной группировке выборочных данных. Предложенная группировка имеет очевидные преимущества перед равноинтервальной группировкой. В предлагаемой методике, основанной на равночастотной группировке, объем вычислений меньше и сами вычисления проще, чем при равноинтервальной группировке. Унификация группировки и уменьшение количества вычислительных операций существенно упрощают алгоритмизацию и разработку программного обеспечения для автоматизации вычислений. В предложенной методике описан порядок вычисления мощности статистического критерия χ^2 и показан практический пример автоматизации вычислений с использованием современных информационных технологий.

Заключение. Разработанная методика позволяет существенно упростить вычисления, связанные с проверкой гипотезы о нормальном распределении исследуемых признаков в малой выборке и количественной оценкой мощности критерия χ^2 . Обоснование нормальности распределения исследуемых признаков является необходимым условием для дальнейшего корректного применения параметрических методов статистического анализа. Методика может представлять практический интерес для научных работников, осуществляющих исследования в области фармакологии и использующих в своей работе статистические методы анализа экспериментальных данных.

Ключевые слова: статистический анализ, выборочный метод, проверка статистических гипотез, группировка экспериментальных данных, мощность статистических критериев, нецентральное распределение хи-квадрат, параметр нецентральности

METHODS OF TESTING THE HYPOTHESIS OF NORMAL DISTRIBUTION OF A SMALL SAMPLE IN PHARMACOLOGICAL STUDY

Lyamec L.L., Evseev A.V.

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

Abstract

Objective. Pharmacological research is usually expensive and is conducted with limited resources and financial support. Therefore, the sample sets (samples) formed for the study, as a rule, have a small volume. The sample is conventionally considered small if its volume does not exceed 30 units of observation. A typical task of statistical analysis of the sample in pharmacological studies is to check the statistical hypothesis about the normal distribution of the studied features. Substantiation of the normality of the distribution of features opens up opportunities for the use of parametric methods of statistical analysis. To justify the adequacy of the distribution of the studied features, the criterion of consent (Chi-square) can be used. Popular educational and special literature sources describe the theoretical provisions and the algorithm for the implementation of the criterion of consent, in which equal in width intervals are initially used for the implementation of the experimental data grouping, i.e. equidistant grouping is used.

For correct application of the criterion of consent, the numerical values of absolute frequencies in the grouping intervals must count at least five. In case of violation of this condition, there is a need to regroup and combine the intervals in which the absolute frequencies are small. This complicates the algorithm of implementation of the criterion of consent, entails additional computational and time costs. For practical activities, it is desirable to have methods, the implementation of which is based on simpler algorithms. The obvious problem situation determined the purpose of the theoretical study, which is to develop a technique for the implementation of the criterion of agreement for small samples, the calculation of power and errors of the second kind for this criterion.

Methods. The theoretical substantiation of the possibility of grouping the sample values using four intervals for which the theoretical frequencies are the same (equal frequency grouping) was carried out. The peculiarities of realization of the consent criterion using equal frequency grouping of experimental data were assessed. The theoretical positions underlying the calculation of the power (sensitivity) of the statistical criterion were analyzed. An algorithm for calculating the power of χ^2 criterion using available modern information technologies was proposed.

Results. A method for testing the hypothesis of the normal law of distribution of features in a small sample based on the equal frequency grouping of sample data, which has obvious advantages over the equal interval grouping, was developed and justified. In the proposed technique, based on the equal-frequency grouping, the amount of calculations is less and the calculations themselves are easier than with the equal-interval grouping. Unification of grouping and reduction of the number of computing operations significantly simplify algorithmization and development of software for automation of calculations. The proposed method describes the procedure for calculating the power of the statistical Chi-square test and shows a practical example of automation of calculations using modern information technology.

Conclusion. The developed method makes it possible to significantly simplify the calculations associated with the test of the hypothesis of the normal distribution of the studied features in a small sample, and the quantitative assessment of the power of the criterion. Substantiation of the adequacy of the distribution of the studied features is a necessary condition for further correct application of parametric methods of statistical analysis. The technique can be of practical interest for scientists who carry out research in the field of pharmacology and use statistical methods of analysis of experimental data in their work.

Keywords: statistical analysis, sampling method, statistical hypothesis testing, grouping of experimental data, power of statistical criteria, distribution of noncentral Chi-square, noncentrality parameter

Введение

При проведении статистического анализа экспериментальных данных, полученных в результате фармакологических исследований [3-5], может возникнуть необходимость проверки гипотезы H_0 о том, что исследуемый количественный признак распределен по нормальному закону. Для решения этой задачи может быть использован критерий согласия χ^2 . В литературных источниках описаны теоретические положения и алгоритм реализации этого критерия, в котором при осуществлении группировки экспериментальных данных первоначально используются равные по ширине интервалы [1, 2]. Такую группировку будем называть равноинтервальной. Для осуществления равноинтервальной группировки выборочных статистических данных сначала необходимо

вычислить границы интервалов, которые должны отстоять друг от друга на одинаковом расстоянии h . Это расстояние, по сути, и является шириной каждого интервала.

Для вычисления ширины интервалов h сначала необходимо определить число интервалов n . С этой целью можно использовать формулу Стерджесса: $n = 1 + 3.32 \cdot \lg N$, где N – объем выборочной совокупности. Затем вычисляется размах: $R = x_{\max} - x_{\min}$, где x_{\max} – наибольшее значение, а x_{\min} – наименьшее значение исследуемой величины x в выборочной статистической совокупности.

Ширина интервалов в равноинтервальной группировке вычисляется по формуле: $h = \frac{R}{n}$. Границы интервалов начинаются со значения x_{\min} и отстоят друг от друга на величину h . Чтобы получить границы для n интервалов необходимо к значению x_{\min} прибавить n раз величину h .

Из теоретических положений следует, что для корректного применения критерия согласия χ^2 численные значения абсолютных частот в интервалах группировки должны быть не менее пяти. В случае нарушения этого условия возникает необходимость производить перегруппировку и объединять интервалы, в которых абсолютные частоты малы. Это усложняет алгоритм реализации критерия согласия χ^2 , влечет за собой дополнительные вычислительные и временные затраты. Для практической деятельности желательно иметь такие методики, в основе реализации которых лежат более простые алгоритмы. Очевидная проблемная ситуация определила цель теоретического исследования.

В статье представлены результаты теоретического исследования, в котором при реализации критерия согласия χ^2 предлагается вместо первичной равноинтервальной группировки использовать группировку, в которой образованные интервалы имеют одинаковые теоретические частоты, но имеют различную ширину. Предлагаемую группировку экспериментальных данных в дальнейшем будем называть равночастотной. В основе проведенного исследования лежало предположение о том, что использование равночастотной группировки упростит алгоритм вычислений по критерию χ^2 и обеспечит проверку гипотезы H_0 при малых объемах исследуемых выборок.

Методика

Теоретическое исследование включало в себя обоснование проблемной ситуации и пять основных этапов ее решения. Описание основных положений теоретического исследования адаптировано для исследователей, не имеющих базового профессионального математического или технического образования.

Проблемная ситуация состоит в том, что при проведении фармакологических исследований выборочные данные, как правило, имеют малый объем [3, 4]. Это усложняет решение задачи проверки статистической гипотезы о нормальном распределении выборки при помощи критерия χ^2 , в основе которого лежит равноинтервальная группировка. Усложнение вычислений связано с необходимостью последующей дополнительной перегруппировки выборочных данных и объединению интервалов, в которых абсолютное число единиц наблюдения не превосходит пяти. В исследовании предполагается, что вычислительные процедуры критерия χ^2 , основанные на равночастотной группировке первичных данных, существенно упрощаются и позволят алгоритмизировать вычисления.

На первом этапе изложены элементарные вычисления, необходимые для формального описания случайной величины X на основе предположения о ее нормальном распределении. На втором этапе исследования обоснован порядок проведения равночастотной группировки, а также показаны вычисления, которые необходимо выполнить для определения границ интервалов группировки и вычисления наблюдаемых и теоретических частот в образованных интервалах. На третьем этапе приведен порядок вычислений для проверки статистической гипотезы о нормальном распределении исследуемой выборочной совокупности и правило принятия решения в отношении проверяемой и альтернативной статистических гипотез. На четвертом этапе обосновано и описано вычисление мощности (чувствительности) критерия χ^2 для исследуемой выборки. На пятом этапе исследования описано уточнение статистических выводов о состоятельности проверяемой гипотезы, сделанных ранее в третьем этапе исследования, с учетом вычисленных значений мощности и вероятности ошибки второго рода. В заключении приведен практический пример проверки гипотезы о нормальном распределении малой выборки.

В проведенном исследовании предложен алгоритм вычисления мощности критерия χ^2 с использованием доступных современных информационных технологий, находящихся в открытом доступе.

Результаты исследования и их обсуждение

Разработанная методика статистического исследования состоит из пяти основных этапов. Ниже приведено краткое описание целей, теоретических основ и конечных результатов этих этапов статистического исследования.

1. Цель первого этапа исследования состоит в том, чтобы задать формальное описание для теоретического нормального закона распределения случайной величины X . Формальная запись функции плотности вероятности для нормального распределения случайной величины X имеет вид:

$$f_x(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left(-\frac{(x-a)^2}{2\sigma^2}\right), \quad (1)$$

где a и σ – параметры нормального распределения, а x – численное значение случайной величины X .

Нормальная функция плотности вероятности (1) считается заданной, если заданы численные значения параметров a и σ . Если перед началом статистического исследования эти параметры не были определены из каких-либо теоретических предпосылок, то их необходимо оценить на основе анализа имеющейся выборки. Несмещенными и состоятельными оценками параметров a и σ являются: выборочное среднее \bar{X} и выборочное среднее квадратичное отклонение (стандартное отклонение) S . Эти оценки вычисляются по следующим формулам:

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^N x_i}{N}; \quad S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{X})^2}{N-1}}.$$

Для автоматизации вычислений выборочного среднего \bar{X} и выборочного стандартного отклонения S можно использовать статистические функции табличного процессора Microsoft Excel. После вычислений в выражение (1) вместо неизвестных параметров a и σ подставляются соответственно выборочное среднее \bar{X} и выборочное стандартное отклонение S . В результате подстановки численных значений \bar{X} и S нормальная функция плотности вероятности является заданной, а выражение (1) примет следующий вид:

$$f_x(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}S} \exp\left(-\frac{(x-\bar{X})^2}{2S^2}\right). \quad (2)$$

На этом первый этап статистического исследования можно считать выполненным.

2. Целью второго этапа является построение равночастотной группировки. Очевидно, что предлагаемая группировка должна одновременно учитывать характер статистического распределения анализируемой выборки и особенности теоретического нормального закона распределения, который задан функцией плотности вероятности (2). Проведение группировки сводится к выполнению двух основных операций: определение границ интервалов группировки и подсчет наблюдаемых частот в образованных интервалах, а затем вычисление теоретических частот в образованных интервалах.

В основе любой группировки лежит принцип, в соответствии с которым вычисляются границы интервалов группировки. В предлагаемой равночастотной группировке принцип вычисления границ интервалов основан на теоретических свойствах некоторых квантилей нормального распределения. К таким квантилям относятся: 0,25-квантиль, который также называется первым или нижним квартилем (от лат. quarta – четверть); 0,5-квантиль, который также называется вторым квартилем или медианой (от лат. mediana – середина); 0,75-квантиль, который также называется третьим или верхним квартилем. Введем следующие обозначения: $x_{0,25}$ – нижний квартиль; $x_{0,5}$ – медиана; $x_{0,75}$ – верхний квартиль. Эти квантили, характеризующие структуру плотности вероятности нормального закона распределения, в дальнейшем будут использоваться для осуществления равночастотной группировки. Значения нижнего квартиля $x_{0,25}$, медианы $x_{0,5}$ и верхнего квартиля $x_{0,75}$ можно вычислить по заданной выражением (2) нормальной функции

плотности вероятности $f_X(x)$. Формальные выражения для определения этих параметров для теоретического нормального распределения можно записать в следующем виде:

$$\begin{aligned} P(x < x_{0,25}) &= \int_{-\infty}^{x_{0,25}} f_X(x) dx = 0,25, \\ P(x < x_{0,5}) &= \int_{-\infty}^{x_{0,5}} f_X(x) dx = 0,5, \\ P(x < x_{0,75}) &= \int_{-\infty}^{x_{0,75}} f_X(x) dx = 0,75. \end{aligned}$$

Для автоматизации вычислений значений $x_{0,25}$, $x_{0,5}$, $x_{0,75}$ в указанных выше уравнениях можно использовать программный пакет (систему компьютерной математики) Maple.

Вычисления также можно провести в табличном процессоре Microsoft Excel с использованием статистической функции НОРМОБР. Широкие вычислительные возможности для статистического анализа предоставляет электронный ресурс Keisan online calculator, находящийся в открытом доступе по электронному адресу <https://keisan.casio.com>. В меню Professional содержится большое количество теоретических функций распределения вероятности и автоматизированы все основные вычислительные операции с этими функциями. Результаты вычислений в этом электронном ресурсе представляются в удобной законченной форме, содержащей используемые формулы и конечные результаты, а также сопровождаются наглядными графическими иллюстрациями, отражающими суть производимых математических операций.

В дальнейшем значения квантилей $x_{0,25}$, $x_{0,5}$, $x_{0,75}$ используются в качестве границ интервалов. Всего образуется четыре интервала. Первый интервал включает в себя значения случайной величины X , которые меньше нижнего квартиля $x_{0,25}$. Второй интервал заключен в границах от нижнего квартиля $x_{0,25}$ до медианы $x_{0,5}$. Третий интервал ограничен значениями медианы $x_{0,5}$ и верхнего квартиля $x_{0,75}$. Четвертый интервал включает в себя значения случайной величины X , большие верхнего квартиля $x_{0,75}$.

Первый интервал не имеет нижней границы, а четвертый интервал не имеет верхней границы, т.е. являются открытыми интервалами. Второй и третий интервалы закрытые, так как имеют нижнюю и верхнюю границы. Важно отметить, что границы интервалов в предлагаемой равночастотной группировке вычисляются не по выборке, а по математической модели (2) нормальной функции плотности вероятности $f_X(x)$.

Образованные интервалы позволяют произвести группировку выборочных данных x_i , $1 \leq i \leq N$ и произвести подсчет наблюдаемых (эмпирических) частот в четырех образованных интервалах. Эмпирические частоты – это количество единиц наблюдения, содержащихся в образованных интервалах после группировки выборочных данных. Наблюдаемые (эмпирические) частоты в интервалах группировки обозначим через s_j , $1 \leq j \leq 4$. Для автоматизации вычислений эмпирических частот в интервалах можно использовать табличный процессор Microsoft Excel. На этом операции определения границ интервалов группировки и подсчет эмпирических частот s_j в четырех образованных интервалах можно считать выполненной.

Нахождение теоретических частот в четырех образованных интервалах основано на вычислении вероятности попадания случайной величины X в определенный интервал. Теоретические частоты в интервалах обозначим f_j , $1 \leq j \leq 4$.

События, состоящие в том, что случайная величина X окажется в одном из четырех заданных интервалов, формально могут быть описаны следующими выражениями: событие $X < x_{0,25}$ – попадание случайной величины в первый интервал; событие $x_{0,25} < X < x_{0,5}$ – попадание случайной величины во второй интервал. Событие $x_{0,5} < X < x_{0,75}$ – попадание случайной величины в третий интервал; событие $X > x_{0,75}$ – попадание случайной величины в четвертый интервал.

Использование трех важных квантилей нормального распределения $x_{0,25}$, $x_{0,5}$, $x_{0,75}$ существенно упрощает вычисление теоретических частот. Суть упрощения состоит в том, что для нормально распределенной случайной величины X вероятность попасть в любой из четырех заданных интервалов равна 0,25.

Формальное описание этих событий имеет следующий вид:

$$P(X < x_{0,25}) = \int_{-\infty}^{x_{0,25}} f_X(x) dx = 0,25 \text{ – вероятность события } X < x_{0,25};$$

$$P(x_{0,25} < X < x_{0,5}) = \int_{x_{0,25}}^{x_{0,5}} f_X(x) dx = 0,25 - \text{вероятность события } x_{0,25} < X < x_{0,5};$$

$$P(x_{0,5} < X < x_{0,75}) = \int_{x_{0,5}}^{x_{0,75}} f_X(x) dx = 0,25 - \text{вероятность события } x_{0,5} < X < x_{0,75};$$

$$P(X > x_{0,75}) = \int_{x_{0,75}}^{\infty} f_X(x) dx = 0,25 - \text{вероятность события } X > x_{0,75}.$$

Проведенные вычисления показывают, что образованные интервалы для случайной величины X являются равновероятными. Следовательно, теоретические частоты f_j , $1 \leq j \leq 4$, вычисляемые в предположении об истинности нулевой гипотезы H_0 , будут одинаковыми для всех четырех интервалов, т.е. $f_j = f$. Поэтому данный способ группировки и назван равночастотным. При этом, говоря о равночастотности, следует понимать, что это относится только к теоретическим частотам. В результате равночастотной группировки вычисление теоретических частот в интервалах группировки производится по элементарной формуле $f = 0,25 \cdot N$, где N – объем выборки. После вычисления наблюдаемых частот s_j , $1 \leq j \leq 4$ в образованных интервалах и соответствующих им теоретических частот $f_j = f = 0,25 \cdot N$ построение равночастотной группировки можно считать законченной.

3. Целью третьего этапа является проверка гипотезы H_0 о нормальном распределении исследуемой выборки. Наряду с гипотезой H_0 о нормальности распределения исследуемой выборки формулируется альтернативная гипотеза H_1 , отрицающая гипотезу H_0 , т.е. $H_1 = \bar{H}_0$. Для проверки гипотезы H_0 может быть применен критерий χ^2 . По своей сути он представляет собой математический алгоритм, в результате выполнения которого принимается решение о состоятельности нулевой гипотезы H_0 . Следует отметить, что статистический критерий не используется для доказательства нулевой гипотезы H_0 . Он используется для её опровержения. Формальная запись принимаемого статистического решения имеет вид дроби, числитель которой обозначает принятое решение, а знаменатель обозначает истинную гипотезу, т.е. истинное положение вещей, которое имеет место в генеральной совокупности.

Для проверки гипотезы H_0 необходимо задать фиксированный уровень значимости α , который количественно выражает вероятность ошибки первого рода $\alpha = P\left(\frac{H_1}{H_0}\right)$. Ошибка первого рода – это ошибочное решение $\frac{H_1}{H_0}$, в результате которого проверяемая гипотеза H_0 отклоняется и принимается альтернативная гипотеза H_1 (числитель), когда на самом деле верна гипотеза H_0 (знаменатель). Уровень значимости α фиксирует максимально допустимую вероятность ошибки первого рода. Одновременно уровень значимости однозначно определяет специфичность $1 - \alpha = P\left(\frac{H_0}{H_0}\right)$, которая количественно выражает вероятность правильного решения $\frac{H_0}{H_0}$, состоящего в том, что принимается гипотеза H_0 (числитель) и она действительно верна (знаменатель). На основании оценки последствий принимаемых статистических решений значение ошибки первого рода α выбирается близким к нулю. При этом специфичность $1 - \alpha$ принимает значение близкое к единице. В медико-биологических исследованиях наиболее часто используется уровень значимости $\alpha = 0.5$, при этом специфичность фиксируется на уровне $1 - \alpha = 0.95$.

Для реализации критерия χ^2 необходимо по следующей формуле вычислить расчетное (эмпирическое) значение статистики χ_p^2 :

$$\chi_p^2 = \sum_{j=1}^4 \frac{(s_j - f)^2}{f}, \quad (3)$$

В формуле (3) использованы следующие величины: s_j , $1 \leq j \leq 4$ – наблюдаемые (эмпирические) частоты в четырех интервалах группировки; $f = 0,25 \cdot N$ – теоретические (ожидаемые) частоты, вычисленные для выборки объема N .

Статистика χ_p^2 имеет теоретическое распределение χ^2 , которое полностью определяется числом степеней свободы df .

В данной статистической методике имеет место следующая особенность. В предложенном способе равночастотной группировки всегда образуется четыре интервала. Число оцениваемых параметров в нормальном законе равно $\nu = 2$. Этими параметрами, как было указано выше, являются выборочное среднее \bar{X} и выборочное среднее квадратичное отклонение S . Следовательно, число степеней свободы df для теоретического распределения χ^2 при четырех интервалах равночастотной группировки всегда будет равно единице, т.к. $df = 4 - \nu - 1 = 4 - 2 - 1 = 1$.

Для принятия статистического решения в отношении гипотезы H_0 необходимо вычислить критическое значение статистики хи-квадрат $\chi_{кр}^2$. Эта статистика вычисляется в результате решения следующего уравнения

$$\alpha = 1 - \int_0^V f(\gamma, df) d\gamma, \quad (4)$$

в котором для обеспечения компактной формальной записи использованы следующие обозначения: $V = \chi_{кр}^2$; $\gamma = \chi^2$; $f(\gamma, df)$ – теоретическое распределение χ^2 с числом степеней свободы, равным df ; α – заданный уровень значимости. Если, например, выбран уровень значимости $\alpha = 0,05$ и число степеней свободы $df = 1$, то в результате решения уравнения (4) можно вычислить критическое значение статистики хи-квадрат: $\chi_{кр}^2 = 3,84$. Критические значения статистики $\chi_{кр}^2$ при других выбранных уровнях значимости α можно, например, вычислить в табличном процессоре Microsoft Excel с помощью функции ХИ2ОБР.

Важно отметить, что в предлагаемой методике статистического исследования имеет место определенная унификация группировки, позволяющая всегда получать фиксированное число степеней свободы $df = 1$, и алгоритм вычислительных действий, не зависящих от объема выборки.

В большинстве публикуемых результатах статистических исследований принятие решения о состоятельности гипотезы H_0 происходит на основании следующего правила. Если $\chi_p^2 < \chi_{кр}^2$, то нет оснований отклонить гипотезу H_0 . Если $\chi_p^2 \geq \chi_{кр}^2$, то есть основание отклонить гипотезу H_0 и принять гипотезу H_1 .

Для принятия решения о состоятельности гипотезы H_0 можно использовать величину p (p – value), которая выражает вероятность нулевой гипотезы H_0 для вычисленного значения статистики χ_p^2 . Эта величина вычисляется из выражения

$$p = \int_U^{\infty} f(\gamma, df) d\gamma, \quad (5)$$

в котором использованы следующие обозначения: $U = \chi_p^2$; $\gamma = \chi^2$; $f(\gamma, df)$ – теоретическое распределение χ^2 с числом степеней свободы, равным df . Значения вероятности p гипотезы H_0 для статистики χ_p^2 можно вычислить в табличном процессоре Microsoft Excel с помощью функции ХИ2РАСП.

Все значения вероятности p , соответствующие условию $p \leq \alpha$, считаются малыми. Следовательно, проверяемая нулевая гипотеза H_0 о нормальном распределении анализируемой выборки, для которой вычисленное значение p удовлетворяет условию $p \leq \alpha$, считается маловероятной. Это дает основание отклонить гипотезу H_0 и принять альтернативную гипотезу H_1 , в соответствии с которой анализируемая выборка имеет статистическое распределение, значимо отличающееся от нормального. Если для анализируемой выборки выполняется условие $p > \alpha$, то вероятность нулевой гипотезы о нормальности распределения выборки является достаточно большой и, следовательно, нет оснований ее отклонять.

После принятия решения о состоятельности гипотезы H_0 на основе сравнения статистики χ_p^2 со статистикой $\chi_{кр}^2$ или на основе сравнения вероятности p с уровнем значимости α третий этап методики исследования можно считать завершенным.

4. Целью четвертого этапа является вычисление мощности (чувствительности) критерия χ^2 для исследуемой выборки. Мощность количественно выражает вероятность решения H_1/H_1 , при котором нулевая гипотеза H_0 обоснованно отклоняется, вместо нее принимается альтернативная гипотеза H_1 (числитель) и при этом гипотеза H_1 действительно верна (знаменатель). Формальная запись мощности критерия имеет вид: $1 - \beta = P\left(\frac{H_1}{H_1}\right)$. В данном выражении величина β –

вероятность ошибки второго рода. Ошибка второго рода – это ошибочное решение H_0/H_1 , в результате которого проверяемая гипотеза H_0 не отклоняется (числитель), когда на самом деле верна альтернативная гипотеза H_1 (знаменатель). Для вычисления мощности критерия $1-\beta$ и вероятности ошибки второго рода β используется нецентральное распределение хи-квадрат $f_{nc}(\gamma, df)$. В нецентральном распределении хи-квадрат $\gamma = \chi^2$, а число степеней свободы df равно числу степеней свободы для соответствующего центрального распределения хи-квадрат $f(\gamma, df)$. В предлагаемой методике число степеней свободы в нецентральном распределении хи-квадрат будет равно единице, также как и в используемом для проверки гипотезы H_0 центральном распределении хи-квадрат $f(\gamma, df)$. Нецентральное распределение хи-квадрат $f_{nc}(\gamma, df)$ отличается от центрального распределения хи-квадрат $f(\gamma, df)$ тем, что содержит дополнительный параметр λ , который называется параметром нецентральности. В данной методике этот параметр численно равен расчетному значению χ_p^2 . Вычисление χ_p^2 производится по формуле (3), следовательно, можно записать:

$$\lambda = \chi_p^2 = \sum_{j=1}^4 \frac{(s_j - f)^2}{f}. \quad (6)$$

Для автоматизации вычислений мощности критерия $1-\beta$ и вероятности ошибки второго рода β удобно использовать электронный ресурс Keisan online calculator, находящийся в открытом доступе по электронному адресу <https://keisan.casio.com>. Также можно использовать математический пакет Maple 2017.1, в котором предусмотрена возможность работы с моделью нецентрального распределения χ^2 и автоматизация соответствующих вычислений. Величины $1-\beta$ и β вычисляются в соответствии со следующими выражениями:

$$\beta = \int_{\infty}^V f_{nc}(\gamma, df) d\gamma, \quad (7)$$

$$1-\beta = \int_0^V f_{nc}(\gamma, df) d\gamma. \quad (8)$$

В приведенных выражениях предел интегрирования V равен критическому значению статистики хи-квадрат, т.е. $V = \chi_{кр}^2$. В данной методике, как было показано выше, $\chi_{кр}^2 = 3.84$. На этом четвертый этап методики может считаться выполненным.

5. На пятом этапе исследования производится уточнение статистических выводов о состоятельности гипотезы H_0 , сделанных ранее в третьем пункте методики, с учетом вычисленных значений мощности $1-\beta$ и вероятности ошибки второго рода β для используемого критерия χ^2 . Для этого необходимо задать приемлемую для проводимого статистического исследования фиксированную вероятность ошибки второго рода β_0 и, следовательно, соответствующую ей фиксированную мощность $1-\beta_0$ статистического критерия. На практике приемлемой обычно считается мощность статистического критерия $1-\beta_0$, равная или превышающая 0,8, что соответствует вероятности ошибки второго рода β_0 меньшей или равной 0,2. Уровень фиксированной вероятности ошибки второго рода $\beta_0 \leq 0,2$, является следствием, так называемого, соотношения (компромисса) «один к четырем» (англ. «one-to-four trade-off») между выбранным уровнем значимости α и фиксированным уровнем вероятности ошибки второго рода β_0 . Если, например, выбрать уровень значимости $\alpha = 0,05$, тогда фиксированная вероятность ошибки второго рода может быть принята равной $\beta_0 = 0,05 \cdot 4 = 0,2$. Тогда фиксированная мощность статистического критерия составит: $1-\beta_0 = 1-0,2 = 0,8$.

В случае, если статистическая гипотеза H_0 может быть отклонена на уровне значимости α при выполнении условия $p \leq \alpha$, то принимаемая на этом основании статистическая гипотеза H_1 является состоятельной и отражает реальные отличия анализируемого выборочного статистического распределения от нормального, если вычисленная по формуле (8) мощность $1-\beta$ критерия χ^2 не меньше зафиксированной в исследовании мощности $1-\beta_0$. В этом и состоит сущность уточнения статистических выводов, которые формулируются при проверке гипотезы H_0 .

Пример практического применения методики

Покажем применение описанной выше методики на практическом примере. Пусть имеет место выборочная совокупность объемом $N = 30$. В табл. 1 приведены экспериментальные данные.

Таблица 1. Выборочные экспериментальные данные

153,7	155,9	150,8	155,1	157,3	158,2	152,6	148,1	149,4	153,3
151,2	157,3	146,9	156,0	158,9	148,5	156,0	153,3	151,9	154,0
149,6	150,7	150,2	152,2	146,3	156,1	148,3	150,9	151,7	147,6

Сформулируем статистические гипотезы: гипотеза H_0 – анализируемая выборка распределена по нормальному закону с параметрами \bar{X} и S ; гипотеза H_1 – распределение анализируемой выборки значительно отличается от нормального закона с параметрами \bar{X} и S .

Гипотезу H_0 будем проверять на уровне значимости $\alpha = 0,05$. Фиксированную мощность статистического критерия определим на уровне $1 - \beta_0 = 0,8$. Для проверки гипотезы воспользуемся критерием χ^2 , в основе которого лежит равночастотная группировка.

1. Вычислим выборочное среднее значение и выборочное стандартное отклонение:

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^N x_i}{N} = 152,4; \quad S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{X})^2}{N-1}} = 3,5.$$

После подстановки параметров \bar{X} и S в формулу (2) функция плотности вероятности для нормального распределения случайной величины X имеет вид:

$$f_x(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi} S} \exp\left(-\frac{(x - \bar{X})^2}{2S^2}\right) = \frac{1}{8,86} \exp\left(-\frac{(x - 152,4)^2}{25}\right).$$

2. Для заданной функции плотности вероятности $f_x(x)$ вычислим нижний квартиль $x_{0,25}$, медиану $x_{0,5}$ и верхний квартиль $x_{0,75}$.

Для автоматизации вычислений также воспользуемся статистической функцией НОРМОБР табличного процессора Microsoft Excel. Формулы для вычисления с использованием синтаксиса записи этой статистической функции в Microsoft Excel 2007 с результатами вычислений имеют вид:

$$x_{0,25} = \text{НОРМОБР}(0,25; 152,4; 3,5) = 150,0$$

$$x_{0,5} = \text{НОРМОБР}(0,5; 152,4; 3,5) = 152,4$$

$$x_{0,75} = \text{НОРМОБР}(0,75; 152,4; 3,5) = 154,8$$

Указанные статистические величины имеют следующие значения:

$$x_{0,25} = 150,0; \quad x_{0,5} = 152,4; \quad x_{0,75} = 154,8.$$

Равночастотная группировка, построенная с использованием этих значений, показана в табл. 2.

Таблица 2. Равночастотная группировка экспериментальных данных

Интервалы	Границы интервалов		Наблюдаемые частоты s_j	Теоретические частоты $f_j = f$
	Нижняя граница	Верхняя граница		
1	-	150,0	8	7,5
2	150,0	152,4	8	7,5
3	152,4	154,8	5	7,5
4	154,8	-	9	7,5

Ожидаемые (теоретические) частоты в равночастотной группировке одинаковы для каждого интервала и равны $f = 0,25 \cdot 30 = 7,5$.

3. Расчетное значение статистики χ_p^2 вычислим по следующей формуле:

$$\chi_p^2 = \sum_{j=1}^4 \frac{(s_j - f)^2}{f} = \frac{(8 - 7,5)^2}{7,5} + \frac{(8 - 7,5)^2}{7,5} + \frac{(5 - 7,5)^2}{7,5} + \frac{(9 - 7,5)^2}{7,5} = 1,2.$$

Величина $\chi_{кр}^2$ вычисляется из уравнения (4). Число степеней свободы центрального распределения χ^2 при четырех интервалах группировки равно единице, $df = 4 - v - 1 = 1$, где $v = 2$ – число параметров нормального распределения (\bar{X} и S). В исследовании выбран уровень

значимости $\alpha = 0,05$. Для автоматизации расчетов также можно использовать табличный процессор Microsoft Excel.

Формулу для вычисления $\chi_{кр}^2$ с учетом синтаксиса Microsoft Excel 2007 и результат запишем в следующем виде:

$$\chi_{кр}^2 = \text{ХИ2ОБР}(\alpha; df) = \text{ХИ2ОБР}(0,05; 1) = 3,84.$$

Найдем величину p , которая выражает вероятность гипотезы H_0 для вычисленного значения статистики $\chi_p^2 = 1,2$.

Для этого воспользуемся выражением (5). Для автоматизации вычислений можно использовать функцию ХИ2РАСП табличного процессора Microsoft Excel. Формула для вычисления, записанная с учетом синтаксиса Microsoft Excel 2007, и полученный результат имеют следующий вид:

$$p = \text{ХИ2РАСП}(\chi_p^2; df) = \text{ХИ2РАСП}(1,2; 1) = 0,27.$$

Так как $\chi_p^2 = 1,2 < \chi_{кр}^2 = 3,84$ и $p = 0,27 > \alpha = 0,05$, то нет оснований отклонить гипотезу H_0 .

Следовательно, анализируемую выборку можно обоснованно считать распределенной по нормальному закону с параметрами $\bar{X} = 152,4$ и $S = 3,5$.

4. Вычислим мощность критерия χ^2 . Для этого определим нецентральное распределение хи-квадрат $f_{\text{нц}}(\gamma, df)$.

В формальной записи данного распределения будем использовать ранее принятое обозначение $\gamma = \chi^2$. Параметр нецентральности λ численно равен расчетному значению χ_p^2 , т.е. $\lambda = \chi_p^2 = 1,2$.

Число свободы df для нецентрального распределения $f_{\text{нц}}(\gamma, df)$ также равно единице, $df = 1$.

Вычисление мощности $V = \chi_{кр}^2$ выполним по формуле (8), в которой $V = \chi_{кр}^2 = 3,84$.

Для автоматизации вычислений воспользуемся возможностями интернет ресурса Keisan online calculator (<https://keisan.casio.com>), находящегося в открытом доступе. Этот электронный калькулятор может представлять практический интерес для исследователей, использующих методы статистического анализа. На рисунке приведена копия рабочего листа калькулятора, на котором показаны введенные исходные данные для расчета и результаты вычислений.

В поле «percentile» вводится критическое значение $V = \chi_{кр}^2 = 3,84$.

В поле «degree of freedom» вводится число степеней свободы $df = 1$. В поле «noncentrality» вводится значение параметра нецентральности $\lambda = \chi_p^2 = 1,2$.

После нажатия кнопки «Execute» вычисляется вероятность ошибки второго рода $\beta = 0,805$ (lower cumulative P) и мощность критерия $1 - \beta = 0,195$ (upper cumulative Q).

Результаты вычислений по критерию χ^2 в приведенном примере дают основание для формулировки следующих выводов. Нет оснований отклонить гипотезу H_0 о том, что анализируемая выборка распределена по нормальному закону с параметрами $\bar{X} = 152,4$ и $S = 3,5$ ($\chi_p^2 = 1,2 < \chi_{кр}^2 = 3,84$).

Расчетная мощность критерия $1 - \beta = 0,195$ явно мала по сравнению с фиксированной мощностью статистического критерия, которая была определена на уровне $1 - \beta_0 = 0,8$. Очевидно, что статистическая гипотеза в данном примере не была отклонена по причине ее достаточно большой вероятности ($p = 0,27 > \alpha = 0,05$), а также по причине того, что статистический критерий χ^2 в данном случае имеет недостаточную чувствительность ($1 - \beta = 0,195$). При этом следует обратить внимание на высокую вероятность ошибки второго рода $\beta = 0,805$.

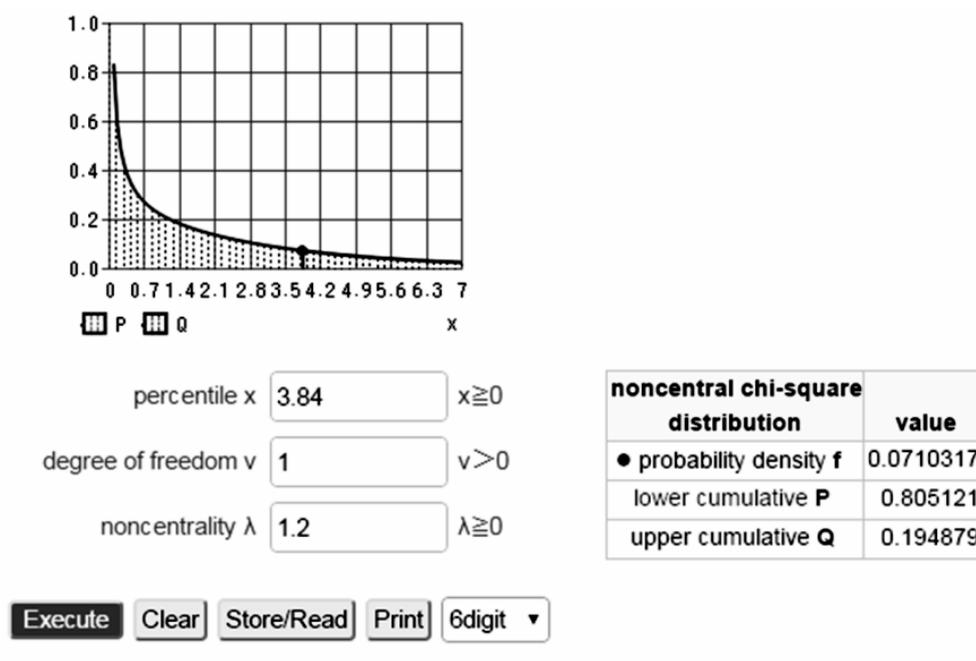


Рис. Рабочий лист калькулятора Keisan online calculator

Заключение

В результате проведенного теоретического исследования описана и обоснована методика проверки гипотезы о нормальности распределения малых выборок по критерию χ^2 , в основе которого лежит равночастотная группировка. Важным практическим результатом исследования является описанный порядок автоматизированных вычислений мощности и ошибки второго рода для критерия χ^2 с использованием находящихся в открытом доступе современных информационных технологий. Разработанная методика изначально ориентирована на проведение статистического анализа малых выборок в фармакологических исследованиях, но она также актуальна и для других предметных областей, в которых первичная статистическая информация имеет малый объем.

Литература (references)

1. Лямец Л.Л. Способ реализации критерия согласия хи-квадрат с использованием равночастотных интервалов // Продовольственная безопасность: от зависимости к самостоятельности: сборник материалов международной научно-практической конференции (12-13 декабря 2017 года). – Смоленск: ФГБОУ ВО Смоленская ГСХА, 2017. – С. 692-699. [Ljamec L.L. *Prodovol'stvennaja bezopasnost': otzavisimosti k samostojatel'nosti: sbornik materialov mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii (12-13 dekabrja 2017 goda)*. Foodharmlessness: from dependence to independence: proceedings of the international scientific and practical conference (12-13 December 2017). – Smolensk: SAA, 2017. – P. 692-699. (in Russian)]
2. Лямец Л.Л., Якименко И.В., Канишев О.А. Статистические модели отказов // Математическая морфология. Электронный математический и медико-биологический журнал. – Т.14, Вып.2. – 2015. <http://rostelecom67.ru/user/sgma/MMORPH/N-46-html/lamets/lamets.htm>. [Ljamec L.L., Jakimenko I.V., Kanishhev O.A. *Matematicheskaja morfologija. Jelektronnyj matematicheskij i mediko-biologicheskij zhurnal*. Mathematical morphology. Electronic Mathematical and Biomedical Journal. – V.14, Iss.2. – 2015. <http://rostelecom67.ru/user/sgma/MMORPH/N-46-html/lamets/lamets.htm> (in Russian)]
3. Евсеев А.В., Сурменёв Д.В., Евсеева М.А. и др. Сравнительный анализ эффективности металлокомплексных и аминотиоловых антигипоксантов в эксперименте // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т.16, №2. – С. 18-24. [Evseev A.V., Surmenjov D.V., Evseeva M.A. i dr. *Obzory po klinicheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2018. – V.16, N2. – P. 18-24. (in Russian)]

4. Сосин Д.В., Евсеев А.В., Шабанов П.Д. Безопасность новых протекторов острой гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10, №4. – С. 58-64. [Sosin D.V., Evseev A.V., Shabanov P.D. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2012. – V.10, N4. – P. 58-64. (in Russian)]
5. Evseev A.V., Surmenev D.V., Evseeva M.A. et al. The impact of the new metal-complex (ZnII) selenium-containing compound π Q2721 on the resistance of rats to acute hypoxic hypoxia // *Chronicles of Pharmaceutical Science*. – 2018. – V.2, Iss.2. – P. 493-501.

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 ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

ОБЗОРЫ

УДК 616.831.31-005.4.-092.913:618.33

РОЛЬ ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ИШЕМИИ

© Бонь Е.И., Максимович Н.Е.

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

Резюме

Цель. Анализ и обобщение данных литературы о роли эксайтотоксичности в патогенезе повреждений головного мозга при ишемии.

Методика. Основой данного исследования стал обзор современной зарубежной и отечественной литературы по данной теме.

Результаты. В патогенезе гибели нейронов при ишемических повреждениях головного мозга важным звеном является развитие эксайтотоксичности. При ишемии нейронов происходит избыточное высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров глутамата и аспартата из синаптических окончаний в межклеточное пространство вследствие нарушений ионного транспорта и деполяризации пресинаптических мембран. Высокий уровень глутамата и аспартата а также дисбаланс возбуждающих и тормозных медиаторов в плазме крови служат проявлением инициирования патобиохимического каскада церебральной ишемии.

Заключение. Изложенные сведения дают основу для дальнейшего изучения патогенеза ишемических повреждений головного мозга и поисков путей профилактики и коррекции данной патологии.

Ключевые слова: эксайтотоксичность, нейроны, ишемия, головной мозг

ROLE OF EXCITOTOXICITY IN PATHOGENESIS OF BRAIN DAMAGE DURING ISCHEMIA

Bon L.I., Maksimovich N.E.

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

Abstract

Objective. Analysis and synthesis of literature data on the role of excitotoxicity in the pathogenesis of brain damage during ischemia.

Methods. The basis of this study was a review of modern foreign and domestic literature on this topic.

Results. In the pathogenesis of neuronal death in patients with ischemic brain damage, the development of excitotoxicity is an important link. In ischemia of neurons, excessive release of excitatory neurotransmitters glutamate and aspartate from synaptic terminations into the intercellular space occurs due to disturbances of the ion transport and depolarization of the presynaptic membranes. High levels of glutamate and aspartate as well as the imbalance of excitatory and inhibitory mediators in blood plasma are a manifestation of the initiation of the pathobiochemical cascade of cerebral ischemia.

Conclusion. The information presented provides a basis for further study of the pathogenesis of ischemic brain damage and the search for ways to prevent and correct this pathology.

Keywords: excitotoxicity, neurons, ischemia, brain

Введение

Цереброваскулярная патология занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности во всем мире, ведущей среди которой является ишемия головного мозга (ИГМ). Одним из инициирующих звеньев биохимического каскада, лежащих в основе ишемического повреждения головного мозга, является эксайтотоксичность (от англ. excitotoxicity – токсичность, развивающаяся при возбуждении) – пусковой механизм гибели нейронов [1, 7, 22, 25].

Развитие эксайтотоксичности связано с избыточным высвобождением возбуждающих нейротрансмиттеров глутамата и аспартата из синаптических окончаний, инициируемым деполяризацией пресинаптических мембран [20, 24].

Целью работы явился анализ и обобщение данных литературы о роли эксайтотоксичности в патогенезе ишемических повреждений головного мозга.

Место эксайтотоксичности в патогенезе ишемии головного мозга (ИГМ)

Патобиохимический каскад при ИГМ включает недостаток оксигенации нейронов, угнетение аэробного и активацию анаэробного пути утилизации глюкозы, снижение энергообразования, нарушение транспорта потенциал-определяющих ионов, изменение кислотно-основного состояния, эксайтотоксичность, активацию воспалительного процесса, окислительный и нитрозативный стресс, апоптоз [2].

Феномен эксайтотоксичности обусловлен высвобождением возбуждающих аминокислотных медиаторов – глутамата и аспартата [20]. Выброс возбуждающих нейротрансмиттерных аминокислот происходит в течение 1-3 мин. от момента острой ишемии головного мозга. Другой причиной повышения количества глутамата является уменьшение его связывания астроцитами, что обусловлено действием цитокинов: TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , образующимися в нервной ткани головного мозга при его ишемии [1, 13].

В зоне «ишемического ядра» происходит двухфазное повышение уровня глутамата и аспартата. Во время первой фазы, через 10 мин после прекращения кровотока, содержание глутамата и аспартата повышается до 30 ммоль, и, прогрессивно возрастая, достигает максимума (80-85 ммоль) через час, оставаясь на этом уровне в течение 3 часов. На раннем этапе высвобождения глутамата и аспартата из синаптических пузырьков в ишемизированной ткани еще достаточно АТФ для экзоцитоза медиаторов, во вторую фазу происходит нарушение их обратного захвата [6, 19], в результате чего происходит нарушение активного ионного транспорта и деполяризация пресинаптических мембран нервных окончаний [23].

Показана корреляция между концентрацией глутамата и аспартата в нервной ткани и размерами зоны ишемического повреждения головного мозга [13]. В результате избыточного действия возбуждающих нейромедиаторов глутамата и аспартата приводится в действие глутамат-кальциевый каскад [20, 24]. На моделях экспериментальной церебральной ишемии показана патогенетическая роль рецепторов в запуске нейробиохимических механизмов острого нарушения мозгового кровообращения в ответ на высвобождение эксайтотоксических аминокислот. Перевозбуждение глутаматом и аспартатом N-метил-D-аспартата (NMDA-рецепторов), α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты (AMPA-рецепторов), каиновой кислоты (K-рецепторов) и L-2-амино-4-фосфорноомасляной кислоты (L-AP4-рецепторов) приводит к "шоковому" открытию кальциевых каналов и притоку ионов кальция в нейроны [2-4, 14], что способствует притоку Na⁺ в нервные клетки через контролируемые глутаматными рецепторами каналы, сопровождаемым пассивным входом воды и развитием их отека. Это приводит к повышению внутричерепного давления вследствие компрессии кровеносных сосудов, нарушению перфузии окружающих ишемический очаг областей мозга и развитию деструктивных изменений.

Накопление натрия внутри клетки и калия вне клетки способствует набуханию астроглии гематоэнцефалического барьера. Увеличение содержания глутамата и аспартата является причиной повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера при ИГМ. Высокая концентрация ионов натрия и дефицит АТФ в цитоплазме нейронов приводит к выходу ионов кальция из митохондрий и из цистерн эндоплазматического ретикулума, что способствует активации фосфолипаз, разрушению мембран клетки и высвобождению свободных жирных кислот. Арахидоновая кислота, входящая в состав цитолеммы, является источником образования простагландинов, лейкотриенов и тромбоксана, оказывающих дополнительное патогенное действие на ишемизированные нейроны. Избыточное образование простагландинов и тромбоксанов также способствует агрегации тромбоцитов, усугубляя нарушения микроциркуляции. Происходит активация перекисного окисления липидов мембран, приводя к повреждению синтетического и энергетического аппарата клетки. Данные процессы приводят к деполяризации нейронов и, как следствие, к дальнейшему высвобождению возбуждающих нейромедиаторов – глутамата и аспартата, инициирующих механизм эксайтотоксичности.

«Перевозбуждению» нейронов также способствует быстрое истощение тормозных медиаторов глицина и гамма-аминомасляной кислоты [13, 16]. Имеющее место угнетение синтеза тормозных нейротрансмиттеров нарушает связь между нейронами и усугубляет метаболические нарушения.

Различают механизмы развития острой («классической») и хронической («метаболической») эксайтотоксичности.

Острая эксайтотоксичность

Процесс острой эксайтотоксической нейродегенерации имеет место при острой церебральной ишемии, острой черепно-мозговой травме. При остро возникшей недостаточности кровообращения отдельной области головного мозга компенсация локальной ишемии происходит путем ауторегуляции и усиления коллатерального кровотока. Усугубление снижения кровоснабжения головного мозга ведёт к истощению механизмов ауторегуляции, развитию гипоксии и метаболических нарушений.

Недостаток кислорода способствует синтезу нейротоксинов: провоспалительных цитокинов (интерлейкинов: IL-1, IL-6, IL-8), фактора некроза опухоли- α , лигандов для глутаматного NMDA-рецепторного комплекса, протеаз, активных форм кислорода клетками микроглии [9]. Разрушение фосфолипидного комплекса нервных клеток приводит к образованию вазоактивных соединений, а также способствует поступлению нейроспецифических белков в кровь, продукции антител и развитию аутоиммунной реакции в нервной ткани [10].

Подавление синтетических процессов нейронов зоны ишемии приводит к запуску апоптоза нейронов, вследствие чего клетка распадается на апоптозные тельца, которые поглощаются микроглией. В процессы апоптоза быстрее и в большей мере вовлекаются глиальные клетки, чем нейроны [10].

Хроническая эксайтотоксичность

По механизму **хронической** эксайтотоксичности происходит развитие нейродегенеративных заболеваний [9].

Нейродегенерация, происходящая по механизму хронической («метаболической») эксайтотоксичности, развивается при нормальном содержании внутриклеточного кальция, но в условиях энергодифицита из-за нарушения АТФ-продуцирующей функции митохондрий. Следствием этого процесса является снижение активности АТФ-зависимых ферментов (Na^+/K^+ -АТФазы), поддерживающих мембранный потенциал клетки, в результате чего даже при нормальной концентрации и активности возбуждающих аминокислот происходит деполяризация клетки и снятие магниевого блока с NMDA-рецепторов. Это приводит к избыточному поступлению кальция в нейроны и запуску каскада внутриклеточных нейродегенеративных реакций. По такому механизму происходит гибель нейронов при болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных процессах, сопровождающихся церебральной ишемией [18].

Роль NMDA-рецепторов в развитии эксайтотоксичности

Рецепторы, участвующие в механизмах эксайтотоксичности, классифицируются в зависимости от чувствительности к действию наиболее селективных лигандов – NMDA-рецепторы, AMPA-рецепторы, K-рецепторы и L-AP4-рецепторы.

Ключевую роль в процессах эксайтотоксичности играют NMDA-рецепторы, которые представляют собой тетрамерный комплекс, формируемый комбинацией двух субъединиц: NR1 и NR2. Каждая из субъединиц NMDA-рецептора представлена рядом изоформ, образуемых в результате сплайсинга. Различные их комбинации формируют рецепторы, различающиеся по фармакологическому профилю, чувствительности к ионам Mg^{2+} и свойствам каналов. Ионный канал, образованный субъединицами, высоко проницаем для K^+ , Na^+ , Ca^{2+} и заблокирован ионом Mg^{2+} потенциалзависимым механизмом. Деполяризация постсинаптической мембраны (до -50- -30 мВ), вызванная активацией других глутаматных ионотропных рецепторов, устраняет «магниевого блок» и приводит к открытию канала. Наибольшая плотность NMDA-рецепторов отмечается прежде всего в гиппокампе, коре больших полушарий, миндалине и стриатуме. Эти структуры обладают высокой синаптической пластичностью и возбудимостью [21].

Другим следствием активации NMDA-рецепторов является внутриклеточная продукция активных форм кислорода, прежде всего супероксид-аниона и гидроксил-радикала. Образованию супероксид-аниона также способствует дефицит аргинина, субстрата NO-синтазы (NOS) [3, 4].

Существует несколько фундаментальных механизмов, участвующих в NMDA-зависимой клеточной смерти, среди которых – нарушение функции мембранного $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -насоса, Ca^{2+} -зависимой протеазы кальпаина.

Патогенетические эффекты, запускаемые глутаматом и аспаратом при воздействии на NMDA- и AMPA-рецепторы, во многом определяются интенсивностью, продолжительностью воздействия и локализацией рецепторов, на которые они действуют [26].

Роль оксида азота(NO) в эффектах эксайтотоксичности

Одним из звеньев патобиохимического каскада при ишемии головного мозга, инициируемого эксайтотоксичностью, является образование NO при участии нейрональной изоформы NOS [2, 3]. Участие NO в механизмах повреждения зависит от соотношения активности возбуждающих и тормозных медиаторов коры головного мозга. В норме NO-ергические нейроны коры головного мозга являются важным звеном регуляции мозгового кровотока, входя в качестве компонента в нитрергическую систему головного мозга [4]. В небольших количествах они снижают гипервозбуждение глутаматергических нейронов, выступая протективным фактором, ограничивающим расширение зоны ишемического некроза.

В некоторых экспериментах показана устойчивость NO-ергических нейронов гиппокампа и неокортекса к гипоксии и дегенерации при введении экзогенного глутамата [15]. Именно NOS-позитивные нейроны имеют высокую резистентность к NMDA-токсичности. Показано, что введение небольших доз ингибитора NOS нитро-L-аргинина при экспериментальной окклюзии средней мозговой артерии ограничивает зону ишемического повреждения, а введение высоких доз ингибиторов нейрональной NOS приводят к ее расширению. В острый период церебральной ишемии NO проявляет нейропротективные свойства, а спустя несколько часов, особенно при реперфузии, его эффект меняется на противоположный [5]. В зоне ишемического повреждения в условиях дефицита NO происходит интенсивное образование большого количества супероксидных анион-радикалов, что приводит к окислительному стрессу и дополнительному повреждению нейронов [15].

Спектр действия NO включает энергозависимое рибозилирование цитозольных макромолекул и подавление активности ферментов митохондриальной цепи переноса электронов. Введение доноров NO в культуру нейронов коры головного мозга приводит к деполяризации митохондриальных мембран и прогрессивному снижению внутриклеточного уровня АТФ уже через 20 мин. Оксид азота в больших концентрациях (2 ммоль и более) полностью блокируют энергетический обмен. Гибель нейрона при этом наступает вследствие необратимого ингибирования анаэробного и митохондриального процессов синтеза АТФ [27].

Протективное влияние небольших количеств NO на нейроны обусловлено его способностью купировать окислительный стресс [2, 3]. Оно включает ограничение входа ионов кальция через каналы NMDA-рецепторов, ингибирование образования супероксидных радикалов, увеличение локального кровотока и ряд других механизмов. В связи с тем, что компоненты токсического и протективного влияния NO взаимосвязаны, предполагается, что существуют механизмы, интегрирующие регуляцию всех звеньев цитотоксичности. К ним относится модуляторное действие NO и других свободных радикалов на NMDA-рецепторы, реализующееся по принципу отрицательной обратной связи. В физиологических условиях блокируются NMDA-ионофоры и ассоциированный с ними выход ионов Ca^{2+} в цитоплазму нейронов, способствуя инактивации NOS и снижению локальной выработки NO. При избыточном образовании NO при участии индуцибельной изоформы NOS и активации NMDA-рецепторов компенсаторная функция этого механизма не проявляется [11].

Существует альтернативная регуляция образования NO, которая связана с обратимой модификацией каталитической активности NOS. За продукцию NO отвечает активная мембраносвязанная изоформа энзима. Другая изоформа NOS: растворимая — находится в цитоплазме нейрона в неактивном состоянии. Мембраносвязанную форму NOS инактивируют кальмодулинзависимые протеинкиназы путем фосфорилирования каталитических субъединиц фермента. В результате перемещения фосфорилированной неактивной формы NOS из цитоплазматической мембраны в гиалоплазму фермент ингибируется и цитозольный компартмент приобретает резистентность к токсичности NO [5, 17, 28].

Активность нейрональной NOS может ингибироваться непрямым путем — через блокаду кальмодулина с помощью ганглиозидов. При восстановлении нормального физиологического состояния нейрона наступает реактивация и дефосфорилирование NOS, с помощью кальциневрина, обладающего высокой фосфатазной активностью [12].

К эндогенным факторам, снижающим цитотоксическое действие NO, относится образование динитрозильных комплексов железа и S-нитрозотиолов, которые представляют основную форму стабилизации NO, его депонирования и транспорта. Образование динитрозильных комплексов препятствует взаимодействию NO с анионами супероксида и избыточной выработке высокотоксичного пероксинитрита [5, 28].

Заключение

Таким образом, в патогенезе гибели нейронов при ишемических повреждениях головного мозга важным звеном является развитие эксайтотоксичности. При ишемии нейронов происходит избыточное высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров глутамата и аспартата из синаптических окончаний в межклеточное пространство вследствие нарушений ионного транспорта и деполяризации пресинаптических мембран. Высокий уровень глутамата и аспартата а также дисбаланс возбуждающих и тормозных медиаторов в плазме крови служат проявлением инициирования патобиохимического каскада церебральной ишемии.

Изложенные изменения компонентов нейротрансмиттерной системы головного мозга могут выступать в качестве биохимических маркеров ишемического повреждения, позволяют оценить его глубину и степень выраженности. Дальнейшее изучение патогенеза ишемических повреждений головного мозга и поиск новых маркеров является важным для совершенствования способов диагностики, профилактики, лечения и оценки эффективности используемых способов коррекции данной патологии.

Работа выполнена при поддержке БРФФИ (проект M18M-036).

Литература (references)

1. Бонь Е.И. Способы моделирования и морфофункциональные маркеры ишемии головного мозга // Биомедицина. – 2018. – №2. – С. 59-71. [Bon' Ye.I. *Biomedicina*. Biomeditsina. – 2018. – N2. – P. 59-71. (in Russian)]
2. Максимович Н.Е. Роль оксида азота в генезе повреждений мозга при оксидативном стрессе//Вестн НАН Беларуси. – 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)]
3. Максимович Н.Е. Понятие о нитроксидергической системе мозга. Роль нейрональных источников // Журнал ГрГМУ. – 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)]
4. 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. – N1. – P. 3-5. (in Russian)]
5. 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)]
6. Arundine M., Tymianski M. Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity // Cell Calcium. – 2003. – N34. – P. 325-337.
7. Bon L.I. Effects of experimental cerebral ischemia on metabolic characteristics of parietal cortex neurons // Bioprocess Engineering. – 2018. – N2(1). – P. 1-5.
8. Bratek E., Ziembowicz A., Bronisz A., Salinska E. The activation of group II metabotropic glutamate receptors protects neonatal rat brains from oxidative stress injury after hypoxia-ischemia // PLoS One. – 2018. – N13(7). – P. 34-39.
9. Chamorro Á., Dirnagl U., Urra X., Planas A.M. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation // Lancet Neurology. – 2016. – N15(18). – P. 869-881.
10. Chukanova A.S., Chukanova E.I., Nadareishvili G.G. et al. Pathogenetic aspects of the development of acute focal cerebral ischemia // Stork. – 2017. – N117. – P. 4-10.
11. Gholampour F., Khangah L., Vatanparast J. et al. The role of nitric oxide in the protective action of remote ischemic pre-conditioning against ischemia/reperfusion-induced acute renal failure in rat // Basic Medical Science. – 2018. – N21(6). – P. 600-606.
12. Kazemirad H., Kazerani H.R. Nitric oxide plays a pivotal role in cardioprotection induced by pomegranate juice against myocardial ischemia and reperfusion // Phytotherapy Research. – 2018. – N32(10). – P. 2069-2077.
13. Krzyzanowska W., Pomierny B., Bystrowska B. et al. Ceftriaxone- and N-acetylcysteine-induced brain tolerance to ischemia: Influence on glutamate levels in focal cerebral ischemia // PLoS One. – 2017. – N12(10). – P. 1371.
14. Lau A., Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration // Pflugers Archiv. – 2010. – N460(2). – P. 525-542.
15. Lee K.E., Kang Y.S. l-Citrulline restores nitric oxide level and cellular uptake at the brain capillary endothelial cell line (TR-BBB cells) with glutamate cytotoxicity // Microvascular Research. – 2018. – N120. – P. 29-35.

16. Majdi A., Mahmoudi J., Sadigh-Eteghad S. et al. The interplay of microRNAs and post-ischemic glutamate excitotoxicity: an emergent research field in stroke medicine // *Neurology Science*. – 2016. – N37(11). – P. 1765-1771.
17. Maksimovich N. The degree of oxidative stress in the rat brain during ischemia and reperfusion in conditions of correction of the L-arginine-NO system // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2006. – N4. – P. 373-378.
18. Ramanathan M., Abdul K.K., Justin A. Low dose of L-glutamic acid attenuated the neurological dysfunctions and excitotoxicity in bilateral common carotid artery occluded mice // *Behavioral Pharmacology*. – 2016. – N27(7). – P. 615-622.
19. Rogalewski A., Schneider A., Ringelstein E.B. Toward a multimodal neuroprotective treatment of stroke // *Stroke*. – 2006. – N37. — P. 1129-1136.
20. Rueda C.B., Llorente-Folch I., Traba J. et al. Glutamate excitotoxicity and Ca²⁺-regulation of respiration: Role of the Ca²⁺ activated mitochondrial transporters (CaMCs) // *Biochimistry Biophysiology Acta*. – 2016. – N1857(8). – P. 1158-1166.
21. Sun Y., Chen Y., Zhan L. et. al. The role of non-receptor protein tyrosine kinases in the excitotoxicity induced by the overactivation of NMDA receptors // *Neuroscience*. – 2016. – N27(3). – P. 283-289.
22. Sveinsson O.A., Kjartansson O., Valdimarsson E.M. Cerebral ischemia/infarction – epidemiology, causes and symptoms // *Laeknabladid*. – 2014. – N100(5). – P. 271-279.
23. Vishnoi S., Raisuddin S., Parvez S. Glutamate Excitotoxicity and Oxidative Stress in Epilepsy: Modulatory Role of Melatonin // *Journal Environmental Pathology Toxicology Oncology*. – 2016. – N35(4). – P. 365-374.
24. Wang W., Zhang F., Li L. et. al. MFN2 couples glutamate excitotoxicity and mitochondrial dysfunction in motor neurons // *Journal Biology Chemistry*. – 2015. – N290(1). – P. 168-82.
25. You J., Feng L., Xin M. et. al. Cerebral Ischemic Postconditioning Plays a Neuroprotective Role through Regulation of Central and Peripheral Glutamate // *Biomed Research*. – 2018. – N19. – P. 4-10.
26. Yu X., Jia L., Yin K. et al. Src is Implicated in Hepatic Ischemia Reperfusion-Induced Hippocampus Injury and Long-Term Cognitive Impairment in Young Mice via NMDA Receptor Subunit 2A Activation // *Neuroscience*. – 2018. – N391. – P. 1-12.
27. Yuan S., Kevil C.G. Nitric Oxide and Hydrogen Sulfide Regulation of Ischemic Vascular Remodeling // *Microcirculation*. – 2016. – N23(2). – P. 134-45.
28. 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

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

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

УДК 612.82:577.175.824:612.08

НАРУШЕНИЯ ОНТОГЕНЕЗА ГИСТАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

© Зиматкин С.М., Заерко А.В., Федина Е.М.

Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь, Гродно, 230023, ул. Горького, 80

Резюме

Цель. Анализ литературы и обобщение результатов мировых исследований нарушений индивидуального развития гистаминергической системы мозга при различных экспериментальных воздействиях.

Методика. В отечественной и зарубежной научной литературе проведены сбор, систематизация и анализ данных по особенностям развития гистаминергической системы мозга при различных экспериментальных воздействиях.

Результаты. В обзоре описаны нарушения онтогенеза гистаминергической системы мозга при таких патологических состояниях, как сахарный и несахарный диабет, гипо- и гипертиреоз, расстройства аутистического спектра, изменения дофаминергической сигнализации и количества дофамина, алкогольная интоксикация, демонстрирующие роль глюкозы, вазопрессина, тиреоидных гормонов, вальпроевой кислоты, дофамина и других факторов в развитии гистаминергической системы.

Заключение. Анализ литературных данных позволяет сделать заключение о высокой чувствительности развивающейся гистаминергической системы мозга к различным эндогенным и экзогенным факторам.

Ключевые слова: гистаминергическая система, головной мозг, онтогенез

ONTOGENESIS DISTURBANCES OF BRAIN HISTAMINERGIC SYSTEM UNDER VARIOUS EXPERIMENTAL ACTIONS

Zimatkin S.M., Zaerko A.V., Phedina K.M.

Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230023, Grodno, Rep. Belarus

Abstract

Objective. The literature analysis and the results generalization of world-wide studies of the individual brain histaminergic system development disorders under various experimental effects.

Methods. Data collection, systematization and analysis of the development features of the brain histaminergic system during various experimental influences were carried out in Russian and foreign scientific literature.

Results. The review describes disturbances in the ontogeny of the brain histaminergic system in such pathological conditions as diabetes mellitus and diabetes insipidus, hypo- and hyperthyroidism, autism spectrum disorders, changes in dopaminergic signaling and the amount of dopamine, alcohol intoxication. These disturbances demonstrate the role of glucose, vasopressin, thyroid hormones, valproic acid, dopamine and other factors in the individual development of the histaminergic system.

Conclusion. The analysis of the literature data allows to conclude that the developmental brain histaminergic system is highly sensitive to various endogenous and exogenous factors.

Keywords: histaminergic system, brain, ontogenesis

Введение

Гистамин – биологически активное соединение, участвующее в передаче межклеточных сигналов, в том числе и в головном мозге, где он выполняет функции нейромедиатора. В организме выделяют два относительно независимых его пула: периферический и центральный. Центральный гистамин синтезируется из аминокислоты L-гистидина с помощью фермента гистидиндекарбоксилазы (ГДК) в ограниченной популяции гистаминергических нейронов, расположенных в туберомамиллярном (ТМ) ядре заднего гипоталамуса. Тела этих нейронов

образуют пять скоплений – ядер (E1 – E5), а их аксоны распространяются во все отделы мозга. Гистаминергические нейроны расположены в ТМ области заднего гипоталамуса у всех позвоночных [1, 17]. Даже у рыбок *Danio rerio*, широко используемых для нейрогенетических исследований, как гистаминергические нейроны, так и рецепторы к гистамину очень похожи на таковые у млекопитающих.

Гистаминергические нейроны мозга реализуют свое действие через четыре типа рецепторов: H1 – H4, которые широко и гетерогенно распределены в мозге и принадлежат к семейству рецепторов, связанных с G-белками. Показана высокая плотность распределения всех трёх типов гистаминовых рецепторов в коре мозга, гиппокампе, миндалине и гипоталамусе. В целом, гистаминовые H1 и H2 рецепторы оказывают в основном возбуждающее действие на нейроны мозга или потенцируют возбуждающий вход. Напротив, активация гистаминовых H3 рецепторов вызывает аутоингибирование ТМ нейронов и угнетает выделение нейромедиаторов [1, 16]. H4 рецепторы не так широко представлены в центральной нервной системе, как другие рецепторы гистамина. Они в основном встречаются в мозжечке, зрительных буграх, гиппокампе и глубоких слоях коры больших полушарий. Данный вид рецепторов играет важную роль в иммунной защите [32].

Развитие гистаминергической системы мозга наиболее подробно изучено у крысы. Установлено, что с 13-го по 16-й дни эмбриогенеза в среднем и заднем мозге крысы формируется временная переходная гистаминергическая система, в которой гистамин колокализуется с серотонином. Затем гистамин и ГДК в этих нейронах исчезают и они становятся чисто серотонинергическими. На 16–20-е сутки эмбриогенеза в заднем гипоталамусе формируется другая гистаминергическая система, характерная для взрослых позвоночных [3, 34, 41].

Гистамин играет важную роль в развитии мозга, участвуя во многих физиологических и патологических процессах. Изучено участие центрального гистамина в патогенезе многих патологических состояний и заболеваний: мышечная гипотония, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, эпилепсия, морфиновая наркомания, алкоголизм, аутизм и др. [2]. Однако, в литературе мало данных о влиянии различных факторов на развитие самой гистаминергической системы. Цель обзора – анализ литературы и обобщение результатов мировых исследований нарушений индивидуального развития гистаминергической системы мозга при различных экспериментальных воздействиях. В данном обзоре мы описываем нарушения онтогенеза гистаминергической системы при таких патологических состояниях, как сахарный и несахарный диабет, гипо- и гипертиреоз, расстройства аутистического спектра, изменения дофаминергической сигнализации и количества дофамина, тем самым показывая роль глюкозы, вазопрессина, тиреоидных гормонов, вальпроевой кислоты, дофамина и других факторов в развитии гистаминергической системы мозга.

Экспериментальный сахарный диабет

Солис и коллеги (Solis K.H. и др. 2017) исследовали изменения уровня гистамина и экспрессии H1 гистаминового рецептора в головном мозге у плодов крыс, страдающих сахарным диабетом на 12-е, 14-е, 16-е, 18-е и 20-е сутки внутриутробного развития. Диабет у беременных самок моделировали путем внутрибрюшинного введения стрептозотоцина на 5-й день беременности из расчета 50 мг/кг массы тела. Выявлено значительное увеличение (в 3,5 раза) концентрации гистамина в нейроэпителлии коры головного мозга эмбрионов на 14-й день пренатального развития у опытных животных. Исходя из предположения, что основным источником эмбрионального гистамина на 12-е и 14-е сутки эмбриогенеза являются переходные гистаминергические нейроны [41], измеряли уровень экспрессии мРНК ГДК, количество ГДК и активность данного фермента в вентральной области среднего мозга и первичного заднего мозга, месте локализации переходной гистаминергической системы. Результаты показали более низкие уровни содержания мРНК ГДК у плодов опытной группы на 12-е (в 3,8 раза) и 14-е (в 2,1 раза) сутки, что сопровождается уменьшением количества ее белка на 14-е сутки (в 1,8 раза) в сравнении с контрольными значениями.

Таким образом, повышенный уровень теленцефалического гистамина на 14-й день эмбриогенеза в диабетической группе не объясняется мРНК фетальной ГДК, уровнем или активностью данного фермента в головном мозге. При этом отмечено, что концентрация гистамина в материнской сыворотке из опытной группы ниже, по сравнению с контролем. Сравнение количества мРНК H1 рецепторов показало, что у эмбрионов, полученных от крыс с диабетом, происходит увеличение данного показателя на 12-е (в 2 раза) и 20-е (в 2,9 раза) сутки, а на 16-е и 18-е сутки отмечаются более низкие значения по сравнению с контрольной группой (в 5,5 раз и 1,3 раза соответственно). Однако в конечном мозге эмбрионов опытной группы уровни белка H1 рецепторов значительно увеличиваются на 12-е (в 1,6 раза) и 16-е (в 1,7 раза) сутки по сравнению с контрольной группой [36].

Недостаточность вазопрессина и несахарный диабет

Чтобы выяснить, влияет ли отсутствие вазопрессина на развитие гистаминергической системы в гипоталамусе, были проведены исследования по изучению изменения концентрации гистамина в головном мозге у страдающих несахарным диабетом крысят в возрасте 2–38 дней с момента рождения [40]. Для проведения эксперимента использовали гомозиготных крыс линии Brattleboro (далее обозначаемые DI – diabetes insipidus, несахарный диабет) – лабораторную линию рыжих крыс, не способную к образованию вазопрессина, то есть мутантную по гену антидиуретического гормона, что фенотипически проявляется в форме несахарного диабета (в частности, в 10 раз и более увеличивается водопотребление и выделение мочи); данная мутация относится к мутации типа «сдвига рамки» (frameshift mutation), при которой происходит делеция одного азотистого основания – гуанина. В дополнение к гомозиготным животным DI, исследовали головной мозг нормальных крыс линии LongEvans (LE), из которых возникла мутантная линия, и гетерозиготных животных Brattleboro (HZ – heterozygous animals), поскольку у них концентрация вазопрессина в плазме ниже, чем у контрольных крыс LE [40].

Установлено, что у животных всех трех генотипов концентрация гистамина в гипоталамусе в течение первых 6 послеродовых дней не различается. Однако у крыс HZ и LE концентрация гистамина быстро возрастает с 10-го по 22-й день. У крыс DI период наиболее быстрого увеличения уровня гистамина наблюдается значительно позже, между 14-м и 26-м днями [40].

При этом наблюдается 2,5-кратное увеличение концентрации гистамина в некоторых ядрах гипоталамуса 9-недельных крыс Brattleboro, особенно в супраоптическом, супрахиазматическом, паравентрикулярном ядрах и в ретрохиазматической области, которая входит в состав медиобазального гипоталамуса, регулирующего нейроэндокринные связи [13]. В остальной части мозга такой разницы не выявлено. Напротив, концентрация гистамина характеризуется относительно высокими значениями в течение первых 10 дней жизни, особенно, у крысят DI. После 14-го дня между контрольными и опытными животными существенных различий не обнаружено. Полагают, что при отсутствии способности синтезировать вазопрессин у крупноклеточных нейронов супраоптического и паравентрикулярного ядер нарушается их способность регулировать развитие гистаминсодержащих нервных окончаний, которой они предположительно обладают [40].

Тиреоидные гормоны, гипер- и гипотериоз

Показано, что тиреоидные гормоны влияют на скорость созревания головного мозга [4]. При этом они оказывают существенное воздействие на синтез гистамина. В свою очередь, дисбаланс в нейротрансмиттерной функции может играть важную роль в развитии психических расстройств, вызванных дисфункцией щитовидной железы в критические периоды постнатального развития [12]. Имеются данные о том, что тиреоидэктомия вызывает значительное увеличение активности ГДК (около 100%) в гипоталамусе кролика [9]. У новорожденных крысят концентрация гистамина в мозге при гипотериозе повышается, а при гипертиреозе снижается [9].

Прямое мечение H1 рецепторов позволило установить, что возрастное увеличение их содержания значительно ускоряется у крыс, рожденных с экспериментальным гипертиреозом, и снижается при гипотериозе. В то время как у гипертиреоидных животных плотность H1 гистаминовых рецепторов, характерная для нормальной взрослой крысы, достигается в возрасте 21 дня, у крыс с дефицитом гормонов щитовидной железы плотность и общее содержание H1 рецепторов остаются значительно пониженными даже к 30-му дню, по сравнению с контрольными животными, у которых к этому сроку данные показатели соответствуют взрослому организму. У половозрелого животного экспериментально индуцированный гипотериоз вызывает снижение как плотности, так и общего содержания H1 рецепторов.

В случае гипертиреоза увеличивается плотность расположения рецепторов, но их количество на единицу площади остается неизменным [12]. Снижение количества H1 рецепторов у гипотироидных крысят может быть связано с нарушением роста и арборизации нейронов, а также снижением синаптической плотности [12], поскольку подобные явления были отмечены ранее при исследовании влияния дефицита гормонов щитовидной железы на развитие головного мозга [7, 27]. Предполагают, что дефицит гормонов щитовидной железы непосредственно влияет на синтез рецепторного белка. С другой стороны, стимуляция синтеза нейронных белков, структурная и биохимическая дифференциация, индуцированная избытком гормона щитовидной железы, может объяснить ускоренное формирование рецепторов H1 у гипертиреоидных крысят [12]. Таким образом, результаты представленного исследования показывают, что тиреоидные гормоны регулируют плотность и общее содержание гистаминовых H1 рецепторов в головном мозге, вследствие чего дисфункция щитовидной железы в раннем и зрелом возрасте может вызывать нарушения гистаминергической системы.

Дофамин

Для изучения роли дофамина в развитии гистаминергических нейронов ингибировали трансляцию двух неаллельных форм фермента, участвующего в синтезе дофамина – тирозингидроксилазы (*th1* и *th2*), и использовали лиганды дофаминовых рецепторов для изменения дофаминергической сигнализации у личинок рыбок *Danio rerio* [11]. Показано, что в возрасте 5 дней с момента оплодотворения гистаминергические нейроны окружают *th2*-экспрессирующие нейроны в гипоталамусе. При этом нокдаун гена *th2* увеличивает количество нейронов, содержащих гистидиндекарбоксилазу, и уровни гистамина, тогда как повышенная дофаминергическая сигнализация с использованием предшественника дофамина L-ДОФА (L-3,4-дигидроксифенилаланин) или агонистов дофаминовых рецепторов уменьшает количество гистаминергических нейронов. В то же время, возрастание числа последних сопровождается сопоставимым увеличением числа нейронов, экспрессирующих орексин / гипокретин, подтверждая наблюдения, что гистамин стимулирует развитие орексинергических нейронов [39]. Обнаружено, что сигнальный путь Wnt и нейротрофический фактор MANF (mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor), которые регулируют формирование дофаминергической системы [10, 11, 25, 37], влияют и на развитие гистаминергических нейронов мозга [11]. Однако стоит отметить, что потенциальную регуляторную роль дофамина в развитии гистаминергических нейронов трудно изучать у млекопитающих, поскольку мыши, лишённые тирозингидроксилазы, не выживают [11, 23, 44]. Предполагается, что дофамин во время эмбрионального нейрогенеза паракринно регулирует терминальную дифференцировку гистаминпродуцирующих нейронов [11].

Вальпроат

В последнее время все больше внимания уделяется вальпроевой кислоте (ВПК, вальпроат), которая представляет собой простую жирную кислоту с разветвленной цепью, широко используемую для лечения эпилепсии и биполярного расстройства. Она исследуется в качестве средства для лечения ВИЧ-инфекции и различных видов рака, поскольку в качестве ингибитора гистондеацетилазы индуцирует ацетилирование гистоновых и негистоновых белков, связанных с ремоделированием нуклеосом и транскрипцией генов [31]. Однако при приеме во время беременности вальпроат повышает риск возникновения у потомства расстройства аутистического спектра, которое характеризуется стойким дефицитом способности начинать и поддерживать социальное взаимодействие и общественные связи, а также ограниченными интересами и часто повторяющимися поведенческими действиями [18].

Следует отметить, в образцах головного мозга (дорсолатеральной префронтальной коре) людей с таким нейропсихиатрическим расстройством наблюдается измененная экспрессия гистаминовых рецепторов [43]. Эксперименты на животных, в которых ВПК была использована для повторения основных симптомов данного расстройства, продемонстрировали, что ципроксифан, обратный агонист гистаминового H3 рецептора, способен частично восстанавливать нарушенную коммуникабельность, проявляющуюся у мышей, предварительно подвергнутых действию вальпроата [5].

Проведено исследование по изучению эмбрионального влияния вальпроевой кислоты на гистаминергическую систему и социальное поведение рыбок *Danio rerio* [6]. Основная цель исследования заключалась в том, чтобы оценить состояние гистаминергической системы личинок и взрослых рыбок данио, подвергшихся воздействию ВПК с конца гастрюляции до образования нервной трубки. Также изучались коммуникабельность, реакция на чередование периодов «свет – темнота» и двигательная активность животных. Эмбрионы, обработанные 25 мкмоль/л вальпроата, наблюдались на предмет наличия морфологических аномалий каждый день вплоть до 5-х суток развития. В ходе проведения эксперимента обнаружено, что около 27% эмбрионов опытной группы умирают или приобретают явные пороки развития. У остальных личинок отмечается значительное уменьшение числа гистаминиммунореактивных нейронов по сравнению с контролем [6]. У рыбок *Danio* вальпроевая кислота приводит к снижению пролиферации клеток конечного мозга, не вызывая их апоптоза [24], однако в представленном исследовании отличий в уровне экспрессии мРНК pсna (proliferating cell nuclear antigen – ядерный антиген клеточной пролиферации) в области заднего отдела гипоталамуса между сравниваемыми группами животных не выявлено [6].

На 5-е сутки развития у личинок рыбок данио, обработанных ВПК, обнаружено снижение концентрации гистамина, а также уровней экспрессии ГДК и транскриптов гистаминовых H1, H2, H3 рецепторов по сравнению с контрольной группой. Уменьшения, наблюдаемые в экспрессии мРНК ГДК и H3 рецептора, также отмечены в зрелом возрасте, хотя уровень гистамина у опытных животных к этому времени уже нормализуется. Подвергнутые воздействию ВПК личинки рыбок данио при нормальных условиях освещения проявляют снижение локомоторной активности (примерно на 75%), а также демонстрируют ослабленную реакцию на чередование периодов «свет-темнота» [6]. Это может быть связано со значительным уменьшением содержания

гистамина, поскольку данные нарушения характерны для личинок *Danio rerio*, лишенных способности синтезировать гистамин вследствие ингибирования трансляции *hdc* (*hdc* – ген, кодирующий ГДК) [38]. У взрослых животных, подвергшихся воздействию ВПК, наблюдается также нарушенное социальное поведение [6].

Таким образом, в гистаминергической системе рыбок данио, подвергшихся воздействию вальпроата в течение короткого периода в раннем развитии происходят значительные молекулярные и нейрохимические изменения. Важно отметить, что некоторые из этих изменений сохраняются в зрелом возрасте, несмотря на хорошую регенеративную способность рыбок данио [14].

Пресенилин 1 и γ -секретаза

Изучалась роль пресенилина 1 в развитии гистаминергической системы головного мозга с использованием *psen1* мутантных рыбок данио-рерио [37]. Пресенилины – семейство трансмембранных белков, составляющих часть протеазного комплекса γ -секретазы [20]. Мутации в генах, несущих информацию о пресенилинах, приводят к раннему началу болезни Альцгеймера [39]. В отличие от мышей с нокаутом гена *psen1*, которые погибают при рождении [35], *psen1* -/- мутантные *Danio rerio* являются вполне жизнеспособными [37], несмотря на то, что ингибирование функции пресенилина 1 индуцирует у них дефектное развитие головного мозга [29]. У рыбок *Danio*, не имеющих *psen1*, гистаминергическая система изменяется на протяжении всей жизни [37]. Так, у *psen1* -/- *Danio rerio* в возрасте семи дней с момента оплодотворения количество нейронов, продуцирующих гистамин, уменьшено по сравнению с диким типом, при этом, повышенной активации каспазы-3, обычно наблюдаемой при наличии апоптоза, не отмечено. В возрасте 2 месяцев число гистаминергических нейронов находится на том же уровне, что и у обычных рыбок. У однолетних рыбок *psen1* -/- рыбок *Danio* количество гистаминовых нейронов увеличено по сравнению с рыбками исходного типа, а к полутора годам превышает показатели нормы в среднем на 50%. Наблюдаемый эффект специфичен для гистаминергической нейротрансмиттерной системы и не затрагивает другие нейромедиаторные системы.

Такие изменения в числе гистаминергических нейронов сопровождаются изменениями поведения, обусловленными гистамином, как у личинок, так и у взрослых *Danio rerio* [30]. Опосредованность гистамином выявленных изменений в поведенческих реакциях рыбок опытной группы подтверждается ранее проведенными исследованиями, которые показывают, что гистамин является фактором, стимулирующим состояние бодрствования, медиатором бдительности и познавательной способности [16, 17, 38].

Комплекс γ -секретазы регулирует развитие гистаминергических нейронов посредством передачи сигналов Notch1a [37]. Внутриклеточный домен Notch функционирует как фактор транскрипции и имеет большое значение на ранних этапах эмбриогенеза, поскольку контролирует пролиферацию и выбор путей дифференцировки стволовых клеток [2]. Кроме того, он выступает наиболее известным субстратом пресенилинов [37]. Обнаружена мРНК Notch1a вдоль средней линии rostrocaudальной оси в области гипоталамуса, мозжечка и вентрикулярной зоны конечного мозга рыбок *Danio rerio* в возрасте 7, 14 и 28 дней после оплодотворения. Перечисленные участки являются нейрогенными и пролиферативными в головном мозге рыбок *Danio* [19, 22]. У *psen1* -/- рыбок *Danio* экспрессия мРНК Notch1a в таких зонах значительно снижена к 7-му дню с момента оплодотворения. Это указывает на изменение процессов нейрогенеза и пролиферации, что, в свою очередь, может затрагивать и гистаминергические нейроны.

Следует отметить, что увеличение количества гистаминергических нейронов у взрослых рыбок *Danio*, не имеющих *psen1*, свидетельствует о долговременной пластичности гистаминергической системы. Предполагается, что новые гистаминергические нейроны могут возникнуть в случае, если локальные стволовые клетки индуцируются для дифференциации, либо данное явление может быть связано с фенотипической пластичностью, то есть изменением нейрохимического фенотипа нейронов, соседствующих с гистаминергическими нейронами [37]. Такое фенотипическое переключение происходит в переходной гистаминергической системе во время развития грызунов [21] и может наблюдаться даже у взрослых животных, обеспечивая гомеостатическую пластичность [15].

Алкоголь

В ходе эксперимента самки на протяжении всего срока беременности потребляли сбалансированную жидкую диету Sustacal, содержащую либо сахарозу (контрольная группа), либо этанол (опытная группа) в объемном отношении, равном 6%. Новорожденные вскармливались матерями, которые питались аналогичным образом. Исследование показало, что потребление этанола самками во время беременности приводит к значительному увеличению уровня мозгового

гистамина у их плодов. Возрастание концентрации гистамина наблюдается также у новорожденных крысят, матери которых в период лактации получают этанол, по сравнению с соответствующими контрольными группами. Следует отметить, при замене этанола сахарозой в рационе кормящих крыс уровни гистамина в мозговых структурах новорожденных восстанавливаются до контрольных значений в течение одной недели [33].

Однако воздействие алкоголя во время беременности и лактации существенно не влияет на активность гистидиндекарбоксилазы (ГДК) в мозговых структурах плода и новорожденного. Эти данные показывают, что увеличение уровней гистамина при пролонгированном потреблении этанола не опосредовано изменениями активности ГДК и может быть либо прямым воздействием этанола в результате его метаболизма, приводящим к высвобождению гистамина, либо отражает периферические изменения содержания гистамина в организме матери [33]. Гематоэнцефалический барьер у плода пока не функционирует должным образом [28], что позволяет периферическому гистамину проникать в головной мозг [26]. Вполне вероятно, повышение уровня гистамина в крови матери, может отразиться на мозге плода. Возрастание уровня мозгового гистамина у крысят, матери которых потребляют этанол в период лактации, предполагает, что этанол, поступающий через молоко к новорожденным, способен индуцировать у них эти изменения [33], поскольку ранее сообщалось, что, хотя уровень этанола в крови матери не совсем такой же, как уровень алкоголя, появляющегося в молоке, существует прямая корреляция между ними [42].

Заключение

Гистаминергические нейроны, гистамин и рецепторы к нему появляются в мозге животных и человека еще на ранних стадиях эмбриогенеза. В процессе своего развития гистаминергическая система находится под строгим контролем других аминергических систем, таких как дофаминергическая и орексинергическая системы. Так, уменьшение содержания дофамина и орексина приводит к увеличению числа гистаминергических нейронов. При этом, по мнению ряда ученых, дофамин во время эмбрионального нейрогенеза может паракринно регулировать терминальную дифференцировку гистаминпродуцирующих нейронов.

Кроме того, многие экспериментальные воздействия (введение вальпроевой кислоты, алкогольная интоксикация и др.) и некоторые патологические состояния (сахарный и несхарный диабет, гипо- и гипертиреоз) оказывают влияние на развитие гистаминергической системы мозга.

Литература (references)

1. Зиматкин С.М. Гистаминергические нейроны мозга. – Минск: Новое знание, 2015. – 319 с. [Zimatkin S.M. *Gistaminergicheskie nejrony mozga*. Histaminergic neurons of the brain. – Minsk: New knowledge, 2015. – 319 p. (in Russian)]
2. Artavanis-Tsakonas S., Rand M.D., Lake R.J. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development // *Science*. – 1999. – V.284, N5415. – P. 770-776.
3. Auvinen S., Panula P. Development of histamine-immunoreactive neurons in the rat brain // *Journal of Comparative Neurology*. – 1988. – V.276, N2. – P. 289-303.
4. Balazs R., Patel A.J., Hajos F. Factors affecting the biochemical maturation of the brain: effects of hormones during early life // *Psychoneuroendocrinology*. – 1975. – V.1, N1. – P. 25-36.
5. Baronio D., Castro K., Gonchoroski T. et al. Effects of an H3R antagonist on the animal model of autism induced by prenatal exposure to valproic acid // *PLoS One*. – 2015. – V.10. Suppl.1. – P. e0116363.
6. Baronio D., Puttonen H.A.J., Sundvik M. et al. Embryonic exposure to valproic acid affects the histaminergic system and the social behavior of adult zebrafish (*Danio rerio*) // *British Journal of Pharmacology*. – 2018. – V.175, N5. – P. 797-809.
7. Battie C.A., Verity M.A. Morphology of developing cerebral cortical synaptosomal fractions isolated from eu- and hypothyroid rats // *Brain Research*. – 1982. – V.255, N2. – P. 219-227.
8. Bjorklund A., Hakanson R., Nobin A. et al. Increase in rabbit hypothalamic histidine decarboxylase activity after oophorectomy and thyroidectomy // *Experientia*. – 1982. – V.28, N10. – P. 1232-1233.
9. Blanco I., Rodergas E., Picatoste F. et al. Effect of experimental hyper- and hypothyroidism on neonatal rat brain histamine levels // *Agents and Actions*. – 1978. – V.8, N4. – P.384.
10. Chen Y. C., Sundvik M., Rozov S. et al. MANF regulates dopaminergic neuron development in larval zebrafish // *Developmental biology*. – 2012. – V.370, N 2. – P. 237-49.
11. Chen Y.C., Semenova S., Rozovet S. et al. A novel developmental role for dopaminergic signaling to specify hypothalamic neurotransmitter identity // *Journal of Biological Chemistry*. – 2016. – V. 291. N 42. P. 10-15.

12. Codola R., Garcia A. Effect of thyroid state on histamine h_1 receptors in adult and developing rat brain // *Biochemical Pharmacology*. – 1985. – V.34, N 23. – P. 4131-4136.
13. Correa F.M.A., Saavedra J.M., High histamine levels in specific hypothalamic nuclei of Brattleboro rats lacking vasopressin // *Brain Research*. – 1983. – V.276, P. – 247-252.
14. Cosacak M.I., Papadimitriou C., Kizil C. Regeneration, plasticity, and induced molecular programs in adult Zebrafish brain // *BioMed Research International*. – 2015. – P. 1-10.
15. Dulcis D., Jamshidi P., Leutgeb S. et al. Neurotransmitter switching in the adult brain regulates behavior // *Science*. – 2013. – V.340, N6131. – P. 449-453.
16. Haas H., Panula P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2003. – V.4, N2. – P. 121-130.
17. Haas H.L., Sergeeva O. A., Selbach O. Histamine in the nervous system // *Physiological Reviews*. – 2008. – V.88, N3. – P. 1183-1241.
18. Happé F., Ronald A. The ‘fractionable autism triad’: a review of evidence from behavioural, genetic, cognitive and neural research // *Neuropsychology Review*. – 2008. – V.18, N4. – P. 287-304.
19. Kaslin J., Ganz J., Brand M. Proliferation, neurogenesis and regeneration in the non-mammalian vertebrate brain // *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. – 2008. – V.363, N1489. – P. 101-122.
20. Kimberly W.T., LaVoie M.J., Ostaszewski B.L. et al. Gamma-secretase is a membrane protein complex comprised of presenilin, nicastrin, Aph-1, and Pen-2 // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. – 2003. – V.100, N11. – P. 6382-6387.
21. Kinnunen A., Lintunen M., Karlstedt K. et al. In situ detection of H1-receptor mRNA and absence of apoptosis in the transient histamine system of the embryonic rat brain // *The Journal of Comparative Neurology*. – 1998. – V.394, N1. – P. 127-137.
22. Kizil C., Kaslin J., Kroehne V. et al. Adult neurogenesis and brain regeneration in zebrafish // *Developmental Neurobiology*. – 2011. – V.72, N3. – P. 429-461.
23. Kobayashi K., Morita S., Sawada H. et al. Targeted disruption of the tyrosine hydroxylase locus results in severe catecholamine depletion and perinatal lethality in mice // *Journal of Biological Chemistry*. – 1995. – V.270, N45. – P. 27235-27243.
24. Lee Y., Kim Y.-H., Yun J.-S. et al. Valproic acid decreases the proliferation of telencephalic cells in zebrafish larvae // *Neurotoxicology and Teratology*. – 2013. – V.39, P. 91-99.
25. Lindholm P., Saarma M. Novel CDNF/MANF family of neurotrophic factors // *Developmental Neurobiology*. – 2010. – V.70, N5. – P. 360-371.
26. Molina-Hernandez A., Díaz N.F., Arias-Montañó J.A. Histamine in brain development // *Journal of Neurochemistry*. – 2012. – V.122, N5. – P. 872-882.
27. Nicholson J.L., Altman J. The effects of early hypo- and hyperthyroidism on the development of the rat cerebellar cortex. II. Synaptogenesis in the molecular layer // *Brain Research*. – 1972. – V.44, N1. – P. 25-36.
28. Nissinen M.J., Karlstedt K., Castrén E. et al. Expression of histidine decarboxylase and cellular histamine-like immunoreactivity in rat embryogenesis // *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. – 1995. – V.43, N12. – P. 1241-1252.
29. Nornes S., Groth C., Camp E. et al. Developmental control of Presenilin1 expression, endoproteolysis, and interaction in zebrafish embryos // *Experimental Cell Research*. – 2003. – V.289, N1. – P. 124-132.
30. Peitsaro N., Kaslin J., Anichtchik O.V. et al. Modulation of the histaminergic system and behaviour by alpha-fluoromethylhistidine in zebrafish // *Journal of Neurochemistry*. – 2003. – V.86, – P. 432-441.
31. Phiel C.J., Zhang F., Huang E.Y. et al. Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen // *Journal of Biological Chemistry*. – 2001. – V.276, N39. – P. 36734-36741.
32. Raber J. Histamine receptor-mediated signaling during development and brain function in adulthood // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2007. – V.64. – P. 735-741.
33. Rawat A.K. Development of histaminergic pathways in brain as influenced by maternal alcoholism // *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*. – 1980. – V.27, N1. – P. 91-103.
34. Reiner P.B. Ontogeny of histidine decarboxylase immunoreactive neurons in the tuberomammillary nucleus of the rat hypothalamus: time of origin and development of transmitter phenotype // *The Journal of Comparative Neurology*. – 1988. – V.276. – P. 304-311.
35. Shen J., Bronson R.T., Chen D.F. et al. Skeletal and CNS defects in presenilin-1-deficient mice // *Cellular*. – 1997. – V.89, N4. – P. 629-639.
36. Solis K.H., Méndez L.I., García-López G. et al. The histamine H1 receptor participates in the increased dorsal telencephalic neurogenesis in embryos from diabetic rats // *Frontiers in Neuroscience*. – 2017. – V.11. – P. 1-11.
37. Sundvik M., Chen Y. C., Panula P. Presenilin1 regulates histamine neuron development and behavior in zebrafish, *Danio rerio* // *Journal of Neuroscience*. – 2013. – V.33, N4. – P. 1589-1597.
38. Sundvik M., Kudo H., Toivonen P. et al. The histaminergic system regulates wakefulness and orexin/hypocretin neuron development via histamine receptor H1 in zebrafish // *FASEB Journal*. – 2011. – V.25. – P. 4338-4347.

39. Tanzi R.E., Bertram L. Twenty years of the alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective // Cellular. – 2005. – V.120, N4. – P. 545-555.
40. Tuomisto L. Delayed ontogenesis of histamine in the hypothalamus of the homozygous Brattleboro rat // Agents and Actions. – 1986. – V.18, N1/2. – P. 219-221.
41. Vanhala A., Panula P., Yamatodani A. Distribution of histamine-, 5 hydroxytryptamine, and tyrosine hydroxylase-immunoreactive neurons and nerve fibers in developing rat brain // The Journal of Comparative Neurology. – 1994. – V.347, N1. – P. 101-114.
42. Vorherr H. Drug excretion in breast milk // Postgraduate Medical Journal. – 1974. – V.56, N4. P. 97-104.
43. Wright C., Shin J.H., Rajpurohit A. et al. Altered expression of histamine signaling genes in autism spectrum disorder // Translational Psychiatry. – 2017. – V.7, N5. – P. 1126.
44. Zhou Q.Y., Palmiter R.D. Dopamine-deficient mice are severely hypoactive, adipsic, and aphagic // Cellular. – 1995. – V.83, N7. – P. 1197-1209.

Информация об авторах

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

Заерко Анастасия Викторовна – аспирант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь. E-mail: wersall_91@mail.ru

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

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ***УДК 616.24+613.81***НИКОТИНОВАЯ ЗАВИСИМОСТЬ У КУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ АЛКОГОЛИЗМА**© **Иванова М.А.², Пунин А.А.¹, Ваулин С.В.¹**¹*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*²*ОГБУЗ «Клиническая больница №1», Россия, 214006, Смоленск, ул. Фрунзе, 40**Резюме*

Цель. Целью исследования явилось изучение особенностей никотиновой зависимости у курящих пациентов с ХОБЛ на разных этапах алкогольной зависимости.

Методика. Обследовано 128 мужчин с диагнозом хроническая обструктивная болезнь легких в возрасте от 40 до 88 лет. Согласно имеющимся рекомендациям выполнены: спирометрия с оценкой стандартных показателей и тестом на обратимость обструкции с применением 400 мкг салбутамола; оценка никотиновой зависимости (тест Фагерстрема), объема табачной нагрузки – расчет индекса курящего человека (ИКЧ), количества пачко-лет (ПЛ). Распределение пациентов по стадиям САЗ проведено на основании критериев, изложенных в Национальных рекомендациях по наркологии (2008). Статистическая обработка произведена с помощью лицензионной программы SPSS 17.

Результаты. В группе зависимых от алкоголя прослеживалось нарастание никотиновой зависимости и уровня актуальной табачной нагрузки с прогрессом алкоголизации. Это свидетельствовало в пользу отсутствия попыток отказа от курения в этой группе пациентов. Факт взаимосвязи алкогольной и никотиновой зависимости имеет как структурно-морфологические, так и психопатологические основания. Среди пациентов старшей возрастной группы отсутствовали лица с терминальной формой алкогольной болезни, что свидетельствовало в пользу снижения продолжительности жизни у интенсивно курящих и злоупотребляющих спиртным больных.

Заключение. Сделаны выводы о повышении уровня никотиновой зависимости и актуальной табачной нагрузки у пациентов, подверженных алкоголизму. Тест Фагерстрема позволил объективизировать тяжесть состояния пациента для определения дальнейшего плана терапии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, синдром алкогольной зависимости, никотиновая зависимость

NICOTINE ADDICTION IN SMOKING PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ALCOHOL DEPENDENCE SYNDROMEIvanova M.A.², Punin A.A.¹, Vaulin S.V.¹¹*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*²*Clinical Hospital N1, 40, Frunze St., 214006, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. The purpose of the investigation was to clear up the aspects of nicotine addiction in smoking patients with chronic obstructive pulmonary disease at different stages of alcohol dependence syndrome.

Methods. 128 men with the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease at the age from 40 to 88 years were examined. According to the available guidelines, spirometry with the assessment of standard data and the test for the reversibility of obstruction with the use of 400 mg of salbutamol; assessment of nicotine addiction (Fagerstroem-test), the volume of nicotine abuse – amount of smoking index and pack/years were performed. The distribution of patients by stages of alcohol dependence syndrome was carried out on the basis of the criteria set out in the National recommendations in narcology (2008). Statistical processing was performed using the licensed program SPSS 17.

Results. There was an increase in nicotine dependence and the level of actual tobacco load with the progress of alcohol disease revealed. This indicated absence of attempts to stop smoking in this group of

patients. The interrelation between alcohol and nicotine dependence is based on both morphological and psychopathological grounds. Among older patients there were no persons with terminal form of alcohol disease. This indicated a reduction of life expectancy in intensely smoking and alcohol abusing patients.

Conclusions. Therefore, an increase in the level of actual tobacco load and nicotine addiction in patients exposed to alcoholism was revealed. The Faferstroem-test made it possible to objectify the severity of the patient's condition to determine further treatment plan.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, alcohol dependence syndrome, nicotine addiction

Введение

Злоупотребление табаком и алкоголем является одной из самых актуальных медико-социальных проблем современного общества, ассоциируется с серьезным социальным и экономическим бременем. На сегодняшний день получены обширные знания о формировании различных видов зависимостей. Известно, что этот механизм носит универсальный характер в отношении различных психоактивных веществ (ПАВ), в том числе – табака и этанола [3]. Таким образом, врач психиатр-нарколог зачастую сталкивается с сочетанием различных видов аддикций, что приводит к их тяжелому клиническому течению, трудностям диагностики и курации.

Следует отметить, что употребление ПАВ также приводит к развитию соматических заболеваний. Спектр патологий, возникающих в ответ на табачную зависимость, крайне широк [1]. Никотин чаще всего становится в один ряд с множеством сопутствующих факторов патогенеза сердечно-сосудистых, онкологических, гастроэнтерологических заболеваний. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), в свою очередь, напрямую связана с воздействием аэрополлютантов. Наличие профессиональных или генетических факторов выявляется на первичных этапах исследования и формирует соответствующий план курации, в большинстве же случаев ХОБЛ представляет собой непосредственную реализацию никотиновой зависимости (НЗ) в соматическую патологию, имеющую ряд установленных диагностических критериев, что облегчает объективизацию аспектов курения [2].

Алкоголизация – один из часто встречающихся аспектов анамнеза пациента с ХОБЛ, в сочетании с никотиновой зависимостью способна формировать клиническое течение соматической нозологии - ХОБЛ. Наличие у пациента синдрома алкогольной зависимости (САЗ) делает его более уязвимым к агрессивным воздействиям внешней среды, прежде всего в связи со снижением критического отношения к факторам агрессии, в том числе – табачному дыму [2]. Но в какой степени эти факторы отягощают друг друга, до настоящего времени является вопросом открытым.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей никотиновой зависимости у курящих пациентов с ХОБЛ на разных этапах алкогольной зависимости.

Методика

В ходе выполнения работы было обследовано 128 мужчин с диагнозом ХОБЛ в возрасте от 40 до 88 лет, обратившихся за медицинской помощью в Смоленскую центральную районную больницу. Пациенты предъявляли классические жалобы на кашель, одышку и отделение мокроты. Диагностический поиск проведен согласно существующим стандартам оказания медицинской помощи больным ХОБЛ [2], что позволило исключить другие бронхо-легочные заболевания со схожей клинической симптоматикой. Из исследования исключались лица с декомпенсацией соматической патологии, в том числе связанной с наличием синдрома алкогольной зависимости (САЗ).

Спирометрия выполнена на спирографе MicroSpiro I с оценкой стандартных показателей функции внешнего дыхания. Обратимость бронхиальной обструкции оценивалась по динамике объема форсированного выдоха за первую секунду (FEV₁,%) в ответ на 400мгк сальбутамола [2].

Распределение пациентов по стадиям САЗ проведено на основании критериев, изложенных в Национальных рекомендациях по наркологии (2008) [3]. О признаках САЗ свидетельствовало наличие как минимум трех из ниже перечисленных критериев за определенное время в прошедшем году: сильная потребность или необходимость принимать алкоголь; нарушение способности контролировать прием спиртного – начало употребления, окончание, дозировку; синдром отмены алкоголя, при котором прием психически активного вещества прекращается или уменьшается; признаки изменения толерантности – увеличение дозы вещества, необходимой для достижения эффекта, ранее производимого более низкими дозами, либо ее снижение;

прогрессирующий отказ от альтернативных интересов в пользу употребления алкоголя; увеличение времени, необходимого для приобретения и приема вещества или восстановления после его действия; продолжение употребления спиртного, несмотря на очевидные вредные последствия.

Стратификация по стадиям САЗ проведена с использованием международной классификации болезней 10-го пересмотра (рубрика F1), описывающей 3 стадии алкогольной зависимости: начальную (I), развернутую (II), терминальную (III) [3, 5]. В ходе клинического интервью с пациентом устанавливались признаки, соответствующие той или иной стадии САЗ. К I стадии САЗ относили пациентов со следующими особенностями анамнеза: частые, более 3 раз в неделю, злоупотребления алкоголем; первичное влечение к алкоголю; рост толерантности к алкоголю; снижение количественного контроля; эпизодические псевдозапой по 2-3 дня злоупотребления алкоголем без изменения аффекта с возможностями остановки под влиянием окружающей обстановки; начальные признаки формирования синдрома отмены с возможностью ситуационного контроля и изменения клиники простого алкогольного опьянения. При II стадии САЗ у пациентов выявлялись четко выраженные псевдозапой или постоянное злоупотребление; пик толерантности в виде употребления максимальных доз спиртного, необходимых для достижения состояния эйфории; атипичные варианты простого алкогольного опьянения (дисфорический, депрессивный, истерический, параноидный, эксплозивный, эпилептоидный, маниакальный и др.); выраженный синдром отмены алкоголя; формирование органического расстройства личности; социальные и соматические последствия зависимости. Терминальная стадия САЗ предполагала выявление следующих основополагающих симптомов: перемежающаяся форма злоупотребления алкоголем, в том числе суррогатов, алкоголизация преимущественно в одиночку; утяжеление синдрома отмены до крайне выраженного характера; нарушения сна; снижение толерантности к алкоголю; истинные запои (тяжелые органические депрессивные состояния); выраженные и стойкие изменения личности с формированием деменции.

Объективизация степени никотиновой зависимости проведена с применением шкалы Фагерстрема (ТФ), предполагающей балльную оценку от 0 до 10 (0-2 – очень слабая зависимость, 3-4 слабая зависимость, 5 – средняя зависимость, 6-7 – высокая зависимость, 8-10 – очень высокая зависимость) с учетом количества выкуренного табака, суточного ритма и субъективного отношения к курению [2, 4]. Объем табачной нагрузки оценен с помощью расчета индекса курящего человека (ИКЧ), учитывающего количество выкуриваемых сигарет в день и количество месяцев в текущем году, когда пациент курил и подсчетом количества пачка-лет (ПЛ), отражающего количество выкуриваемых сигарет в день и стаж курения [2].

Статистическая обработка произведена с помощью лицензионной программы SPSS 17. Для оценки усредненных значений рассмотрены медианы со значением квартилей 25%, 75% в связи с отсутствием нормального распределения. При сравнении долей признака (Д) в совокупности применен непараметрический бинаминальный критерий. В подгруппах, в составе которых оказалось до 60 человек, применен критерий U Манна-Уитни, для оценки корреляционных взаимосвязей – критерий ро Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

Обследовано 128 пациентов с ХОБЛ, среди которых 77 (60,2%) страдали САЗ, 51 (39,8%) – не имели алкогольной зависимости и вошли в контрольную группу. Проведена оценка параметров табакокурения (ИКЧ, ПЛ), степени выраженности никотиновой зависимости по тесту Фагерстрема (ТФ), ограничения бронхиальной проходимости (FEV1,%) в зависимости от возраста и прогресса алкоголизации (представлено в табл. 1).

Таблица 1. Параметры табакокурения и ограничение воздушного потока у лиц с синдромом алкогольной зависимости (САЗ) общей возрастной группы

Параметры САЗ	Возраст, лет	ИКЧ	ПЛ	ТФ, баллы	FEV1, %
САЗ-0, n=51	65,00 [58,00;72,00]*	140,00 [0,00;240,00]**	46,00 [34,00;67,50]	6,00 [0,00;8,00]	56,00 [45,00;71,00]***
САЗ+, n=77	60,00[53,00;64,50]*	240,00 [93,00;240,00]**	45,00 [31,50;60,00]	7,00 [4,00;8,00]	69,00 [55,00;82,00]***

Примечание: САЗ+ – группа лиц с наличием САЗ, САЗ- – группа лиц без САЗ; *U=1352,5; p=0,003; **U=1475,0; p=0,015; ***U=1305,0; p=0,001. ИКЧ – индекс курящего человека, ПЛ – количество пачко-лет, FEV1,% – объем форсированного выдоха за первую секунду, ТФ – тест Фагерстрема, баллы

Пациенты с ХОБЛ, подверженные САЗ, продемонстрировали высокий объем актуальной табачной нагрузки и более тяжелую степень никотиновой зависимости, хотя были моложе больных контрольной группы. При этом среди лиц с САЗ отмечены более высокие показатели спирометрии, потребовавшие изучения данного параметра в сопоставимых по возрасту группах. С учетом возраста как фактора, влияющего на стаж курения и индекс ПЛ соответственно ($p=0,205$; $p=0,021$), а так же уровень ограничения вентиляции ($p=0,210$; $p=0,017$), выделены группы пациентов сопоставимой возрастной категории для оценки динамики параметров табакокурения на фоне САЗ. Анализ параметров табакокурения (ПЛ, ИКЧ), никотиновой зависимости и степени бронхообструкции (FEV1,%) проведен среди 56 пациентов сопоставимой возрастной группы и представлен в табл. 2.

Таблица 2. Параметры табакокурения и ограничение воздушного потока у лиц с синдромом алкогольной зависимости (САЗ) одной возрастной группы

Параметры	Возраст, лет	ИКЧ	ПЛ	ТФ, баллы	FEV1, %
САЗ-, n=22	58,00 [57,00; 62,00]	180,00 [0,00; 240,00]	41,60 [34,75; 58,50]	6,00 [0,00; 8,25]	55,50 [44,28; 71,75]*
САЗ+, n=34	59,00 [57,00; 60,00]	240,00 [120,00; 240,00]	43,50 [34,00; 54,00]	7,00 [4,75; 8,00]	70,50 [53,75; 80,25]*

Примечание: САЗ+ – группа лиц с наличием САЗ, САЗ- – группа лиц без САЗ; *U=246,00; $p=0,032$. ИКЧ – индекс курящего человека, ПЛ – количество пачко-лет, FEV1, % – объем форсированного выдоха за первую секунду, ТФ – тест Фагерстрема, баллы

В сопоставимых возрастных группа сохраняется тенденция к повышению актуальной табачной нагрузки и уровня никотиновой зависимости среди лиц, подверженных алкоголизму при более высоких значениях объема форсированного выдоха за первую секунду. При распределении больных ХОБЛ на группы в зависимости от прогрессирования алкогольной зависимости (первая + вторая стадия САЗ и терминальная стадия САЗ) в сопоставимых возрастных группах получены данные, представленные в табл. 3.

Таблица 3. Параметры табакокурения и ограничение воздушного потока на фоне прогресса алкогольной зависимости

Параметры	Возраст, лет	ИКЧ	ПЛ	ТФ, баллы	FEV1, %
САЗ-, n=22	58,00 [57,00; 62,00]	180,00 [0,00; 240,00]	41,60 [34,75; 58,50]	6,00 [0,00; 8,25]	55,50 [44,28; 71,75]
САЗ-I-II, n=21	59,00 [58,00; 60,50]	240,00 [120,00; 240,00]	43,00 [35,50; 56,00]	7,00 [2,00; 8,00]	68,00 [57,00; 82,00]
САЗ-III, n=13	58,00 [55,50; 60,00]	240,00 [180,00; 270,00]	46,00 [33,50; 55,50]	8,00 [6,00; 8,00]	74,00 [43,50; 79,50]

Примечание: САЗ-I-II – группа лиц с наличием САЗ I и II стадии, САЗ-III – группа лиц с наличием САЗ III стадии, САЗ- – группа лиц без САЗ. ИКЧ – индекс курящего человека, ПЛ – количество пачко-лет, FEV1, % – объем форсированного выдоха за первую секунду, ТФ – тест Фагерстрема, баллы

По мере прогрессирования САЗ наблюдался рост никотиновой зависимости на фоне роста индекса курящего человека и числа пачка-лет. При этом при переходе в терминальную стадию САЗ отмечалось падение функциональных параметров спирометрии, относительно более ранних стадий алкоголизма. Таким образом, терминальная форма алкоголизма ассоциировалась с нарастанием актуальной табачной нагрузки, степени никотиновой зависимости и снижением объема форсированного выдоха за первую секунду.

Учитывая многофакторность изучаемых параметров, значительные различия в начале курения и употребления алкоголя, времени развития ХОБЛ и различную продолжительность жизни пациентов мы проанализировали параметры курения, степень никотиновой зависимости, уровень бронхиальной обструкции в зависимости от стадии САЗ в «крайних» возрастных группах – 40-55лет (группа №1) и 69-88лет (группа №2), выделив лиц, не подверженных алкоголизму и начальную стадию САЗ (САЗ-0,I) с относительно сохраненным контролем над поведенческими реакциями и поздние стадии САЗ (САЗ II-III), характеризующиеся снижением возможностей пациента в контроле за вредными привычками.

Таблица 4. Параметры табакокурения и ограничение воздушного потока у лиц крайних возрастных групп на фоне прогресса алкогольной зависимости

Параметр	ИКЧ		ПЛ		FEV1,%		ТФ, баллы	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
САЗ-0,I	132,00 [36,00; 240,00]	30,00 [0,00; 240,00]	34,00 [24,63; 60,00]	51,00 [24,00; 69,69]	57,00 [54,00; 75,00]	58,00 [45,25; 72,00]	6,00 [0,00; 7,50]	4,00 [0,00;7,00]
САЗ-II-III	300,00 [138,00; 420,00]	240,00 [120,00; 270,00]	40,00 [25,25; 63,00]	61,00 [52,50; 63,00]	81,00 [51,00; 90,50]	56,00 [47,50; 81,50]	7,00 [5,50; 8,00]	7,00 [3,00;7,50]

Примечание: САЗ-0,I – группа лиц без САЗ и с наличием САЗ I стадии, САЗ-II-III – группа лиц с наличием САЗ II и III стадии; группа №1 – 40-55лет, n=27; группа №2 – 69-88лет, n=33; ИКЧ – индекс курящего человека, ПЛ – количество пачко-лет, FEV1,% – объем форсированного выдоха за первую секунду, ТФ – тест Фагерстрема, баллы

В обеих стратах закономерно прослеживалось нарастание табачной нагрузки, степени никотиновой зависимости на фоне прогрессирования алкоголизма. Так как отсутствие или минимальная приверженность к алкоголю и умеренная табачная нагрузка с незначительно выраженной НЗ ассоциировались со старшей возрастной группой, это позволило предположить низкую выживаемость интенсивно курящих пациентов с тяжелыми формами САЗ.

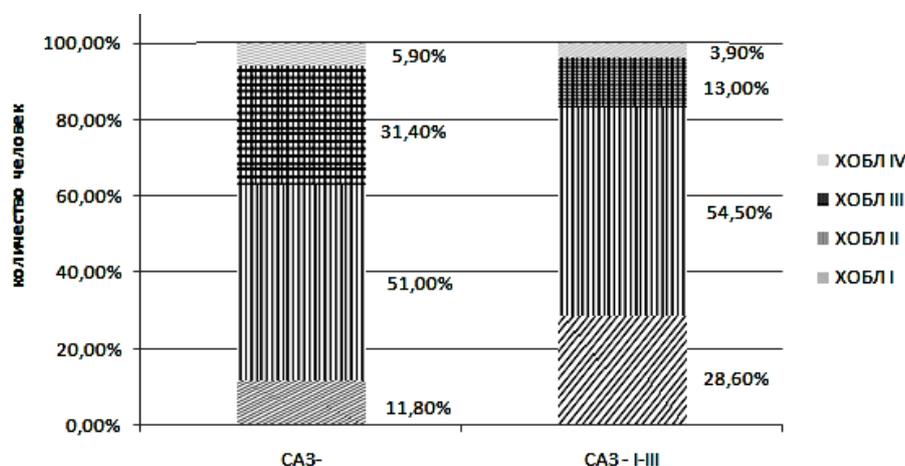


Рис. 1. Распределение пациентов по степеням тяжести ХОБЛ в группе с наличием (n=77) и отсутствием (n=51) синдрома алкогольной зависимости

Среди пациентов с ХОБЛ I степени доля лиц, подверженных алкоголизму, достоверно больше (Д САЗ=0,21; Д САЗ-I-III=0,79; p=0,004); для больных с ХОБЛ II степени выявлена тенденция к их распределению в группы с САЗ (Д САЗ=0,38; Д САЗ-I-III=0,62; p=0,068).

Среди пациентов с отсутствием САЗ доля лиц возрастной группы №1 достоверно меньше (Дгр№1=0,24; Д гр№2=0,76; p=0,015), среди больных с САЗ III стадии присутствовали только больные возрастной категории 40-55 лет.

Обращает на себя внимание отсутствие среди пациентов старшей возрастной группы 69-88лет лиц с сочетанием тяжелой степени бронхообструкции при ХОБЛ и терминальной стадией САЗ, что подтверждает низкую доживаемость лиц с данным сочетанием.

С учетом полученных результатов – тенденции распределения лиц с менее выраженной бронхиальной обструкцией в страты с САЗ, некоторое повышение FEV1,% среди подверженных алкоголизму – проведен анализ течения никотиновой зависимости на фоне САЗ в группах с сопоставимыми параметрами возраста и вентилиации.

Среди обследованных преобладали пациенты с умеренной бронхиальной обструкцией (ХОБЛ I степени – у 28 (28%), II степени – у 68 (53,1%), III степени – у 26 (20,3%), IV степени – у 6 (4,7%) пациентов). Выделены группы больных в возрасте 54-69 лет с FEV1>49,9% (группа №1 – лица с ХОБЛ I и II степени, n=59), и FEV1<50% (группа №2, лица с ХОБЛ III и IV степени, n=32). Предпринято рассмотрение основных параметров табакокурения – ИКЧ, ПЛ, степени никотиновой зависимости (представлено в табл. 5).

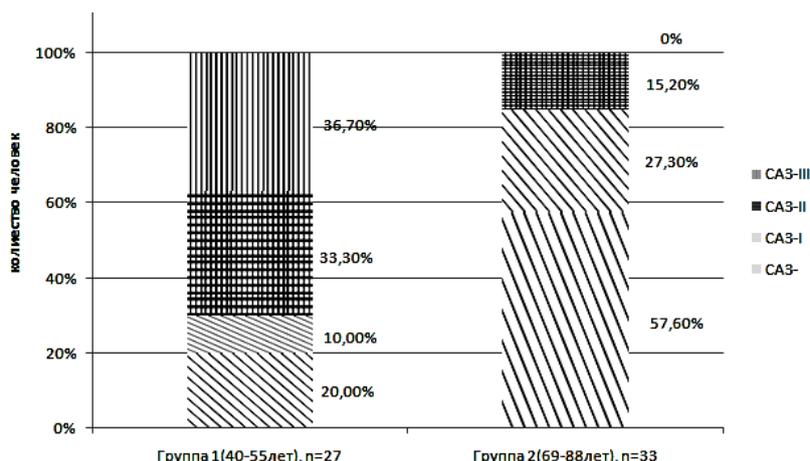


Рис. 2. Распределение стадий синдрома алкогольной зависимости в группах 1 и 2

Таблица 5. Параметры табакокурения (ПЛ, ИКЧ), степень никотиновой зависимости, возраст пациентов с ХОБЛ I-II степени на фоне синдрома алкогольной зависимости (CAZ)

Параметр	ИКЧ	ПЛ	Возраст, лет	ТФ, баллы	FEV1, %
CAZ-, n=20	130,00 [7,50; 240,00]*	41,60 [33,38; 66,75]	61,00 [58,00; 65,75]	5,00 [0,00; 7,75]	63,50 [56,25; 79,75]
CAZ-I-II, n=28	240,00 [88,50; 240,00]*	45,00 [37,25; 60,00]	60,50 [58,00; 64,00]	7,00 [0,00; 8,00]	68,00 [60,25; 82,75]
CAZ-III, n=11	240,00 [240,00; 240,00]*	42,00 [30,00; 50,00]	58,00 [56,00; 61,00]	7,00 [6,00; 8,00]	79,00 [72,00; 81,00]

Примечание: CAZ- – группа лиц без CAZ, CAZ-I-II – группа лиц с наличием CAZ I и II стадии; CAZ-III – группа лиц с CAZ III стадии; *U=60,00; p=0,040. ИКЧ – индекс курящего человека, ПЛ – количество пачко-лет, FEV1, % – объем форсированного выдоха за первую секунду, ТФ – тест Фагерстрема, баллы

В группе сохранялись общие тенденции – пациенты с CAZ, в особенности его терминальной стадии, отличались более интенсивным актуальным злоупотреблением табака и высоким уровнем НЗ.

Таблица 6. Параметры табакокурения (ПЛ, ИКЧ), степень никотиновой зависимости, возраст пациентов с ХОБЛ III-IV степени на фоне синдрома алкогольной зависимости (CAZ)

Параметр	ИКЧ	ПЛ	Возраст, лет	ТФ, баллы	FEV1, %
CAZ-, n=12	210,00 [18,00; 240,00]	51,25 [36,25; 104,00]	61,00 [58,00; 68,25]	6,50 [1,50; 8,00]	41,50 [33,75; 45,75]
CAZ-I-III, n=7	204,00 [120,00; 270,00]	54,00 [44,00; 69,00]	60,00 [60,00; 61,00]	8,00 [5,00; 8,00]	35,00 [21,00; 47,00]
CAZ-II-III, n=4	190,00 [89,00; 420,00]	57,00 [51,00; 66,75]	60,00 [55,50; 64,50]	8,00 [8,00; 8,75]	29,50 [19,50; 45,50]

Примечание: CAZ- – группа лиц без CAZ, CAZ-I-III – группа лиц с наличием CAZ I, II и III стадии; CAZ-II-III – группа лиц с CAZ II и III стадии. ИКЧ – индекс курящего человека, ПЛ – количество пачко-лет, FEV1, % – объем форсированного выдоха за первую секунду, ТФ – тест Фагерстрема, баллы

Аналогичная динамика присутствовала в страте с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (в возрасте 54-69 лет) – лица, подверженные алкоголизму, демонстрировали большую приверженность к табаку. CAZ, в особенности его II и III стадии, ассоциировался с интенсивным курением, отсутствием попыток сократить количество потребляемых сигарет, выраженной НЗ и некоторой тенденцией к падению FEV1, %.

Обсуждение результатов исследования

Среди обследованных пациентов с ХОБЛ, обратившихся за медицинской помощью, в 60,2% случаев выявлен в различной степени выраженности синдром алкогольной зависимости. Литературные данные на этот счет крайне противоречивы, и дают колебания по

распространенности алкоголизма среди больных ХОБЛ от 4,8 до 53% [5]. Полученные нами данные не являются результатом эпидемиологического исследования и характеризуют лишь долю лиц с САЗ среди обратившихся за медицинской помощью по поводу ХОБЛ на конкретной территории, а именно в конкретной сельской местности проживания, где выполнялось исследование. Однако полученные нами данные не являются единичными в своем роде, на высокую распространенность САЗ на селе указывают как результаты ранее опубликованных научных работ, так и данные государственной статистики по состоянию санитарно-эпидемиологического благополучия населения [6].

Обращает на себя внимание, что рост никотиновой и алкогольной зависимости идут параллельно друг другу. Вероятно, имея общие механизмы формирования зависимости, алкоголь и компоненты табачного дыма, выступают в синергизме, усугубляя тягу к существующим пристрастиям. Тенденция к параллельному усугублению течения алкогольной и никотиновой зависимости была характерна для всех возрастных групп. В литературе описан механизм становления синдрома зависимости от различных психологически активных веществ, в том числе – табака и алкоголя [3]. Структурную основу этого процесса составляют стволовые и мезолимбические структуры головного мозга – ретикулярная формация, при этом в большей степени затрагивается дофаминовое звено катехоламиновой нейромедиации. Дофамин, при сопутствующем дисбалансе содержания гамма-аминомасляной кислоты и серотонина, активизирует систему подкрепления через субъективно ощущаемые положительные эмоции, что, как следствие, приводит к становлению синдрома зависимости – и алкогольной, и никотиновой [3, 5].

Новые биомедицинские технологии дополнили взгляды ученых на глубину взаимосвязи приверженности этанолу и табаку. В частности, ведутся исследования по изучению роли холинергических структур базальных отделов переднего мозга как общего субстрата воздействия этанола и никотина. Основу рецепторного аппарата этой области составляют никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, особенно $\alpha 4\beta 2$ и $\alpha 7$ подтипы. Одобренный в США препарат варениклин, применяемый для облегчения отказа от курения, частичный агонист рецепторов $\alpha 4\beta 2$ – подтипа, снижает тягу к алкоголю у людей и грызунов [8]. Дополнительные инъекции никотина непосредственно в зону базальных отделов переднего мозга в исследованиях *in vivo* значительно повысили потребление этанола подопытными мышами. Изолированное изучение никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, содержащих $\alpha 6$ – субъединицу, преимущественно экспрессируемых дофаминергическими нейронами вентральной области покрышки, выявило взаимосвязь их высокой концентрации с повышенным потреблением алкоголя мышами [9]. Таким образом, к настоящему моменту имеется широкий спектр описанных структурно-функциональных особенностей, предполагающих усугубление течения никотиновой зависимости на фоне алкоголизма, что и получено в нашем исследовании. Соответственно, экстраполируя полученные данные на практическую медицинскую деятельность, можно предположить, что рекомендации о прекращении курения у больных с ХОБЛ при наличии САЗ не будут реализованы без участия врача психиатра-нарколога и решения вопроса по параллельному устранению алкогольной зависимости.

В нашем исследовании прослеживалось увеличение уровня актуальной табачной нагрузки на фоне САЗ, вне зависимости от возраста (табл. 2-4) и уровня ограничения вентиляции (табл. 5, 6). Этот результат связан с сочетанием описанных в литературе психопатологическими аспектами обеих нозологий [3]. Пациенты с ХОБЛ демонстрируют широкий спектр психических изменений, создающих негативные предпосылки к отказу от курения – высокий уровень тревожности, агрессии, депрессии, проблемы с социальной адаптацией; для когнитивных процессов характерны лабильность, истощаемость, трудности сосредоточения внимания и нарушения непосредственной памяти [4]. Алкоголизм в свою очередь характеризуется особым психо-эмоциональным статусом. Важность этого клинического аспекта закреплена в «больших» диагностических критериях САЗ согласно МКБ X: «прогрессирующий отказ от альтернативных интересов в пользу употребления вещества; увеличение времени, необходимого для приобретения и приема вещества или восстановления после его действия; продолжение употребления вещества, несмотря на очевидные вредные последствия». Патологическое влечение к алкоголю меняет идеаторную, поведенческую, эмоциональную, вегетативную, сенсорную составляющие психической активности – пациент, страдающий алкоголизмом, во всех аспектах отличается от больного, не подверженного зависимости. Волевые установки, память, настроение, восприятие своих симптомов, уровень тревоги не позволяют сосредоточиться на выполнении указаний врача, так как основной потребностью является спиртное [7]. Характерное снижение критики и мотивации происходит на фоне органического поражения головного мозга – развития токсической и гипоксической энцефалопатии [3, 7]. Более четко это проявлялось на терминальной стадии САЗ (табл. 3, 5) – отмечен рост ИКЧ в среднем на 60 единиц ($ME_{ИКЧ\ САЗ-I}=180 [0,00; 240,00]$, $ME_{ИКЧ\ САЗ-II}=240 [180,00; 270,00]$), индекса Фагерстрема – на 2 единицы ($ME_{ТФ\ САЗ-I}=6,00 [0,00; 8,25]$, $ME_{ТФ\ САЗ-II}=8,00 [6,00; 8,00]$) в средней возрастной группе; в старшей возрастной группе – на 180 ($ME_{ИКЧ\ САЗ-0}=52 [28,50;$

60,00], $ME_{ИКЧ\text{ САЗ-III}}=240,00$ [120,00; 270,00]) и 3 единицы ($ME_{ТФ\text{ САЗ}}=4,00$ [0,00; 7,00], $ME_{ТФ\text{ САЗ-II}}=7,00$ [3,00; 7,50]), в младшей – на 204 ($ME_{ИКЧ\text{ САЗ}}=96,00$ [0,00; 240,00], $ME_{ИКЧ\text{ САЗ-II-III}}=300,00$ [138,00; 420,00]) и 1,5 единицы ($ME_{ТФ\text{ САЗ}}=5,50$ [0,00; 7,50], $ME_{ТФ\text{ САЗ-II-III}}=7,00$ [5,50; 8,00]) соответственно (табл. 3,4). Таким образом, прослеживаемое нарастание ИКЧ и уровня НЗ, свидетельствующее об отсутствии попыток отказа от сигарет, согласуется с литературными данными.

При первичном рассмотрении складывается впечатление о более благоприятном течении ХОБЛ по выраженности бронхообструкции для лиц, злоупотребляющих алкоголем. Так, показатели объема форсированного выдоха за первую секунду в группе лиц, подверженных алкоголизму, превышают таковые у лиц без САЗ на 13% ($FEV1, \%_{САЗ-} = 56,00$ [45,00; 71,00], $FEV1, \%_{САЗ+} = 69,00$ [55,00; 82,00], $U=1305,0$; $p=0,001$) (табл. 1). Тенденция сохраняется во всех возрастных группах (в средней уровень вентиляции на 15% выше – $FEV1, \%_{САЗ-} = 55,50$ [44,28; 71,75], $FEV1, \%_{САЗ+} = 70,50$ [53,75; 80,25], $U=246,00$; $p=0,032$); в младшей – на 24% ($FEV1, \%_{САЗ0,1} = 57,00$ [54,00; 75,00], $FEV1, \%_{САЗ-II-III} = 81,00$ [51,00; 90,50]) (табл. 2, 4). Терминальная форма САЗ у больных сопоставимого возраста с умеренной и легкой степенью тяжести ХОБЛ характеризовалась повышением FEV1 на 15,5% ($FEV1, \%_{САЗ0} = 63,50$ [56,25; 79,75], $FEV1, \%_{САЗ-II} = 79,00$ [72,00; 81,00]) (табл. 5).

Воздействия алкоголя на легкие изучено в ряде экспериментальных работ. Описан ряд протективных эффектов алкоголя, в том числе на вентиляционную функцию курильщиков, продемонстрированных в ходе многоцентрового исследования с изучением доз этилового спирта – от 1 до 30 грамм. Однако, в отличие от последствий приема небольших доз спиртного, алкогольная болезнь характеризуется целым рядом патологических морфофункциональных сдвигов, широко освещенных в литературе. Алкоголизм предполагает полиорганное поражение в связи с токсическим повреждением сосудистого, в том числе капиллярного русла и развитием тканевой гипоксии, что реализуется в дистрофические, некротические, атрофические и склеротические изменения в сосудах микроциркуляции и артериях более крупного калибра. Клинически эти процессы манифестируют как токсическая кардиомиопатия, энцефалополлинейропатия, нефропатия, гепатит и цирроз печени, панкреатит – наиболее частые причины обращения в отделения терапевтического профиля. Воздействие на легкие оказывается никак не меньше, чем воздействие на любые другие ткани организма, в связи с чем у этих пациентов фиксируются аспирационные пневмонии, плевриты, атипичные инфекционные осложнения бронхо-легочных заболеваний [5]. С этими процессами связана низкая выживаемость больных с терминальной стадией САЗ, наблюдавшаяся в исследовании. Тяжелые формы алкоголизации выявлялись чаще среди молодых, соматически компенсированных пациентов (табл. 1, рис. 1, 2). В старшей возрастной категории (69-88 лет) отсутствовали лица с САЗ III стадии, отмечено умеренное потребление сигарет и алкоголя, что вероятно связано с существенной декомпенсацией и свидетельствует о низкой выживаемости пациентов с сочетанием ХОБЛ и САЗ.

Выводы

1. Имеет место широкая распространённость среди больных ХОБЛ синдрома алкогольной зависимости.
2. У больных с ХОБЛ при наличии синдромом алкогольной зависимости наблюдается более высокий уровень никотиновой зависимости по отношению к пациентам без САЗ и более высокий уровень актуальной табачной нагрузки, оцененной по индексу курящего человека.
3. Шкала Фагерстрема позволяет объективизировать статус курящих пациентов для больных ХОБЛ при наличии синдрома алкогольной зависимости.
4. Реабилитационные мероприятия по отказу от курения у больных ХОБЛ с синдромом алкогольной зависимости рационально проводить при участии врача нарколога для одновременной борьбы с алкоголизмом.

Литература (references)

1. Верткин А.Л., Скотников А.С., Тихоновская Е.Ю. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2014. – №11. – С. 811-816. [Vertkin A.L., Skotnikov A.S., Tihonovskaya E.YU. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian Medical Journal. – 2014. – N.11. – P. 811-816. (in Russian)]

2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014). Пер. с англ. под ред. Белевского А.С. – М. : Российское респираторное общество, 2014. – 92 С. [*Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih (peresmotr 2014). Per. s angl. pod red. Belevskogo A.S.* The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. – Moscow: Russian respiratory society, 2014. – 92 p. (in Russian)]
3. Иванец Н.Н., Анохина А.П., Винникова М.А. Наркология: национальное руководство. – М.: Гэотар-Медиа, 2008. – 720 с. [*Ivanec N.N., Anohina A.P., Vinnikova M.A. Narkologiya: nacional'noe rukovodstvo.* Narcology: national guideline. – Moscow: Gehotar-Media, 2008. – 720 p. (in Russian)]
4. Колосов В.П., Трофимова А.Ю., Нарышкина С.В. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких. – Благовещенск, 2011. – 132 с. [*Kolosov V.P., Trofimova A.YU., Naryshkina S.V. Kachestvo zhizni bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj boleznyu legkih.* Quality of life by patients with chronic obstructive pulmonary disease. – Blagoveshchensk, 2011. – 132 p. (in Russian)]
5. Москаленко В.Д. Медицинские последствия наркомании и алкоголизма // Наркология. – 2007. – N7. – С. 52-54. [*Moskalenko V.D. Narkologiya.* Narcology. – 2007. – N7. – P. 52-54. (in Russian)]
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Смоленской области в 2015 году: Государственный доклад. – Смоленск: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Смоленской области, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Смоленской области, 2016. – 186 с. [*O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Smolenskoj oblasti v 2015 godu: Gosudarstvennyj doklad.* On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Smolensk region in 2015: State report. – Smolensk: Office of the Federal service for supervision of consumer rights protection and human well-being in the Smolensk region, Federal budgetary institution of health " center of hygiene and epidemiology in the Smolensk region, 2016. – 186 p. (in Russian)]
7. Шестопалова Л. Ф., Лесная Н. Н. Особенности комплайенса больных с алкогольной зависимостью и система его психокоррекции // Международный медицинский журнал. – 2011. – №3. – С. 6-12. [*Shestopalova L. F., Lesnaya N. N. Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal.* International Medical Journal. – 2011. – N3. – P. 6-12. (in Russian)]
8. Sharma R., Sahota P., Thakkar M.M. Nicotine Administration in the Cholinergic Basal Forebrain Increases Alcohol Consumption in C57BL/6J Mice // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2014. – V.38, N5. – P. 1315-1320.
9. Powers M.S., Broderick H.J., Drenan R.M. Nicotinic acetylcholine receptors containing $\alpha 6$ subunits contribute to alcohol reward-related behaviors // Genes, Brain and Behavior. – 2013. – V.12, N5. – P. 543-553.

Информация об авторах

Иванова Марина Андреевна – врач-пульмонолог пульмонологического кабинета Центра респираторной медицины ОГБУЗ «Клиническая больница №1». Смоленск. E-mail: Zamedikus@yandex.ru

Пунин Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 001e316@mail.ru

Ваулин Сергей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sv_vaulin@mail.ru

УДК 616.126-002 + 615.33

ПРАКТИКА ПРОВЕДЕНИЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

© Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Евсеев А.В.

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

Резюме

Цель. Изучить особенности микробиологической диагностики инфекционного эндокардита в Российской Федерации.

Методика. Проведено многоцентровое исследование этиологии, антибиотикорезистентности и фармакоэпидемиологии инфекционного эндокардита, состоящее из 2 частей: проспективной (сентябрь 2011 г. – декабрь 2016 г.) и ретроспективной (январь 2006 г. – август 2011 г.). В исследование включались пациенты обоего пола всех возрастных групп с определенным и вероятным ИЭ. Диагноз ИЭ выставлялся согласно критериям Duke. В исследование включено 406 (в проспективной части – 166, в ретроспективной – 240) случаев ИЭ. Пациенты находились на стационарном лечении в 11 лечебных учреждениях 9 городов Российской Федерации (Архангельск, Казань, Москва, Омск, Санкт-Петербург, Смоленск, Тюмень, Якутск, Ярославль). Все стационары, принявшие участие в исследовании, имеют многопрофильный характер и располагают собственной микробиологической лабораторией.

Результаты. В общей структуре бактериологическое исследование крови проводилось многократно в 52,7%, однократно в – 47,3%. При этом своевременность проведения данного исследования была отмечена в 20,9% (в проспективной части исследования – в 19,3%, в ретроспективной части исследования – в 22,1%).

Заключение. Согласно данным проведенного исследования, частота выделения этиологически значимых возбудителей составила 35,5%. Низкий уровень определения этиологической структуры при инфекционном эндокардите в Российской Федерации во многом объясняется сложившейся практикой проведения бактериологического исследования крови (низкая кратность взятия образцов крови, назначение антимикробной терапии до проведения бактериологического исследования крови).

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, бактериологическое исследование крови, антимикробная терапия

PRACTICE MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS OF INFECTIVE ENDOCARDITIS IN THE RUSSIAN FEDERATION

Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N., Evseev A.V.

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

Abstract

Objective. To study the features of microbiological diagnosis of infective endocarditis in the Russian Federation.

Methods. A multicenter study of the etiology, antibiotic resistance and pharmacoepidemiology of infectious endocarditis, consisting of 2 parts: prospective (September 2011 - December 2016) and retrospective (January 2006 - August 2011) was conducted. The study included patients of both sexes of all age groups with certain and probable IE. The diagnosis of IE was made according to the Duke criteria. The study included 406 (in the prospective part – 166, in retrospective – 240) cases of IE. The patients were hospitalized in 11 medical institutions in 9 cities of the Russian Federation (Arkhangelsk, Kazan, Moscow, Omsk, St. Petersburg, Smolensk, Tyumen, Yakutsk, Yaroslavl). All hospitals that took part in the study have a multidisciplinary profile and their own microbiological laboratory.

Results. In the general structure of the study, bacteriological diagnosis of blood was carried out repeatedly in 52.7%, once – in 47.3%. At the same time, the timeliness of this study was noted in 20.9% (in the prospective part of the study – in 19.3%, in the retrospective part of the study – in 22.1%).

Conclusions. According to the study, the frequency of etiologically significant pathogens was 35.5%. The low level of determination of the etiological structure in infectious endocarditis in the Russian

Federation is largely due to the established practice of bacteriological blood tests (low multiplicity of blood samples, the appointment of antimicrobial therapy prior to bacteriological diagnosis of blood).

Keywords: infective endocarditis, microbiological diagnosis, antimicrobial therapy

Введение

Согласно данным многочисленных зарубежных исследований, заболеваемость инфекционным эндокардитом (ИЭ) составляет 3-10 случаев на 100 тыс. человек в год. Несмотря на проведение современных методов диагностики, установленные алгоритмы проведения бактериологического исследования крови (БИК), использование схем рациональной антимикробной терапии (АМТ), летальность при ИЭ остается высокой, составляя более 20% [1, 2, 5, 6].

Среди возбудителей ИЭ наиболее часто выделяют *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, коагулазонегативный стафилококк и *Enterococcus* spp. В последние годы отмечается рост резистентности большинства возбудителей ИЭ к антимикробным препаратам, применяемым в клинической практике, причем основную проблему представляют метициллинорезистентные штаммы стафилококков и штаммы *Enterococcus* spp. с высоким уровнем резистентности к аминогликозидам [1, 3, 4].

В течение последних десятилетий увеличилось количество и изменилось соотношение основных факторов риска данной нозологии. Наиболее важную роль стали играть инъекционная наркомания, кардиохирургические операции и инвазивные медицинские манипуляции, что привело к смене ведущего возбудителя, которым в настоящее время, согласно большинству исследований, является *Staphylococcus aureus* [3].

Высокие цифры летальности при ИЭ во многом обусловлены развитием тяжелых осложнений, среди которых наиболее часто отмечаются развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, тромбоэмболические проявления, развитие инфекционных аневризм, а также поражение внутренних органов различной локализации [7, 8].

Методика

Было проведено многоцентровое исследование этиологии, антибиотикорезистентности и фармакоэпидемиологии инфекционного эндокардита, состоящее из 2 частей: проспективной (сентябрь 2011 г. - декабрь 2016 г.) и ретроспективной (январь 2006 г. - август 2011 г.).

В исследование включались пациенты обоего пола всех возрастных групп с определенным и вероятным ИЭ. Диагноз ИЭ выставлялся согласно критериям Duke [9, 10]. В проспективную часть исследования включено 166 случаев ИЭ у пациентов (лица мужского пола – 74,7%, лица женского пола – 25,3%), средний возраст которых составил 45,0±16,7 лет. В ретроспективную часть исследования включено 240 случаев ИЭ у пациентов (лица мужского пола – 64,6%, лица женского пола – 35,4%), средний возраст которых составил 42,5±15,4 лет.

Пациенты находились на стационарном лечении в 11 лечебных учреждениях 9 городов Российской Федерации (Архангельск, Казань, Москва, Омск, Санкт-Петербург, Смоленск, Тюмень, Якутск, Ярославль). Все стационары, принявшие участие в исследовании, имеют многопрофильный характер и располагают собственной микробиологической лабораторией.

Критериями включения в исследование были: наличие диагноза установленного или вероятного ИЭ в карте стационарного больного, факт взятия хотя бы одного образца крови для бактериологического исследования, проведенная эхокардиография, доступность медицинской документации.

В ходе исследования на каждого пациента собирались анамнестические и клинические данные, которые вносились в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты и в дальнейшем вносились с использованием метода двойного ввода в специализированную базу данных, разработанную на основе базы управления данными Microsoft Access для Windows. Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета SAS Institute, США, версия 8.02 для Windows XP. Описательная статистика рассчитывалась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной для всей совокупности данных. Качественные признаки представлялись в виде долей (%) и абсолютных чисел. Для расчета

статистической значимости различий между группами использовался критерий Фишера. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Современная диагностика ИЭ основывается на предложенных в 1994 г. и впоследствии дополненных Duke-критериям, согласно которым ключевая роль в установлении диагноза ИЭ наряду с визуализирующими методами отводится микробиологической диагностике [9, 10]. Вместе с тем, частота выделения этиологически значимых возбудителей при ИЭ в Российской Федерации существенно ниже по сравнению со странами Европы и США, что обуславливает необходимость анализа микробиологической диагностики [5, 11, 12].

В общей структуре исследования в ходе проведения БИК взятие образцов крови проводилось многократно в 52,7%, однократно – в 47,3 (рис. 1). При этом отмечена отрицательная динамика кратности проведения БИК в проспективной части исследования по сравнению с ретроспективной ($p > 0,05$).

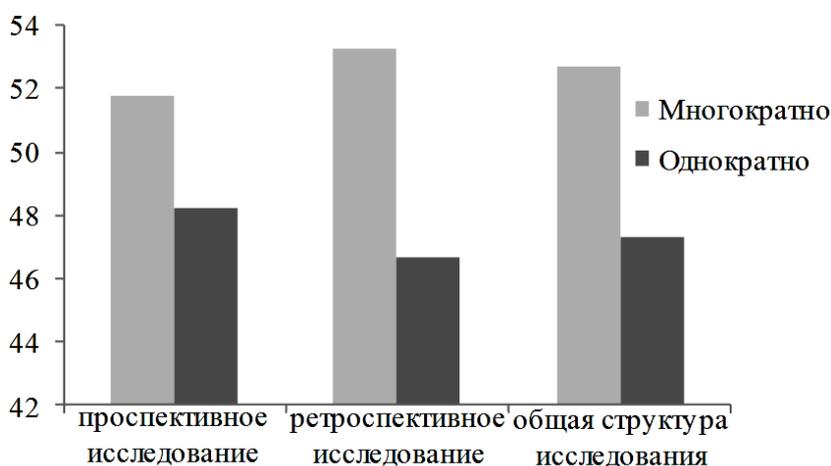


Рис. 1. Кратность проведения бактериологического исследования крови (БИК), %

Своевременность проведения БИК в проведенном исследовании была отмечена в 20,9% (рис. 2). При этом статистически значимых различий в проведении БИК до и после назначения АМТ между проспективным и ретроспективным исследованием не выявлено ($p > 0,05$).

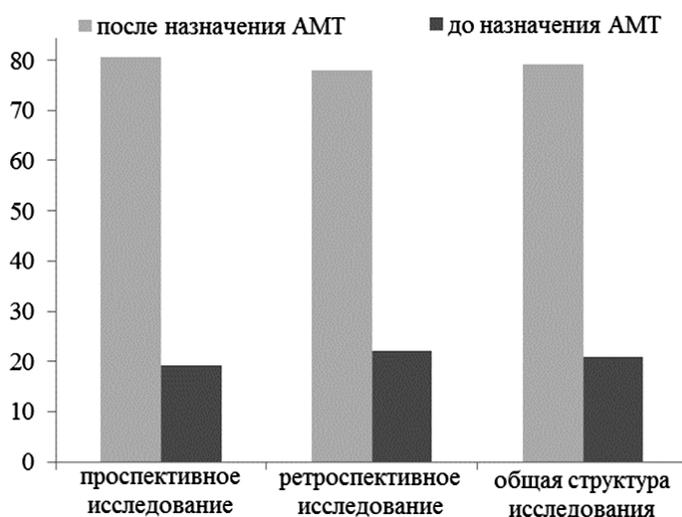


Рис. 2. Отношение времени проведения бактериологического исследования крови (БИК) к назначению антимикробной терапии, %

Характеризуя результаты БИК, следует отметить достаточно низкий уровень выделения этиологически значимых возбудителей. В проведенном исследовании этиология установлена в 35,5% [1].

Широкое ранее и не всегда обоснованное назначение антимикробных препаратов, в том числе на догоспитальном этапе, пациентам с лихорадкой остается в настоящее время одной из основных причин отсутствия выделения микроорганизмов из крови. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2015 г. указано, что в случае подострого течения ИЭ и удовлетворительного общего состояния пациента допускается отмена системных антимикробных препаратов на 48 ч с целью возникновения бактериемии и появлению возможности выделения возбудителей [7].

Наиболее важное значение среди молекулярно-генетических методов диагностики ИЭ играет полимеразная цепная реакция (ПЦР), позволяющая быстро и точно обнаружить редкие и трудно идентифицируемые возбудители. В настоящее время накоплены данные об использовании гистологического материала, взятого с клапанов сердца, и образцов крови при проведении ПЦР. Вместе с тем, существует ряд вопросов, ограничивающих проведение данного исследования при диагностике ИЭ. Прежде всего, это высокие риски контаминации при использовании в ходе ПЦР универсальных праймеров, а также потенциальное присутствие ДНК микроорганизмов в организме пациента в течение нескольких месяцев после исчезновения клинических симптомов ИЭ [4].

Заключение

Улучшение введения пациентов с ИЭ невозможно без знания особенностей микробиологической диагностики, четких представлений об этиологической структуре, учета глобальных и локальных данных о резистентности наиболее часто встречающихся возбудителей.

В этой связи чрезвычайно важной представляется совместная эффективная работа клинических микробиологических лабораторий с целью получения достоверных сведений о возбудителях и их чувствительности к антимикробным препаратам и врачей, занимающихся лечением пациентов с ИЭ. Знание этих показателей позволит не только более эффективно бороться с ИЭ, но и оптимизировать антимикробную терапию, что, в свою очередь, позволит повысить эффективность лечения больных и снизить экономические потери медицинских учреждений.

Проведение настоящего исследования позволило выявить основные проблемы микробиологической диагностики пациентов с ИЭ в Российской Федерации, разработать пути их решения и сформулировать рекомендации по оптимизации лечения пациентов с данной нозологией.

Литература (references)

1. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации // Антибиотики и химиотерапия. – 2017. – Т.62, №1-2. – С. 7-11. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N., Deknich A.V. *Antibiotiki i himioterapiya*. Antibiotics and chemotherapy. – 2017. – V.62, N1-2. – P. 7-11. (in Russian)]
2. Данилов А.И., Козлов С.Н., Евсеев А.В. Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с инфекционным эндокардитом // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16, №1. – С. 63-69. [Danilov A.I., Kozlov S.N., Evseev A.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical academy. – 2017. – V.16, N1. – P. 63-69. (in Russian)]
3. Данилов А.И., Козлов Р.С., Лямец Л.Л. Структура факторов риска инфекционного эндокардита в Российской Федерации // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №4. – С. 113-117. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Lymets L.L. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical academy. – 2018. – V.17, N4. – P. 113-117. (in Russian)]
4. Котова О.Ю., Домонова Э.А., Караулова Ю.Л. и др. Инфекционный эндокардит: значение молекулярно-биологических методов в этиологической диагностике // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, №11. – С. 62-67. [Kotova O.Y., Domanova E.A., Karaulova Y.L. i dr. *Infective endocarditis: the importance of molecular biological methods in etiological diagnosis*. *Terapevticheskij arhiv*. Therapeutic archive. – 2016. – V.88, N.11. – P. 62-67. (in Russian)]

5. Erichsen P., Gislason G.N., Bruun N.E. et. al. The increasing incidence of infective endocarditis in Denmark, 1994-2011 // European Journal of Internal Medicine. – 2016. – V.35. – P. 95-99.
6. Dayer M.J., Jones S., Prenderqast B. et. al. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis // Lancet. – 2015. – V.385. – P. 1219-1228.
7. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et. al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) // European Heart Journal. – 2015. – V.36(44). – P. 3075-3128.
8. Fukuda W., Daitoku K., Minakawa M. et. al. Management of infective endocarditis with cerebral complications // Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2014. – V.20, N3. – P. 229-236.
9. Durack D., Lukes D.K., Bright D.K. et. al. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service // American Journal of Medicine. – 1994. – V.96, N3. – P. 200-209.
10. Li J., Sexton D.J., Mick N. et. al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis // Clinical Infectious Disease. – 2000. – V.30, N4. – P. 633-638.
11. Cancan Gursul N., Vardar I., Demirdal T. et. al. Clinical and microbiological findings of infective endocarditis // Journal of Infection in Developing Countries. – 2016. – V.10, N5. – P. 478-487.
12. Chirillo F., Scotton P., Rocco F. et. al. Management strategies and outcome for prosthetic valve endocarditis // American Journal of Cardiology. – 2013. – V.112, N8. – P. 1177-1181.

Информация об авторах

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

Козлов Роман Сергеевич – доктор медицинских наук, ректор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, член-корреспондент РАН. E-mail: roman.kozlov@antibiotic.ru

Козлов Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: snk@antibiotic.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

УДК 616.126-002 + 615.33

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

© Данилов А.И., Абраменкова Н.Ю., Милягин В.А., Осипенкова Т.А.

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

Резюме

Цель. Изучить особенности эхокардиографического исследования пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации.

Методика. Проведено многоцентровое исследование этиологии, антибиотикорезистентности и фармакоэпидемиологии инфекционного эндокардита, состоящее из 2 частей: проспективной (сентябрь 2011 г. - декабрь 2016 г.) и ретроспективной (январь 2006 г. - август 2011 г.). В исследование включались пациенты обоего пола всех возрастных групп с определенным и вероятным ИЭ. Диагноз ИЭ выставлялся согласно критериям Duke. В исследование включено 406 (в проспективной части – 166, в ретроспективной – 240) случаев ИЭ. Пациенты находились на стационарном лечении в 11 лечебных учреждениях 9 городов Российской Федерации (Архангельск, Казань, Москва, Омск, Санкт-Петербург, Смоленск, Тюмень, Якутск, Ярославль). Все стационары, принявшие участие в исследовании, имеют многопрофильный характер и располагают собственной микробиологической лабораторией.

Результаты. При проведении эхокардиографии в общей структуре исследования в 84,2% использовалась трансторакальная эхокардиография, трансэзофагеальная эхокардиография – в 3,7%, оба метода эхокардиографического исследования – в 12,1%. В проспективном исследовании аналогичные показатели составили – 75,3%, 4,8%, 19,9%, в ретроспективном исследовании – 90,4%, 2,9% и 6,7%.

Заключение. Согласно данным проведенного исследования, наиболее частой локализацией поражения в общей структуре исследования был митральный клапан – 43,6%, аортальный клапан поражен в 37,9%, трехстворчатый клапан в 34,7%, клапан легочной артерии в 0,5%. Сочетанное поражение клапанов в общей структуре исследования отмечалось в 15,9%.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, эхокардиографическое исследование, клапанный аппарат сердца

ECHOCARDIOGRAPHIC EXAMINATION OF PATIENTS WITH INFECTIVE ENDOCARDITIS IN THE RUSSIAN FEDERATION

Danilov A.I., Abramenkova N.Yu., Milyagin V.A., Osipenkova T.A.

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

Abstract

Objective. To study the features of echocardiographic examination of patients with infective endocarditis in the Russian Federation.

Methods. A multicenter study of the etiology, antibiotic resistance and pharmacoepidemiology of infectious endocarditis, consisting of 2 parts: prospective (September 2011 – December 2016) and retrospective (January 2006 – August 2011) was carried out. The study included patients of both sexes of all age groups with certain and probable IE. The diagnosis of IE was made according to the Duke criteria. The study included 406 (in the prospective part – 166, in the retrospective – 240) cases of IE. The patients were hospitalized in 11 medical institutions in 9 cities of the Russian Federation (Arkhangelsk, Kazan, Moscow, Omsk, St. Petersburg, Smolensk, Tyumen, Yakutsk, Yaroslavl). All hospitals that took part in the study have a multidisciplinary profile and their own microbiological laboratory.

Results. In conducting echocardiography in the overall structure of the study, transthoracic echocardiography was used in 84.2% of cases, transesophageal echocardiography – in 3.7%, both methods of echocardiography – in 12.1%. In the prospective study, the corresponding indicators were – 75.3%, 4.8%, 19.9%, in the retrospective study – 90.4%, 2.9% and 6.7%.

Conclusions. According to the study, the most frequent localization of lesions in the overall structure of the study was the mitral valve – 43.6%, the aortic valve was affected in 37.9%, the tricuspid valve - in

34.7%, the pulmonary valve – in 0.5%. Combined valve damage in the overall structure of the study was noted in 15.9%.

Keywords: infective endocarditis, echocardiographic examination, heart valves

Введение

Согласно данным современных исследований, заболеваемость инфекционным эндокардитом (ИЭ) составляет 3-10 случаев на 100 тыс. человек в год [1, 4, 5].

В течение последних десятилетий увеличилось количество и изменилось соотношение основных факторов риска данной нозологии, среди которых важное значение имеют инъекционная наркомания, кардиохирургические операции и инвазивные медицинские манипуляции [2, 3].

В течение последних десятилетий при ведении пациентов с ИЭ активно используются современные методы диагностики, в том числе мультиспиральная компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография, радиоизотопные методы исследования, масспектрометрия и др. Среди визуализирующих методов исследования при ИЭ ключевую роль играет эхокардиография, метод проведения которой зависит от конкретной клинической ситуации [6].

Высокие цифры летальности при ИЭ во многом обусловлены развитием потенциальных осложнений, среди которых наиболее часто отмечаются развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, тромбоэмболические проявления, развитие инфекционных аневризм, а также поражение внутренних органов различной локализации [7, 8].

Методика

Было проведено многоцентровое исследование этиологии, антибиотикорезистентности и фармакоэпидемиологии инфекционного эндокардита, состоящее из 2 частей: проспективной (сентябрь 2011 г. - декабрь 2016 г.) и ретроспективной (январь 2006 г. - август 2011 г.).

В исследование включались пациенты обоего пола всех возрастных групп с определенным и вероятным ИЭ. Диагноз ИЭ выставлялся согласно критериям Duke [9, 10]. В проспективную часть исследования включено 166 случаев ИЭ у пациентов (лица мужского пола – 74,7%, лица женского пола – 25,3%), средний возраст которых составил $45,0 \pm 16,7$ лет. В ретроспективную часть исследования включено 240 случаев ИЭ у пациентов (лица мужского пола – 64,6%, лица женского пола – 35,4%), средний возраст которых составил $42,5 \pm 15,4$ лет.

Пациенты находились на стационарном лечении в 11 лечебных учреждениях 9 городов Российской Федерации (Архангельск, Казань, Москва, Омск, Санкт-Петербург, Смоленск, Тюмень, Якутск, Ярославль).

Критериями включения в исследование были: наличие диагноза определенного или вероятного ИЭ в карте стационарного больного, факт взятия хотя бы одного образца крови для бактериологического исследования, проведенная эхокардиография, доступность медицинской документации.

В ходе исследования на каждого пациента собирались анамнестические и клинические данные, которые вносились в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты и в дальнейшем вводились с использованием метода двойного ввода в специализированную базу данных, разработанную на основе базы управления данными Microsoft Access для Windows. Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета SAS Institute, США, версия 8.02 для Windows XP. Описательная статистика рассчитывалась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной для всей совокупности данных. Качественные признаки представлялись в виде долей (%) и абсолютных чисел.

Результаты исследования и их обсуждение

Визуализирующие методы играют ключевую роль в диагностике ИЭ. Среди них наибольшее значение имеет эхокардиография, позволяющая выявить вегетации на клапанах и хордах,

миокардиальные абсцессы, перфорации и разрывы створок клапанов, разрывы хорд, а также оценить степень клапанной регургитации [9, 10].

Согласно современным рекомендациям эхокардиографию следует выполнять во всех случаях с подозрением на ИЭ. Трансторакальная эхокардиография (ТТЭ) рекомендуется как средство визуализации первой линии при вероятном ИЭ, а также после завершения антимикробной терапии для оценки кардиальной и морфологической функции клапана. Вместе с тем, трансэзофагеальную эхокардиографию (ТЭЭ) следует проводить у пациентов с сочетанием высокой клинической вероятности ИЭ и отсутствием обнаружения патологических изменений в ходе проведения ТТЭ, а также в случае ИЭ протезированных клапанов [6].

При проведении эхокардиографии в общей структуре проведенного исследования в 84,2% использовалась только ТТЭ, ТЭЭ в 3,7%, ТТЭ и ТЭЭ в 12,1%. В проспективном исследовании аналогичные показатели составили – 75,3%, 4,8%, 19,9%, в ретроспективном исследовании – 90,4%, 2,9% и 6,7%.

Достаточно низкие цифры использования в диагностической практике ТЭЭ объясняются инвазивным характером данного исследования. Вместе с тем, следует отметить, что применение ТЭЭ повышает чувствительность метода в ходе диагностики ИЭ до 90-94%, поскольку при этом устраняется преграда для ультразвукового сигнала в виде подкожно-жирового слоя, ребер, воздуха в легких, а также обеспечивается непосредственная близость от исследуемого участка [11].

Наиболее частой локализацией поражения в общей структуре исследования был митральный клапан – 43,6%, аортальный клапан поражен в – 37,9%, трехстворчатый клапан в – 34,7%, клапан легочной артерии в – 0,5%. В проспективной части исследования наиболее часто поражен митральный клапан – 44,6%, аортальный клапан поражен в – 39,8%, трехстворчатый клапан в – 34,3%, клапан легочной артерии в – 0,6%. В ретроспективной части исследования наиболее часто поражен митральный клапан – 42,9%, аортальный клапан поражен в – 36,7%, трехстворчатый в – 35%, клапан легочной артерии в – 0,4%.

Сочетанное поражение клапанов в общей структуре исследования отмечалось в 15,9%, в проспективной части исследования в 18,9%, в ретроспективной части исследования в 13,8%. В ряде случаев при диагностике ИЭ мультиспиральная КТ имеет преимущества в сравнении с эхокардиографией. Прежде всего это касается ИЭ, связанного с грубыми нарушениями клапанов, в частности, при оценке перикалпанных абсцессов и псевдоаневризм. При поражении аортального клапана, проведение мультиспиральной КТ позволяет получить данные, используемые в дальнейшем для планирования хирургического лечения [6].

При наличии мозговой симптоматики, рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии и ангиографии, имеющих в данном случае наибольшую специфичность [12].

Заключение

Современная диагностика ИЭ основывается на предложенных в 1994 году и впоследствии дополненных Duke-критериям, согласно которым ключевая роль в диагностике ИЭ отводится бактериологическому исследованию крови и визуализирующим методам диагностики, среди которых наибольшее значение имеет эхокардиография, позволяющая в большинстве случаев выявить патологические изменения на клапанном аппарате сердца.

Результаты проведенного исследования позволяют отметить низкую частоту использования при диагностике ИЭ в Российской Федерации ТЭЭ, позволяющей диагностировать патологические изменения клапанного аппарата сердца на начальных стадиях заболевания.

В ходе проведения настоящего исследования наиболее частой локализацией инфекционного поражения был митральный клапан. Высокие цифры поражения трехстворчатого клапана можно объяснить распространенностью инъекционной наркомании и других факторов риска (катетеризация центральных вен, инвазивные манипуляции на крупных сосудах и сердце), способствующих повреждению данного клапана.

Литература (references)

1. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации // Антибиотики и химиотерапия. – 2017. – Т.62, №1-2. – С. 7-11. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N., Deknich A.V. *Antibiotikihimioterapiya*. Antibiotics and chemotherapy. – 2017. – V.62, N1-2. – P. 7-11. (in Russian)]

2. Данилов А.И., Козлов С.Н., Евсеев А.В. Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с инфекционным эндокардитом // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16, №1. – С. 63-69. [Danilov A.I., Kozlov S.N., Evseev A.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical academy. – 2017. – V.16, N1. – P. 63-69. (in Russian)]
3. Данилов А.И., Козлов Р.С., Лямец Л.Л. Структура факторов риска инфекционного эндокардита в Российской Федерации // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №4. – С. 113-117. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Lymets L.L. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical academy. – 2018. – V.17, N4. – P. 113-117. (in Russian)]
4. Erichsen P., Gislason G.N., Bruun N.E. et. al. The increasing incidence of infective endocarditis in Denmark, 1994-2011 // *European Journal of Internal Medicine*. – 2016. – V.35. – P. 95-99.
5. Dayer M.J., Jones S., Prenderqast B. et. al. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis // *Lancet*. – 2015. – V.385. – P. 1219-1228.
6. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et. al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) // *European Heart Journal*. – 2015. – V.36(44). – P. 3075-3128.
7. Fukuda W., Daitoku K., Minakawa M. et. al. Management of infective endocarditis with cerebral complications // *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2014. – V.20, N3. – P. 229-236.
8. Glucksman A., Naut E. Cerebral aneurysm from cardiobacterium hominis endocarditis // *Connecticut Medicine*. – 2016. – V. 80, N5. – P. 297-300.
9. Durack D., Lukes D.K., Briqht D.K. et. al. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service // *American Journal of Medicine*. – 1994. – V.96, N3. – P. 200-209.
10. Li J., Sexton D.J., Mick N. et. al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis // *Clinical Infectious Disease*. – 2000. – V.30, N4. – P. 633-638.
11. Branham R., Finley A.C., Abernathy J.H. Using transesophageal echocardiography to assess cardiovascular implantable electronic device endocarditis // *Anesthesia and Analgesia*. – 2015. – V.120, N5. – P. 1008-1010.
12. Bertagna F., Giubbini R., Treqlia G. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: suggestions to increase diagnostic accuracy // *Journal of the American College Cardiology*. – 2014. – V.63, N4. – P. 378-379.

Информация об авторах

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

Абраменкова Наталья Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: abramenkowa.natalya@yandex.ru

Милягин Виктор Артемьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: milyagin_va@mail.ru

Осипенкова Татьяна Александровна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tatianaosipenkova@gmail.com

УДК 616.146.7-007.63-08; 618.11-006.31-07-08

ВАРИКОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ВЕН МАЛОГО ТАЗА, ПОЛИКИСТОЗ ЯИЧНИКОВ И ДРУГАЯ СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ У ЖЕНЩИН С ТРУБНОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

© Шарипов Г.Н., Исмоилов М.М., Шаймонов А.Х., Саидов М.С., Исмоилов Э.Х.

Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии, Республика Таджикистан, 734025, Душанбе, ул. Санои, 33

Резюме

Цель. Изучить частоту сопутствующей гинекологической патологии у женщин с трубной формой внематочной беременности, а также её влияние на репродуктивный статус пациенток.

Методика. Представлен опыт ведения 188 пациенток с трубной формой внематочной беременности, а также хирургическая тактика в зависимости от оперативных находок, за период 2013-2017 гг. Средний возраст больных на момент поступления составил $25,7 \pm 2,1$ года. Больным проводилось ультразвуковое и трансабдоминальное исследование.

Результаты. В ходе ультразвукового исследования органов малого таза и брюшной полости со стороны репродуктивной системы сопутствующая патология была выявлена у 135 (71,8%) женщин. Также установлено наличие сочетание двух, а то и трёх патологий, выявляемых интраоперационно. Наиболее часто подтверждено наличие варикозного расширения вен малого таза ($n=92$; 48,9%) и поликистоза яичников ($n=87$; 46,4%). При этом двустороннее поражение яичников ($n=56$; 64,4%) при поликистозе встречалось чаще, чем одностороннее ($n=31$; 35,6%). О выраженности поражения кистами свидетельствует характер выполненной операции. Если в 43 (49,4%) случаев удалось ограничиться каутеризацией кист (прижиганием коагулятором), то в 44 (50,6%) – процесс был настолько обширным, что потребовалось выполнение клиновидной резекции яичника. Миома матки наблюдалась у 35 (20,2%) женщин, спаечная болезнь малого таза – у 69 женщин, и имела различную этиологию.

Заключение. Женщины с трубной формой внематочной беременностью являются контингентом с высокой частотой сопутствующего поражения органов малого таза.

Ключевые слова: трубная беременность, варикозное расширение вен, поликистоз яичников, миома матки, спаечная болезнь малого таза, микрохирургическое восстановление фаллопиевых труб

VARICOSE VEINS OF THE SMALL PELVIS, POLYCYSTIC OVARIAN DISEASE AND OTHER COMORBIDITIES IN WOMEN WITH TUBAL PREGNANCY

Sharipov G.N., Ismoilov M.M., Shaimonov A.Kh., Saidov M.S., Ismoilov E.Kh.

Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery, 33, Sanoi St., 734025, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Abstract

Objective. To study the frequency of concomitant gynecological pathology in women with tubal form of ectopic pregnancy, as well as its effect on the reproductive status of patients.

Methods. A study of 188 patients with tubal form of ectopic pregnancy, as well as surgical tactics depending on the operational findings, for the period 2013-2017 are presented. The average age of the patients at the time of admission was 25.7 ± 2.1 years. Patients underwent ultrasound and transabdominal examination.

Results. During the ultrasound examination of the pelvic organs and the abdominal cavity from the reproductive system, comorbidities were detected in 135 (71.8%) women. A combination of two or even three pathologies detected intraoperatively was also found. Presence of varicose veins of the pelvis ($n=92$; 48.9%) and polycystic ovaries ($n=87$; 46.4%) were most frequently confirmed. At the same time, bilateral lesion of the ovaries ($n=56$; 64.4%) was more common than unilateral ($n=31$; 35.6%). The nature of the operation performed indicates the severity of the cyst lesion. In 43 (49.4%) cases it was possible to confine to cautery cysts (cauterization with a coagulator), but in 44 (50.6%) – the process was so extensive that it took wedge-shaped resection of the ovary. Uterine fibroids were observed in 35 (20.2%) women, adhesive pelvic disease – in 69 women, and were of different etiology.

Conclusions. Women with tubal form of ectopic pregnancy are a contingent with a high frequency of concomitant damage to the pelvic organs.

Keywords: tubal pregnancy, varicose veins, polycystic ovary, uterine myoma, adhesive pelvic disease, microsurgical restoration of the fallopian tubes

Введение

Эктопическая беременность – экстренная патология, представляющая риск, как для жизни женщины, так и в отношении её репродуктивного здоровья [2, 10]. Несмотря на значительное снижение смертности от данной патологии за последние несколько десятилетий, в более чем одной пятой случаев в послеоперационном периоде у данных больных развивается бесплодие трубно-перитониального генеза, что значительно снижает качество жизни пациенток [5, 6]. Однако механизм развития бесплодия у больных с внематочной беременностью в анамнезе часто имеет куда более сложную этиологию и патогенез чем, кажется на первый взгляд [7, 13].

Не секрет, что для развития эктопической беременности необходимо наличие соответствующего «фона», в виде различных специфических и неспецифических воспалительных заболеваний [11, 14]. И если поликистозные образования и миоматозные узлы легко поддаются сопутствующему удалению в ходе восстановления проходимости маточной трубы, то с варикозным расширением вен малого таза ситуация обстоит иначе. Данная патология требует более сложного и комбинированного лечения [4, 12, 15]. В то же время доказано отрицательное влияние варикозного расширения вен малого таза на репродуктивный статус женщины [1, 9]. Повышенная температура в малом тазу не только не способствует имплантации плодного яйца в полости матки, но и вызывает нарушения почти на всех уровнях менструального цикла.

Цель исследования – изучить частоту сопутствующей гинекологической патологии у больных с трубной формой внематочной беременности, а также её влияние на репродуктивный статус пациенток.

Методика

Основу данного исследования составил материал, собранный в ходе ведения 188 больных с трубной формой внематочной беременности, поступивших в экстренном порядке в отделение восстановительной хирургии для проведения экстренной операции, по направлению гинеколога, в период с 2013 по 2017 г. Средний возраст больных на момент поступления составил $25,7 \pm 2,1$ года. Средний период задержки (средний период предполагаемой продолжительности заболевания) составил $24 \pm 5,5$ дней. Тест на беременность проводился во всех случаях и во всех случаях трубной формы внематочной беременности был положительным. Измерение уровня хорионического гонадотропина (ХГЧ) в крови проводилось 24 больным. Ультразвуковое исследование проводилось всем больным, причём если трансабдоминальное УЗИ проводилось всем больным, то трансвагинальное УЗИ – лишь у 69 пациенток.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов описательной статистики (для количественных показателей – n ; для качественных показателей – частота и доля в %).

Результаты исследования и их обсуждение

На догоспитальном уровне, из 188 больных, которым был поставлен первичный диагноз «внематочная беременность, трубная форма», сопутствующая патология в ходе ультразвукового исследования органов малого таза и брюшной полости со стороны репродуктивной системы была выявлена у 135 женщин, что составило 71,8% от общего числа. Данные цифры свидетельствуют о высоком уровне сопутствующей патологии у больных с трубной формой внематочной беременности. Наиболее часто встречалось наличие варикозного расширения вен малого таза ($n=92$; 48,9%) и поликистоза яичников ($n=87$; 46,4%). При этом двустороннее поражение яичников ($n=56$; 64,4%) при поликистозе встречалось чаще, чем одностороннее ($n=31$; 35,6%). О выраженности поражения кистами свидетельствует характер выполненной операции. Если в 43 (49,4%) удалось ограничиться каутеризацией кист (прижиганием коагулятором), то в 44 (50,6%) случаях процесс был настолько обширным, что потребовалось выполнение клиновидной резекции яичника.

Касательно варикозного расширения, параметральная локализация наблюдалась у 37 (40,2%) женщин, гонадная – у 40 (43,5%), смешанная – у 15 (16,3%). Симультанное лечение варикозного расширения не проводилось ввиду большей сложности данной патологии, в сравнении с

поликистозом. После проведения операции наличие варикозного расширения вен малого таза указывалось в выписке истории болезни, после чего пациентки направлялись на консультацию гинекологов и сосудистых хирургов.

Спаечная болезнь малого таза наблюдалась у 69 женщин, и имела различную этиологию. Послеоперационный спаечный процесс наблюдался у 12 пациенток, в других случаях спаечная болезнь имела невыясненную этиологию. Выяснение этиологии спаечного процесса осложняло и то, что большинство пациенток, не смотря на настоятельные рекомендации по сдаче анализов для определения заболеваний передающихся половым путём, отказывались от таковых. В 22 случаях спаечный процесс был настолько выражен, что не позволил вывести матку с придатками в рану, в результате чего потребовалось расширение операционной раны.

Ещё одной частой патологией малого таза, выявляемой при экстренном вмешательстве по поводу трубной формы внематочной беременности, являлась миома матки. Данная патология отмечалась у 35 (20,2%) пациенток, в основном на начальных этапах исследования. В последние годы данная патология матки наблюдается крайне редко при экстренных вмешательствах по поводу трубной формы внематочной беременности. При этом единичный узел наблюдался у 9 (25,7%) больных, в то время как преобладал миоматозный процесс – 26 (74,3%) случаев. Консервативная миомэктомия была выполнена у 12 (34,3%) пациенток, в остальных случаях, либо ввиду труднодоступности миоматозного узла, либо ввиду тяжёлого состояния больной, выполнить удаление патологического образования не представлялось возможным.

Также в ходе выполнения оперативного вмешательства был установлен ряд патологий со стороны органов репродуктивной системы, не относящихся к хирургическим заболеваниям. В целом, необходимо отметить низкий уровень здоровья у пациенток группы исследования, с наличием целого ряда сопутствующей патологии.

Трубная форма внематочной беременности – одна из тяжелейших патологий в реконструктивной хирургии малого таза женского тела [3, 8]. Однако, следует отметить, что даже при раннем выявлении эктопической беременности и проведении удачных реконструктивных операций на маточных трубах, часто наблюдается отсутствие восстановления репродуктивной функции женщин [10, 14]. Одной из главных причин тому является сопутствующая патология, незамеченная в ходе оперативного вмешательства, либо не получившая должного внимания в послеоперационном периоде. Отчасти этому способствует экстренность хирургического вмешательства, а также ограниченный период времени для восстановления проходимости поражённой маточной трубы. Результаты исследования показывают высокую частоту сопутствующей патологии репродуктивных органов малого таза у женщин с трубной беременностью. При этом многие виды сопутствующих заболеваний могут также влиять на отдалённый результат восстановления репродуктивной функции. Поэтому важно проводить параллельную терапию данной сопутствующей патологии.

Заключение

Больные с трубной формой внематочной беременностью – контингент с высокой частотой сопутствующего поражения органов малого таза. Анализ полученных результатов показал нередкое сочетание двух, а то и трёх патологий, выявляемых интраоперационно. Из этого следует, что для оптимального восстановления репродуктивной функции в послеоперационном периоде, необходимо проводить мероприятия, направленные не только на предотвращение «зарастания» просвета маточной трубы, но и устранение сопутствующей патологии малого таза, выявленной интраоперационно.

Литература (references)

1. Байгазаков А.Т. Коррекция сочетанных хирургических и гинекологических заболеваний с применением эндовидеохирургических технологий // Эндоскопическая хирургия. – 2015. – Т.21, №4. – С.7-10 [Baygazakov A.T. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. Endoscopic surgery. – 2015. – V.21, N4. – P. 7-10. (in Russian)]
2. Мазитова М.И., Кибардина Н.А., Князева Н.А. и др. Анализ оказания хирургической помощи гинекологическим больным // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т.97, №1. – С. 130-134. [Mazitova M.I., Kibardina N.A., Knyazeva N.A. i dr. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. Kazan Medical Journal. – 2016. – V.97, N1. – P. 130-134 (in Russian)]
3. Мухиддинов Н.Д., Исмоилов М.М., Гулин А.В. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения больных с трубной беременностью после тубэктомии // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2017. – Т.22, №6-2. – С. 1661-1664 [Mukhiddinov N.D., Ismoilov

- M.M., Gulin A.V. i dr. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya: Yestestvennyye i tekhnicheskiye nauki.* Bulletin of Tambov University. Series: Natural and Technical Sciences. – 2017. – V.22, N6-2. – P. 1661-1664. (in Russian)]
4. Саткеева А.Ж. Симультантные операции в хирургии и гинекологии // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2016. – Т.16, №11. – С.61-65 [Satkeyeva A.Zh. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo slavyanskogo universiteta.* Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University. – 2016. – V.16, N11. – P. 61-65. (in Russian)]
 5. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Яцык С.П., Гераскина С.Г. Боли в животе у девочек, связанные с гинекологической патологией: ошибки диагностики и лечения // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т.11, №4. – С.23-28 [Sibirskaya Ye.V., Adamyan L.V., Yatsyk S.P., Geras'kina S.G. *Pediatricheskaya farmakologiya.* Pediatric Pharmacology. – 2014. – V.11, N4. – P. 23-28. [(in Russian)]
 6. Фетищева Л.Е., Ушакова Г.А., Петрич Л. Внематочная беременность: факторы риска, проблемы диагностики, лечения, восстановления фертильности // Мать и дитя в Кузбассе. – 2017. – №1. – С. 16-24 [Fetishcheva L.E., Ushakova G.A., Petrich L. *Mat' i ditya v Kuzbasse.* Mother and child in the Kuzbass. – 2017. – N1. – P. 16-24. (in Russian)]
 7. Фомин В.С., Фомина М.Н. Варикозное расширение вен малого таза как причина синдрома хронических тазовых болей: взгляд на проблему // Фарматека. – 2017. – №18. – С.14-19 [Fomin V.S., Fomina M.N. *Farmateka.* Farmateka. – 2017. – N18. – P. 14-19. (in Russian)]
 8. Шарипов Г.Н., Ходжамурадова Д.А., Ходжамуратов Г.М., Саидов М.С. Особенности ультразвукового исследования больных с трубной формой внематочной беременности // Вестник Авиценны. – 2016. – Т.2, №67. – С. 38-41 [Sharipov G.N., Khodzhamuradova D.A., Khodzhamuradov G.M., Saidov M.S. *Vestnik Avitsenny.* Avicenna Bulletin. – 2016. – V.2, N67. – P. 38-41.
 9. Шихметов А.Н., Пазычев А.А., Задикиан А.М. Стационар замещающие технологии при хирургическом лечении симультантной патологии у гинекологических больных // Проблемы репродукции. – 2017. – Т.23, №6. – С. 22-25 [Shikhmetov A.N., Pazychev A.A., Zadikyan A.M. *Problemy reproduksii.* Problems of reproduction. – 2017. – V.23, N6. – P. 22-25. (in Russian)]
 10. Capmas P., Bouyer J., Fernandez H. Fertility After Tubal Ectopic Pregnancy // *Ectopic Pregnancy.* – Springer, Cham. – 2015. – N2. – P. 153-162.
 11. Hu C., Chen Z., Chen Y. et al. Analysis of outcomes of fertility restoration surgery in women with infertility secondary to tubal pregnancy: a series of 77 cases // *Clinical and experimental obstetrics & gynecology.* – 2017. – V.44, N2. – P. 195-199.
 12. Lagana A.S., Vitale S.G., De R.D. et al. Fertility outcome after laparoscopic salpingostomy or salpingectomy for tubal ectopic pregnancy A 12-years retrospective cohort study // *Annaliitalianidi chirurgia.* – 2016. – N87. – P. 461-465.
 13. Meissner M.H., Gibson K. Clinical outcome after treatment of pelvic congestion syndrome: sense and nonsense // *Phlebology.* – 2015. – V.30, N1. – P.73-80.
 14. Mol F., Van Mello N.M., Strandell A. et al. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial // *The Lancet.* – 2014. – V.383, N9927. – P. 483-1489.
 15. Shah J.S., Hosseini N.S., Papanna R. et al. Risk factors, management, and fertility in cervical, cesarean scar, and interstitial ectopic pregnancies over 11 years // *Fertility and Sterility.* – 2018. – V.109, N3. – P. 51-52.

Информация об авторах

Шарипов Гайратио Нусратуллоевич – научный сотрудник отделения восстановительной хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии. Республика Таджикистан. E-mail: scorgio-as@list.ru

Исмоилов Мухторджон Маруфович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением восстановительной хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии. Республика Таджикистан. E-mail: m.ismoilov@mail.ru

Шаймонов Азиз Хусенович – научный сотрудник отделения восстановительной хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии. Республика Таджикистан. E-mail: scorgio-as@list.ru

Саидов Махмадулло Сайфуллоевич – научный сотрудник отделения восстановительной хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии. Республика Таджикистан. E-mail: mahmad_jon1974@mail.ru

Исмоилов Эркин Хабибуллоевич – научный сотрудник отделения восстановительной хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии. Республика Таджикистан. E-mail: mahmad_jon1974@mail.ru

УДК 618.3-06-08:577.112.385.2

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КОРРЕКЦИИ ТРИМЕТАЗИДИНОМ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ АДМА-ПОДОБНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

© Анциферова О.Е., Юракова А.В., Локтева Т.И., Северинова О.В., Гуреев В.В.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85

Резюме

Цель. Исследовать эффективность использования препарата триметазидина при коррекции морфофункциональных нарушений, возникающих при преэклампсии в эксперименте.

Методика. Эксперимент выполнен на 150 белых крысах-самках линии Wistar массой 250-300 г. АДМА-подобный агент – (L-NAME) вводили внутривентриально в дозе 25 мг/кг/сут в с 14 по 20 сут. беременности. Триметазидин (Предуктал, Сервье) в дозировке 3 мг/кг и 6 мг/кг вводили внутривентриально через зонд 1 раз в сут. с 14 по 20 сут. беременности. На 21 сут. беременности проводили функциональные пробы и лабораторные исследования.

Результаты. Введение животным триметазидина приводит к выраженной коррекции патологических изменений при экспериментальной АДМА-подобной преэклампсии с наибольшим эффектом в большей дозе используемого препарата. Отмечалось достоверное снижение систолического и диастолического давления соответственно, улучшение микроциркуляции в плаценте, восстановление NO-синтезирующей функции эндотелия, уменьшении протеинурии.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о перспективности применения триметазидина для коррекции морфофункциональных изменений при преэклампсии и обосновывают целесообразность дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: триметазидин, преэклампсия, эндотелиальная дисфункция, крысы, протеинурия, микроциркуляция

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE CORRECTION OF MORPHOFUNCTIONAL DISORDERS IN ADMA PREECLAMPSIA BY TRIMETAZIDINE

Antsiferova O.E., Yurakova A.V., Lokteva T.I., Severinova O.V., Gureev V.V.

Belgorod State National Research University, 85, Pobedy St., 308015, Belgorod, Russia

Abstract

Objective. To study the effectiveness of the use of the drug Trimetazidine in the correction of morphofunctional disorders that occur during preeclampsia in the experiment.

Methods. The experiment was performed on 150 white female rats of the Wistar line weighing 250-300 g. ADMA-like agent (L-NAME) was introduced intraperitoneally at a dose of 25 mg/kg/day from 14 to 20 days of gestation. Trimetazidine (Preduktal, Servier) at a dosage of 3 mg/kg and 6 mg/kg was introduced intragastrically through a probe 1 time per day from 14 to 20 days of gestation. On the 21st day of gestation, functional tests and laboratory tests were performed.

Results. Administration of trimetazidine to animals leads to a pronounced correction of pathological changes in experimental ADMA-like preeclampsia with the greatest effect at a larger dose of the preparation used. There was a significant decrease in systolic and diastolic pressure, respectively, improvement of microcirculation in the placenta, restoration of the NO-synthesizing function of the endothelium, reduction of proteinuria.

Conclusion. The results of the study indicate the potential of using trimetazidine for the correction of morphofunctional changes in preeclampsia and justify the feasibility of further research in this direction.

Keywords: trimetazidine, preeclampsia, endothelial dysfunction, rats, proteinuria, microcirculation

Введение

Около 10% беременностей в мире сопровождается гипертензивными расстройствами, при этом от 2 до 8% приходится на преэклампсию. По данным Росстата, гипертензивные расстройства в период беременности, родов и послеродового периода с 2013 по 2016 г. унесли жизни 100 женщин, а их распространенность у беременных и рожениц составила 164,1 и 81,5 на 1000 родов в 2013 и 2016 гг. соответственно. Кроме того, гипертензивные состояния во время беременности приводят к развитию патологических состояний не только у женщины, но и у плода, способствуя инвалидизации матерей и детей [9]. Проблема профилактики и лечения преэклампсии, а также оценка тяжести течения и перинатальных рисков во многом обусловлена отсутствием единого мнения медицинского сообщества об ее этиологии и патогенезе, хотя изучению данного осложнения беременности посвящено огромное количество исследований по всему миру. При этом все чаще преэклампсия рассматривается с точки зрения эндотелиальной дисфункции (ЭД) [3]. Одним из механизмов развития эндотелиальной дисфункции при преэклампсии является «оксидантный стресс» как результат истощения антиоксидантной системы в условиях тканевой ишемии [6]. Развивающаяся на этом фоне эндотелиальная дисфункция приводит к нарушению микроциркуляции и гипоксии тканей, и как следствие, к развитию полиорганных нарушений, составляющих клинические проявления преэклампсии [8]. Одним из ведущих патофизиологических факторов снижения активности эндотелиальной NO-синтазы (e-NOS) и развития преэклампсии является плацентарная ишемия. Достичь повышения активности NO-синтазы можно снижением ишемических явлений плаценты и оксидативного стресса за счет ингибирования фермента 3-кетоацил-КоА-тиолазы.

В некоторых исследованиях продемонстрированы эндотелиопротективные свойства триметазидина. Селективно ингибируя фермент 3-кетоацил-КоА-тиолазу, триметазидин способствует увеличению количества eNOS, синтезу оксида азота как одного из важнейших факторов вазорелаксации [14]. Триметазидин уменьшает инактивацию оксида азота путем инактивации процессов перекисного окисления липидов и защищает сосудистый эндотелий от прямого повреждающего действия свободных радикалов и гуморальных факторов, что говорит о его противоишемических и антиоксидантных свойствах.

С учетом вышесказанного можно предположить, что применение данного препарата может быть эффективно у беременных с нарушением процессов роста и формирования плаценты на ранних сроках беременности с исходом в плацентарную ишемию и гипертензивные расстройства, основными патогенетическими механизмами которых являются тяжелые нарушения функции эндотелия и оксидантный стресс.

Цель – исследовать эффективность использования препарата триметазидина при коррекции морфофункциональных нарушений, возникающих при ADMA-подобной преэклампсии.

Методика

Исследование проводилось в Центре доклинических и клинических исследований ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. Проведение эксперимента выполнялось в соответствии с нормативно-правовыми актами и руководствами, регламентирующими проведение экспериментальных исследований в Российской Федерации: (Приказ Минздрава России от 01.04.2016 N199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33217-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными хищными млекопитающими», «Руководство по проведению доклинических исследований новых лекарственных средств» под ред. Миронова А.Н., 2012). Этические принципы обращения с лабораторными животными соответствовали «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS N170».

Эксперимент выполнен на 150 белых крысах-самках линии Wistar массой 250-300 г. Для формирования групп беременных животных с заданными сроками, находящихся на раздельном содержании, к самкам (3 животных) подсаживали самцов (2 животных) на 24 ч. Затем животных рассаживали и через 10-14 суток в условиях эфирного сна пальпаторно определяли наличие беременности. В наших экспериментах беременность наступала в 30-40%. Затем беременные крысы были разделены на 4 группы: 1 группа – интактные, 2 группа – Контроль (введение L-NAME), 3 группа – L-NAME + триметазидин (3 мг/кг), 4 группа – L-NAME + триметазидин (6 мг/кг).

ADMA-подобный агент – неселективный блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метилэфир (L-NAME) вводили внутривентриально в дозе 25 мг/кг/сут в течение семи дней (14-20 суток беременности) [1,5]. Триметазидин (Сервье) в дозировке 3мг/кг и 6 мг/кг вводили внутривентриально через зонд в 1 раз в сут. с 14 по 20 суток беременности животными 3 и 4 групп. На 21 сут. беременности лабораторное животное наркотизировали путем внутривентриальной инъекции хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг массы тела, после чего проводились функциональные тесты [4].

Степень эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных оценивали по соотношению показателей эндотелийзависимой вазодилатации и эндотелийнезависимой вазодилатации с последующим расчетом коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД) [7]. Уровень метаболитов NO (то есть суммарную концентрацию нитратов и нитритов, NO_x) определяли колориметрическим методом по развитию окраски в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящим в состав реактива Грисса.

Для получения данных о состоянии микроциркуляции в плаценте на 21 сут. беременности под наркозом в 4 точках измеряли уровень микроциркуляции на расстоянии 1 мм от края плацентарного диска. Значения микроциркуляции выражались в перфузионных единицах (ПЕд) [2].

Сбор мочи у интактных и опытных групп крыс проводился с использованием специальных метаболических клеток. Животное помещалось в клетку на 12 ч. с обеспечением свободного доступа к воде. В основе метода Брандберга-Робертса-Стольниковой лежит кольцевая проба Геллера.

Для исследования содержания жидкости в большом сальнике, производили его взвешивание с последующим высушиванием при 37⁰С в течение 24 ч. и повторным взвешиванием.

Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). Межгрупповые различия анализировались параметрическими (t-критерий Стьюдента) или непараметрическими (критерий Манна-Уитни) методами, в зависимости от типа распределения. Статистическую значимость различий между морфологическими изменениями после их ранжирования оценивали с помощью метода анализа непараметрических данных Манна-Уитни. Расчеты выполнены с помощью статистических программ Microsoft Excel 7.0.

Результаты исследования

После введения L-NAME у беременных крыс происходило значимое повышение артериального давления: САД составляло 193,6±6,28 мм рт.ст., ДАД 150,8±80 мм рт.ст., в то время как у интактных животных показатели систолического и диастолического давления составляли 123,4±3 и 83,8±5,47 мм рт.ст. соответственно. В результате введения триметазида в дозировке 3мг/кг и 6 мг/кг в сутки отмечалось достоверное снижение АД систолического до 174,4±2,84 мм рт.ст и 152,5±1,99 мм рт.ст. соответственно и диастолического до 131,9±3,86 мм рт.ст и 112,5±3,90 мм.рт.ст. соответственно (табл. 1).

Введение L-NAME беременным крысам приводило к нарушению регуляторных механизмов сосудистого тонуса, о чем свидетельствует повышение КЭД с 1,21±0,13 до 2,89±0,25. Курсовое использование в течении 7 сут. триметазида в дозировках 3 мг/кг и 6 мг/кг у беременным животным с ADMA-подобной преэклампсией снижало КЭД до 2,14±0,19 и 1,57±0,15, что свидетельствует об улучшении функции эндотелия.

У животных с ADMA-подобной преэклампсией наблюдалось снижение микроциркуляции с 472,6±22,44 ПЕд до 215,6±9,29 ПЕд. Введения триметазида в исследуемых дозах восстанавливало микроциркуляцию до 331,9±17,20 ПЕд и 402,3±15,81 ПЕд соответственно.

Влияние триметазида в дозировках 3 мг/кг и 6 мг/кг на значения показателей 12-часового диуреза и протеинурии при моделировании ADMA-подобной преэклампсии наглядно представлены в табл. 2. Моделирование ADMA-подобной преэклампсии не вызывало достоверных изменений суточного диуреза у беременных крыс, в то же время характеризовалось умеренной протеинурией значения которой достигали 2,34±0,14 г/л (p<0,05). Введение триметазида в дозировках 3 мг/кг и 6 мг/кг с 14 до 20 сут. у беременных животных с моделированием ADMA-

подобной преэклампсии значительно снижало по сравнению с контрольной группой показатели белка в моче, однако эти значения не достигали целевых у интактных самок.

Таблица 1. Влияние триметазида на АД, КЭД и микроциркуляцию в плаценте при ADMA-подобной преэклампсии

Группы	интактные	контроль	триметазидин	
			3 мг/кг	6 мг/кг
САД, мм.рт.ст.	123,4±3,54*	193,6±6,28 [#]	174,4±2,84**	152,5±1,99**
ДАД, мм.рт.ст	83,8±5,47*	150,8±4,80 [#]	131,9±3,86**	112,3±3,90**
КЭД, усл.ед.	1,21±0,13*	2,89±0,25 [#]	2,14±0,19**	1,57±0,15*
Микроциркуляция, Пед	472,6±22,44*	215,6±9,29 [#]	331,9±17,20**	402,3±15,81**

Примечание: САД, ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.); КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции (у.е.); Пед – перфузионные единицы; [#] – p<0,05 в сравнении с группой интактных животных; * – p<0,05 в сравнении с группой контроля

Исследование NO-синтезирующую функцию эндотелия проводилась на основании определения нитрит – ионов NOx в плазме крови с 2,20±0,06 мкмоль/дЛ до 1,27±0,01 мкмоль/дЛ. Введение триметазида в дозах 3 мг/кг и 6 мг/кг достоверно (p<0,05) увеличивал значение содержание нитрит-ионов (NOx) в плазме крови у животных с ADMA-подобной преэклампсией до 1,60±0,03 мкмоль/дЛ и 1,74±0,01 мкмоль/дЛ соответственно.

Таблица 2. Влияние триметазида на диурез и протеинурию при ADMA-подобной преэклампсии

Группы	интактные	Контроль	триметазидин	
			3 мг/кг	6 мг/кг
Объем мочи, мл/100 г/1/2 сут	5,4±0,22	5,63±0,21	5,75±0,21	5,65±0,25
Протеинурия, г/л	0,85±0,07*	2,34±0,14 [#]	1,7±0,1**	1,33±0,07**

Примечание: САД, ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.); КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции (у.е.); Пед – перфузионные единицы; [#] – p<0,05 в сравнении с группой интактных животных; * – p<0,05 в сравнении с группой L-NAME

Введение триметазида в дозировках 3 мг/кг и 6 мг/кг с 14 до 20 сут. у беременных животных с моделированием ADMA-подобной преэклампсии значительно снижало содержание жидкости в тканях большого сальника с 55,44±0,87% (p<0,05) у животных получавших L-NAME, до 48,67±1,02% и 46,76±1,74% соответственно и стремилось к показаниям у интактных крыс (44,52±0,91%).

Обсуждение результатов исследования

При морфологическом исследовании плаценты у женщин перенесших преэклампсию исследователи отмечают нарушение в ее формировании. Это проявляется в том, что происходит не полное прорастание ворсин хориона в спиральные артерии матери. При этом спиральные артерии сохраняют свои слои вплоть до мышечного, что приводит к ишемии трофобласта [11, 12]. Ответной реакцией на ишемию является выделение большого количества гуморальных факторов, действие которых и приводит в конечном итоге к развитию дисфункции эндотелия [11, 17]. В связи с этим, логично было предположить, что препараты обладающие противоишемическим действием могут опосредовано влиять на дисфункцию эндотелия. Однако, сведения о том, что преэклампсия развивается чаще у женщин с заболеваниями ассоциированными с нарушением функции эндотелия а так же разнообразие клинических вариантов ее проявления, не дает на сегодняшний день точного ответа на вопрос: «Что же первично – ишемия плаценты или дисфункция эндотелия». Но очевидно, что дисфункция эндотелия и ишемия плаценты взаимопотенцирующие компоненты патогенеза преэклампсии.

Выбранная нами модель преэклампсии, не смотря на то, что вызывается вазоактивным ADMA-подобным веществом, имеет и ишемический компонент. По всей видимости, сосуды плаценты наиболее чувствительны к L-NAME [13, 18], что обуславливает их спазм и последующую ишемию вплоть до некротических явлений [15, 16].

Результаты проведенных экспериментов убедительно свидетельствуют о выраженных дозозависимых положительных эффектах триметазида при коррекции морфофункциональных нарушений возникающих у животных с ADMA-подобной преэклампсией. Механизмом реализации протективного действия может служить ингибирование фермента 3-кетоацил-КоА-тиолазы. Уменьшение дефицита кислорода приводит к уменьшению степени ишемии, что приводит к уменьшению выделения гуморальных факторов приводящих к дисфункции эндотелия. Кроме этого, ингибирование фермента 3-кетоацил-КоА-тиолазы приводит к снижению образования перекисных радикалов, что приводит к уменьшению инактивации ими NO [15, 16].

Вывод

Введение животным триметазида в дозировке 3 мг/кг и 6 мг/кг в сутки приводит к выраженной коррекции патологических изменений при экспериментальной ADMA-подобной преэклампсии с наибольшим эффектом в большей дозе используемого препарата. Отмечалось достоверное снижение САД и ДАД, улучшение микроциркуляции в плаценте, восстановление NO-синтезирующей функции эндотелия, уменьшении протеинурии. Полученные данные экспериментально обосновывают перспективность использования триметазида при преэклампсии и актуальность дальнейших исследований в этом направлении.

Литература (references)

1. Анциферова О.Е., Локтева Т.И., Гуреев В.В. и др. Сравнительное исследование морфофункциональных нарушений при моделировании ADMA-подобной преэклампсии и гипоперфузии в плаценте // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №4. – С. 120. [Anciferova O.E., Lokteva T.I., Gureev V.V. i dr. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2016. – N4. – P. 120. (in Russian)]
2. Артюшкова Е.Б., Пашков Д.В., Покровский М.В. и др. Возможности фармакологической коррекции хронической ишемии конечности в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т.71, №3. – С. 23-25. [Artyushkova E.B., Pashkov D.V., Pokrovskij M.V. i dr. *EHksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimental and clinical pharmacology – 2008. – V.71, N3. – P. 23-25. (in Russian)]
3. Воднева Д.Н. Роль маркеров инвазии трофобласта в развитии преэклампсии и опухолевой прогрессии / Д.Н. Воднева, Р.Г. Шмаков, А.И. Щеголев // Акушерство и гинекология. – 2013. – №11. – С. 9-12. [Vodneva D.N. *Akusherstvo i ginekologiya*. Obstetrics and gynecology. – 2013. – N11. – P. 9-12. (in Russian)]
4. Гуреев В.В., Полянская О.С., Должиков А.А. Коррекция ADMA-подобного гестоза в эксперименте с помощью ингибитора аргиназы L-норвалина и препаратов, входящих в стандартную схему лечения // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье – 2012. – №2. – С. 14-20. [Gureev V.V., Polyanskaya O.S., Dolzhikov *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik CHelovek i ego zdorov'e*. Kursk Scientific and Practical Journal Human and his health. – 2012. – N2. – P. 14-20. (in Russian)]
5. Гуреев В.В., Ступакова Е.Г., Гуреева Е.Г., и др. Новые подходы к коррекции ADMA-подобного гестоза // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – Т.26, №11-1(182). – С. 157-160. [Gureev V.V., Stupakova E.G., Gureeva E.G., I dr. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya*. Scientific statements of Belgorod State University. – 2014. – V.26, N11-1(182). – P. 157-160. (in Russian)]
6. Красный А.М., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. и др. Окислительный стресс при преэклампсии и при нормальной беременности // Акушерство и гинекология. – 2016. – №5. – С. 90-95. [Krasnyj A.M., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. i dr. *Akusherstvo i ginekologiya*. Obstetrics and gynecology. – 2016. – N5. – P. 90-95. (in Russian)]
7. Покровский М. В., Кочкаров В. И., Покровская Т. Г. и др. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – №10 (91). – С. 72-77. [Pokrovskij M. V., Kochkarov V. I., Pokrovskaya T. G. i dr. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. Kuban Scientific Medical Herald. – 2006. – N10 (91). – P. 72-77 (in Russian)]
8. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унанян А.Л. и др. Оценка эффективности терапии преэклампсии в зависимости от тяжести гестационной дисфункции эндотелия // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т.13. – №3. – С. 4-8. [Sidorova I.S., Nikitina N.A., Unanyan A.L. I dr. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. – 2013. – V.13, N3. – P. 4-8. (in Russian)]

9. Ходжаева З.С. Клинико-патогенетические особенности ранней и поздней преэклампсии / З.С. Ходжаева, Е.А. Коган, Н.И. Клименченко и др. // Акушерство и гинекология. – 2015. – №1. – С. 12-17. [Hodzhaeva Z.S. *Akusherstvo i ginekologiya*. Obstetrics and gynecology. – 2015. – N1. – P. 12-17. (in Russian)]
10. Buhimsch I.A., Saade G.R., Chwalisz K. et al. The nitric oxide pathway in pre-eclampsia: pathophysiological implications // *Human Reproduction Update*. – 1998. – V.4, N1. – P. 25-42.
11. Ducray J.F., Naicker T., Moodley J. Pilot study of comparative placental morphometry in pre-eclamptic and normotensive pregnancies suggests possible maladaptations of the fetal component of the placenta // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2011. – V.156, N1. – P. 29-34.
12. Fang M.R., Li J.C. Evaluation of the efficacy of ligustrazine collaborated with magnesium sulfate in the treatment of pregnancy-induced hypertension in rats // *Shi Yan Sheng Wu Xue Bao, Journal of experimental biology*. – 2005. – V.38(1). – P. 45-53.
13. Grill S., Rusterholz C., Zanetti-Dällenbach R. et al. Potential markers of preeclampsia. A review // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2009. – V.14, N7. – P. 70.
14. Mahfoudh-Boussaid A., Hadj Ayed Tka K. et al. Effects of trimetazidine on the Akt/eNOS signaling pathway and oxidative stress in an in vivo rat model of renal ischemia-reperfusion // *Renal failure*. – 2014. – V.36(9). – P. 1436-1442.
15. Rosselli M., Keller P.J., Dubey R.K.. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction // *Human Reproduction Update*. – 1998. – V.4, N1. – P. 3-24.
16. Rui-qiong M.A., Sun Min-na, Yang Zi. Effects of preeclampsia-like symptoms at early gestational stage on fetoplacental outcomes in a mouse model // *Chinese Medical Journal*. – 2010. – N.123(6). – P. 707-712.
17. Sheppard S.J., Khalil R.A. Risk Factors and Mediators of the Vascular Dysfunction Associated with Hypertension in Pregnancy // *Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets*. – 2010. – V.10(1). – P. 33-52.
18. Wang Q.J., Song B.F., Zhang Y.H. Expression of RGC32 in human normal and preeclamptic placentas and its role in trophoblast cell invasion and migration // *Placenta*. – 2015. – V.36(4). – P. 350-356.

Информация об авторах

Анциферова Оксана Евгеньевна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». E-mail: AnciferovaO@ya.ru

Юракова Алеся Викторовна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». E-mail: lysenko.av@bk.ru

Северинова Ольга Владимировна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». E-mail: frendic@mail.ru

Локтева Татьяна Ивановна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». E-mail: 1161778@bsu.edu.ru

Гуреев Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». E-mail: produmen@mail.ru

УДК 618.1:616.07 (584.5)

СОСТОЯНИЕ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ У ЖЕНЩИН С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ И ОПУХОЛЕВИДНЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ

© Холова С.Х., Ниязова С.Д., Хушвахтова Э.Х., Болиева Г.У.

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии Республики Таджикистан, 734002, Душанбе, ул. М. Турсунзаде, 31

Резюме

Цель. Изучить клинико-anamnestические особенности женщин репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников и дисгормональными заболеваниями молочных желез.

Методика. Проведен перспективный анализ клинико-anamnestических данных пациенток репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников.

Результаты. У обследованных пациенток установлена высокая частота экстрагенитальной и гинекологической патологии. У 47,1% (148) пациенток патология яичников сочетается с различными видами нарушения менструального цикла. У женщин активного детородного возраста различные типы нарушения менструального цикла в 2,2 раза выше с доброкачественными опухолями яичников по сравнению с опухолевидными образованиями яичников. При этом у пациенток позднего репродуктивного возраста с опухолевидными образованиями яичников в 1,4 раза выше нарушения менструального цикла, чем у женщин с доброкачественными опухолями яичников. В то же время заболевания молочных желез в большей степени были представлены диффузными формами фиброзно-кистозной мастопатии.

Заключение. Риск развития опухолей яичников и дисгормональных заболеваний молочных желез увеличивается у женщин с хроническими воспалительными процессами органов гениталий, патологией менструальной функции, ранее перенесенными оперативными вмешательствами органов гениталий, гиперпластическими процессами эндо- и миометрия.

Ключевые слова: доброкачественные новообразования яичников, доброкачественные опухоли яичников, опухолевидные образования яичников, репродуктивный возраст, доброкачественные заболевания молочных желез

CONDITION OF MAMMAL GLANDS IN WOMEN WITH BENIGN OVARIAN TUMORS

Kholova S.H., Niyazova S.D., Khushvakhtova E.Kh., Bolieva G.U.

Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 31 M. Tursunzade St., 734002, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Abstract

Objective. To study the clinical and anamnestic features of women of reproductive age with benign tumors (MILF) and tumor-like formations of the ovaries (OOJ) and dyshormonal diseases of the mammary glands.

Methods. A prospective analysis of clinical and anamnestic data of patients of reproductive age with MU and OV ovarian tumor formations was carried out.

Results. In the examined patients, a high frequency of extragenital and gynecological pathology was established. In 47.1% (148) patients, ovarian pathology is combined with various types of menstrual disorders. In women of active childbearing age, various types of menstrual disorders are by 2.2 times higher with benign ovarian tumors compared with tumor-like ovarian formations. At the same time, patients of late reproductive age with ovarian tumor formations are by 1.4 times more disturbed in the menstrual cycle than women with benign ovarian tumors. At the same time, diseases of the mammary glands were represented to a greater extent by diffuse forms of fibrocystic mastopathy.

Conclusions. The risk of developing ovarian tumors and dyshormonal diseases of the mammary glands increases in women with chronic inflammatory processes of the organs of the genitals, pathology of menstrual function, previously undergone by surgical interventions of the organs of the genitals, hyperplastic processes of endo- and myometrium.

Keywords: benign tumors of the ovaries, benign ovarian tumor, ovarian tumor formation, reproductive age, benign diseases of the breast

Введение

Исследования последних лет, показывают, что частота опухолей яичников имеет тенденцию к увеличению, при этом прирост заболеваемости за последнее десятилетие оценивается с 6-11% до 19-25% от общего числа опухолей репродуктивной системы женщины. Большая часть образований представлены доброкачественными структурами – на них приходится 75-87% от общего числа новообразований [2, 4]. Опухелевидные ретенционные образования составляют 70,9%.

Доброкачественные заболевания молочных желез (ДЗМЖ) являются одними из наиболее распространённых заболеваний женского организма, частота которых в современном обществе достигает 60-80%, а среди лиц с гинекологическими заболеваниями данная аномалия выявляется у значительного большинства (90%) пациенток [3, 4, 6, 8]. Наиболее частыми спутниками дисгормональных заболеваний молочных желез со стороны органов малого таза являются воспалительные процессы в придатках матки, кистозные изменения в яичниках, нарушения генеративной и менструальной функций, гиперпластические процессы эндо- и миометрия [5, 7, 13, 14]. Наибольший удельный вес доброкачественной патологии молочных желез составляют гиперпластические процессы, объединённые общим термином «фиброзно-кистозная болезнь» или «мастопатия» [3, 4, 8]. В настоящее время более половины случаев злокачественной патологии женской репродуктивной сферы приходится на долю рака молочной железы [7, 9]. Сегодня ни у кого нет сомнений, что в основе ДЗМЖ и целого ряда гинекологических заболеваний лежат общие этиопатогенетические механизмы [1, 4].

Актуальность проблемы заболевания молочной железы обусловлена высокой частотой (30-70%) их сочетание с патологическими процессами органов малого таза, неуклонным их ростом, а также отсутствием научной и организационно обоснованных принципов профилактики и патогенетической их терапии [1, 2, 4].

Несмотря на наличие большого числа исследований, вопросы своевременной диагностики и лечения патологических процессов молочных желез у женщин с гинекологическими заболеваниями не теряют свою актуальность, что обусловлено потенцирующим влиянием патологии органов малого таза на состояние молочных желез [5, 9-12].

Цель исследования: изучить клинико-anamnestические особенности женщин репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников и дисгормональными заболеваниями молочных желез.

Методика

Для реализации цели исследования проведен перспективный анализ клинико-anamnestических данных пациенток репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями яичников (ДОЯ) и опухолевидными образованиями яичников (ООЯ). Обследованные подразделены в II группы: 221 женщина активного репродуктивного возраста (19-35 лет средний возраст $26,6 \pm 0,5$) – I группа и 93 позднего репродуктивного возраста (36-45 лет средний возраст $40,01 \pm 0,5$) – II группа.

Критериями включения в исследования являлись: возраст 19-45 лет; наличие клинических, эхографических и морфологических признаков доброкачественных новообразований яичников и дисгормональных заболеваний молочных желез, информированное согласие женщины на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования являлись: наличие подозрения или подтверждения злокачественных процессов; беременность и послеродовый период; лактация; использование гормональной контрацепции и заместительной гормональной терапии в течение последних 6 мес.

В комплекс обследования включены традиционные методы клинического и лабораторного исследования: биохимические анализы крови, исследование системы гемостаза, ультразвуковое исследование органов малого таза и молочных желез, доплерометрическое исследование, рентгеномаммография, кольпоскопия, цитологическое исследование, бактериологическое исследование, иммуноферментным методом определяли гормоны в крови, исследование опухолевых маркеров, гистероскопия, диагностическая и лечебная лапароскопия.

Морфологическому исследованию подвергнуты весь операционный материал и удаленные макропрепараты. Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием программы «Statistica 6.0» с определением средних значений (M), ошибки средней (m), критерия достоверности Стьюдента-Фишера (t), уровня значимости (p).

Результаты исследования

Основным поводом обращения пациенток за медицинской помощью у большинства обследованных пациенток (262; 83,4%) явился болевой синдром. На нерезкие боли внизу живота и в пояснице в 2,8 и 2,1 раз чаще жаловались пациентки активного и позднего репродуктивного возраста с ООЯ. В то время как острые боли внизу живота в 3,3 раза больше зарегистрированы у больных активного репродуктивного возраста и у 42,4±8,6% – позднего детородного возраста с ДОЯ. При этом 77 (43,7±3,7%) больным потребовалась экстренная госпитализация в стационар для проведения оперативного лечения. Причиной острых болей явились – напряженная киста яичника, перекрут ножки кисты яичника или разрыв капсулы кисты яичника.

В наших исследованиях у 47,1% (148) пациенток патология яичников сочетается различными видами нарушения менструального цикла (НМЦ). При этом у женщин активного детородного возраста различные типы НМЦ в 2,2 раза выше с ДОЯ по сравнению с ООЯ. А у пациенток позднего репродуктивного возраста с ООЯ в 1,4 раза выше НМЦ, чем у женщин с ДОЯ. Только у 9% женщин активного детородного и 15,1% позднего репродуктивного возраста с ДОЯ патологический процесс, протекал бессимптомно. Частота бессимптомных ООЯ встречалась у каждой пятой (24,4±4,3%) женщин активного и у каждой третьей (30±5,9%) позднего репродуктивного возраста.



Рис. 1. Частота нарушения менструального цикла у женщин репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников

Как видно из рис. 1, самым частым видом нарушения менструального цикла являются ациклические кровотечения – 47 (31,7%) на втором месте альгодисменорея – 41 (27,7%). У 38 (25,7%) больных имело место гипоменструальный синдром и у 22 (14,9%) – гиперполименорея.

При анализе полученных данных, установлены различные типы нарушения менструального цикла, которые преобладают у пациенток позднего репродуктивного возраста с ДНЯ (55-59,1%), чем у больных активного детородного возраста (93-42,1%). При этом у женщин позднего детородного возраста чаще встречается НМЦ по типу ациклических кровотечений (49%), а у больных активного детородного возраста – альгодисменорея (41,9%). Гиперполименорея встречалась у каждой десятой (10-10,8%) и у каждой пятой (21,8%) пациентки активного и позднего репродуктивного возраста, соответственно.

В результате сбора анамнеза и обследования выявлена высокая частота сопутствующих гинекологических заболеваний у женщин с ДОЯ и ООЯ. Сравнительный анализ сопутствующих гинекологических заболеваний показал, что более высокая частота их встречается у пациенток позднего репродуктивного возраста, чем у больных активного детородного возраста. Так хронический метроэндометрит диагностирован у 54 (58,1%) и 72 (32,6%), кольпиты – у 38 (40,9%) и 93 (42,1%), аднексит – у 27 (29,3) и 43 (19,5%), миома матки – у 23 (24,7%) и 19 (8,6%), недостаточность тазового дна – 22 (23,6%) и 11 (4,9%) соответственно. У женщин позднего и активного репродуктивного возраста был выявлен аденомиоз, т.е. у 9 (9,7%) и 13 (5,9%) пациенток, соответственно.

При объективном осмотре метаболический синдром выявлен у каждой пятой (40-20,4%) женщины активного и у каждой третьей (34-36,6%) пациентки позднего репродуктивного возраста. Дефицит массы тела по частоте был выше у женщин активного возраста (106-47,9%), чем у пациенток позднего репродуктивного возраста (26-27,9%). Установлено, что в группе больных с ДОЯ ожирение в 3 раза, а заболевания щитовидной железы в 7,3 раза диагностируется чаще, чем у женщин с ООЯ.

В структуре экстрагенитальной патологии у пациенток преобладали заболевания щитовидной железы (188 -59,9%), причем у 106 (56,4%) отмечалось диффузное увеличение щитовидной железы II степени. Анемия различной степени тяжести выявлена у 159 (53,5%) больных, из них в 33 (19,6%) случаях средней степени и у 7 (4,2%) тяжелой степени. Это связано с длительным кровотечением при НМЦ и поздним обращением за медицинской помощью.

Заболевание почек и мочевыделительной системы установлено у 162 (51,6%) женщин, болезни желудочно-кишечного тракта – у 99 (31,5%). В 132 (42,3%) случаях у женщин имело место дефицит массы тела. В 79 (25,2%) случаях у больных диагностирован метаболический синдром. Из них в 58,2% случаях имело место ожирения II-III степени. Среди ЭГЗ патология гепатобилиарной системы занимает 6-е место, достигая 28,4%. При сравнительном анализе сопутствующей экстрагенитальной патологии установлено, что у пациенток активного репродуктивного возраста по частоте преобладают заболевания щитовидной железы, далее анемия различной степени, заболевания мочевыделительной системы, заболевания ЖКТ, патология гепатобилиарной системы. У больных позднего детородного возраста превалировала патология гепатобилиарной системы, затем по частоте выявлено анемия различной степени, заболевания мочевыделительной системы. Заболевание ЖКТ и диффузное увеличение щитовидной железы встретились с одинаковой частотой.

Таким образом, анализ сопутствующей экстрагенитальной патологии у женщин при доброкачественных опухолях яичников показал, что ее частота и тяжесть выраженности вполне обосновано, увеличивается с возрастом больных. Предрасполагающим факторами возникновения ДОЯ являются ожирение, сахарный диабет и заболевания щитовидной железы.

Всем обследованным пациенткам с доброкачественными новообразованиями яичников на 7-11 дни менструального цикла, после объективного осмотра проведено исследование состояния молочных желез методом УЗИ. Результаты исследования, приведенные в таблице, показывают, что у 166 (61%) пациенток, имеет место различные доброкачественные заболевания молочных желез.

Таблица. Структура дисгормональных заболеваний молочных желез при ультразвуковом исследовании у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников

Нозология	Абс	%
1. Диффузная форма фиброзно-кистозной болезни преобладанием:	143	86,1±3,1
- фиброзно-кистозного компонента	39	27,3±3,7
- железисто-кистозного компонента	53	37,1±4,03
- фиброзного компонента	24	16,8±3,1
- железистого компонента	27	18, ±3,2
2. Очаговая мастопатия	11	6,6±2,2
3. Фиброаденома	5	1,8±0,8
4. Фиброзная деформация стромы	7	2,6±0,9
5. Патологии не выявлено	106	39±2,9
Всего обследовано	272	

Среди патологии молочной железы на первом месте по частоте занимает диффузная форма фиброзно-кистозной болезни с преобладанием железисто-кистозного компонента (37,1±4,03). Далее по частоте установлена фиброзно-кистозная болезнь с преобладанием фиброзно-кистозного компонента. Исследования показали, что высокая частота ДЗМЖ у обследованных женщин связана сочетанием ДОЯ и ООЯ с гиперпластическими процессами эндометрия (25,3%), воспалительными процессами матки (40,1%), придатков и шейки матки (22,3 и 28,2%) соответственно.

Анализ результатов проведенного исследования установило что, доброкачественные новообразования яичников у женщин репродуктивного возраста сочетались высоким уровнем дисгормональных заболеваний молочных желез. При этом во всех возрастных группах

превалировала диффузная форма фиброзно-кистозной болезни. Если у женщин молодого возраста с доброкачественными заболеваниями молочных желез преобладал железистый и железисто-кистозный компонент, то у пациенток старшей возрастной группы фиброзный и фиброзно – кистозный компонент, также отмечались возрастные иволютивные изменения у некоторых женщин позднего репродуктивного возраста. Все пациентки с доброкачественными заболеваниями молочных желез консультированы маммологом, получали терапию и находились под динамическим наблюдением.

Обсуждение результатов исследования

Доброкачественные образования яичников являются довольно часто встречаемой патологией репродуктивной системы женщин [1, 2]. Данные нашего исследования о том, что сочетанное поражение молочных желез и яичников представлены диффузными формами фиброзно-кистозной мастопатии, а также наличия высокой корреляции между частотой развития экстрагенитальных заболеваний у пациенток с патологиями яичников с различными видами нарушения менструального цикла, подтверждаются с результатами аналогичных научных работ. Так, в исследованиях, проведенных разными авторами, при наличии патологии менструальной функции отмечается увеличение риска развития опухолевидных образований яичников в 3,4 раза, доброкачественных опухолей яичников – в 2,8 раз [2, 4, 7, 14], у 69% больных с доброкачественными новообразованиями яичников имеются патологические изменения в ткани молочных желез [3, 4, 6, 8].

Согласно данным других исследований, у пациенток с миомой матки, находящихся в репродуктивном возрасте, патологические изменения в молочных железах выявлены у 82% пациенток, с эндометриозом – у 73%-87% женщин, с нейроэндокринными гинекологическими заболеваниями (эндометриоз, миома, полипы эндометрия, стойкая гиперплазия эндометрия при синдроме поликистозных яичников, гиперпролактинемии, гиперандрогении, гипо- и гипергонадотропной аменорее) – у 97,8% [2, 7, 8]. Кроме того, высокий риск развития опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичников у женщин активного детородного возраста с различными типами нарушения менструального цикла, также констатируется в вышеприведенных работах.

Заключение

Таким образом, риск развития опухолей яичников и дисгормональных заболеваний молочных желез увеличивается у женщин с хроническими воспалительными процессами органов гениталий, патологией менструальной функции, ранее перенесенными оперативными вмешательствами органов гениталий, гиперпластическими процессами эндо – и миометрия. Женщины с патологией органов малого таза формируют групп риска по развитию опухолей и опухолевидных образований яичников, а также доброкачественных заболеваний молочных желез. Пациентки с доброкачественными новообразованиями яичников (ДНЯ) нуждаются в детальном обследовании соматического и гинекологического статуса. Для успешного лечения ДНЯ и патологии молочных желез необходимо параллельное проведение терапии воспалительных процессов органов малого таза.

Литература (references)

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. – 2012. – №1. – С. 18-24. [Aksel' Ye.M. *Onkoginekologiya*. Oncogynecology. – 2012. – N1. – P. 18-24. (in Russian)]
2. Ашрафян Л.А., В.И. Киселёв Опухоли репродуктивной системы (этиология, патогенез). – М.: Компания «Димитрейд График Групп». – 2007. – 151 с. [Ashrafyan L.A., Kisilev V.I. *Opukholi reproductivnoy sistemy (etiologiya, patogenez)*. Tumors of the reproductive system (etiology, pathogenesis). – Moscow: Dimitreyd Graph Group Company, 2007. – 151 p. (in Russian)]
3. Болиева Г.У Доброкачественные заболевания молочных желез при гиперпластических процессах эндо- и миометрия: Автореф. дис. ... к.м.н. – Душанбе. – 2006. – 24 с. [Boliyeva G.U. *Dobrokachestvennyye zabolovaniya molochnykh zhelez pri giperplasticheskikh protsessakh endo- i miometriya (cand. dis.)*. Benign diseases of the mammary glands in hyperplastic processes endo- and myometrium (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Dushanbe. – 2006. – 24 p. (in Russian)]

4. Давыдова М.И., Лetyагина В.П. Клиническая маммология. – М: АБВ-пресс, 2010. – 152 с. [Davydova M.I., Letyagina V.P. *Klinicheskaya mammologiya*. Clinical mammology. – М: ABV-press, 2010. – 152 p. (in Russian)]
5. Гатаулина Р.Г., Терёшин А.Т., Сосновский И.Б. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования. – Краснодар: «Юг», 2013. – 388 с. [Gataulina R.G., Teroshin A.T., Sosnovskiy I.B. *Dobrokachestvennyye opukholy i opukholevidnyye obrazovaniye*. Benign tumors and tumor-like formations. – Krasnodar: "South", 2013. – 388 p. (in Russian)]
6. Кузнецова Е.П. Анализ гистологической характеристики объемных образований яичников у оперированных женщин репродуктивного возраста // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2008. – С. 388-389. [Kuznetsova Ye.P. *Materialy IV s"yezda akusherov-ginekologov Rossii*. Proceedings of the IV Congress of Obstetricians and Gynecologists of Russia. – Moscow, 2008. – P. 388-389. (in Russian)]
7. Кузнецова Е.П., Серебренникова К.Г., Протопопова Т.А. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика больных с опухолевидными образованиями и доброкачественными опухолями яичников // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2008. – Т.3, №1. – С. 51-57. [Kuznetsova Ye.P., Serebrennikova K.G., Protopopova T.A. i dr. *Vestnik natsional'nogo medikokhirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. Bulletin of the National Medical-Surgical Center named after N.I. Pirogov. – 2008. – V.3, N1. – P. 51-57. (in Russian)]
8. Хушвахтова Э.Х. Гиперпластические процессы репродуктивной системы женщин различных возрастных групп: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Бишкек, 2012. – 47 с. [Khushvakhtova E.Kh. *Giperplasticheskiye protsessy reproduktivnoy sistemy zhenshchin razlichnykh vozrastnykh grupp (doct. dis)*. Hyperplastic processes of the reproductive system of women of different age groups (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Bishkek, 2012. – 47 p. (in Russian)]
9. Родионов В.В., Сметник А.А. Доброкачественные заболевания молочных желез // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2018. – №1(19). – С. 90-100 [Rodionov V.V., Smetnik A.A. *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniya*. Obstetrics and gynecology: News. Opinions. Learning. – 2018. – N1 (19). – P. 90-100. (in Russian)]
10. Айламазян Э.К., Семиглазов В.Ф., Байлюк Е.Н. и др. Современные подходы к профилактике рака молочной железы у больных пролиферативными процессами репродуктивной системы // Медицинский академический журнал. – 2006. – Т.6, №3. – С. 16-27 [Aylamazyan E.K., Semiglazov V.F., Baylyuk Ye.N. i dr. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal*. Medical Academic Journal. – 2006. – V.6, N3. – P. 16-27. (in Russian)]
11. Черенков В.Г., Чистякова Т.В., Хазов А.В. Маммографический скрининг: результаты, перспективы оценки репродуктивного здоровья и профилактики рака // Вопросы онкологии. – 2010. – Т.56, №1. – С. 58-61 [Cherenkov V.G., Chistyakova T.V., Khazov A.V. *Voprosy onkologii*. Oncology questions. – 2010. – V.56, N1. – P. 58-61. (in Russian)]
12. Кулагина Н.В. Терапия фиброзно-кистозной болезни молочных желез у пациенток с миомой матки // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2010. – №1. – С. 40-43 [Kulagina N.V. *Opukholy zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. Tumors of the female reproductive system. – 2010. – N1. – P. 40-43. (in Russian)]
13. Azhar E., Seifer D.B., Melzer K. et al. Knowledge of ovarian reserve and reproductive choices // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. – 2015. – V.32, N3. – P. 409-415.
14. Weghofer A., Gleicher N., Barad D. Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2011. – V.9. – P. 23-34.

Информация об авторах

Холова Саноат Холевна – соискатель ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии». Республика Таджикистан. E-mail: sanoat.holova@bk.ru

Ниязова Саёра Джумаевна – аспирантка ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии». Республика Таджикистан. E-mail: niyazova saiyora@mail.ru

Хушвахтова Эргашой Хушвахтовна – доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии». Республика Таджикистан. E-mail: hushvaxtova@mail.ru

Болиева Гульнора Ульжаевна – старший научный сотрудник гинекологического отдела ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии». Республика Таджикистан. E-mail: 28082005@mail.ru

УДК 616.831.-005.1-06:616.89-008.454-085.214.2

ДИНАМИКА ВЫРАЖЕННОСТИ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

© Головина О.С., Елисеева Е.В., Калинин Д.П., Калинин П.П., Переломова О. В.

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Россия, 690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2

Резюме

Цель. Оценить динамику уровня тревожно-депрессивных расстройств у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта на фоне приема препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе.

Материалы и методы. Обследовано 53 пациента (37 мужчин и 16 женщин) в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта, средний возраст составил $60,8 \pm 5,3$ г. Нейropsychологическое обследование включало следующие тесты: шкала Гамильтона, шкала Спилбергера-Ханина, степень инвалидизации после инсульта по шкале Рэнкина.

Результаты. После курсового приема препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе, уменьшились выраженность тревоги и депрессии в основной группе на 31,56%, $p < 0,05$; в группе сравнения без положительной динамики, степень инвалидизации в основной группе уменьшилась на 53%, $0,94 \pm 0,6$, $p < 0,05$; и в группе контроля на 18%, $1,78 \pm 0,68$, $p < 0,05$.

Заключение. Применение препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в суточной дозировке 0,036 г. у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта статистически значимо уменьшает выраженность депрессивных расстройств, улучшается фон настроения, регрессируют соматические сенсорные симптомы, уменьшается выраженность неврологического дефицита. За время лечения препаратом не было зарегистрировано побочных эффектов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, ранний восстановительный период, депрессия, неврологический дефицит, антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе

DYNAMICS OF THE SEVERITY OF ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS IN PATIENTS IN THE EARLY RECOVERY PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

Golovina O.S., Eliseeva E.V., Kalinsky D.P., Kalinsky P.P., Perelomova O.V.

Pacific State Medical University, 2, prospekt Ostryakova, 690002, Vladivostok, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the effect of the drug containing antibodies to the brain-specific protein S-100 and endothelial NO-synthase on the degree of post-stroke of the level of depression in the early recovery period.

Materials and methods. 53 patients (37 men and 16 women) were examined in the early recovery period of ischemic stroke, the average age was $60,8 \pm 5,3$ g. The neuropsychological examination included the following tests: scale of Hamilton, the degree of disability after a stroke on the Rankin scale.

Results. After medication of the drug containing antibodies to the brain-specific protein S-100 and endothelial NO-synthase, the severity of depression in the main group decreased by 31.56%, $p < 0.05$; in the comparison group without positive dynamics, the degree of disability in the main group decreased by 53%, 0.94 ± 0.6 , $p < 0.05$; and in the control group – by 18%, 1.78 ± 0.68 , $p < 0.05$.

Conclusions. The use of the preparation containing antibodies to the brain-specific protein S-100 and endothelial NO-synthase at a daily dosage of 0.036 g in patients in the early recovery period of ischemic stroke significantly reduces the severity of depressive disorders, improves the mood background, regresses somatic sensory symptoms, decreases the severity of neurological deficit. During the drug treatment, no side effects were reported.

Keywords: ischemic stroke, early recovery period, depressive symptoms, antibodies to the brain-specific protein S-100 and endothelial NO-synthase

Введение

Тревожно-депрессивные расстройства в постинсультном периоде по данным различных авторов выявляются у 27-73% пациентов [4, 5, 8]. Механизмы развития постинсультной депрессии изучены недостаточно [7, 12]. Считается, что развитие депрессии после инсульта обусловлено возрастом, чаще встречается в женской популяции, имеется связь с семейным положением (отсутствием супруга или супруги) [16]. По данным R.G. Robinson и соавт., с нейробиологической точки зрения развитие депрессии после ОНМК связано с поражением левой лобной области [19]. В то же время, не все исследователи обнаружили связь между локализацией очага инсульта и развитием постинсультной депрессии [15]. Также по данным многочисленных авторов, имеется связь между выраженностью неврологического дефицита и тяжестью постинсультной депрессии [15, 19].

По данным P.L. Morris и соавт. наличие депрессии после инсульта в 3,4 раза повышало риск смертности в течение 10 лет [17]. Эти данные позволяют предположить, что лечение постинсультной депрессии, вероятно позитивно скажутся на нейрореабилитационном потенциале пациента за счет уменьшения выраженности неврологического дефицита и как следствие уменьшение смертности [20]. Лечение постинсультной депрессии в первую очередь включает назначение антидепрессантов [1, 10, 13, 14]. Есть работы (рандомизированные контролируемые испытания) в которых сравнивались и оценивались эффекты трициклических антидепрессантов (ТЦА) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), в них была показана высокая эффективность данных препаратов. В то же время, эти работы не имели достаточно большой выборки, и для однозначного ответа на данный вопрос необходимы более серьезные исследования.

Кроме того у препаратов данных групп есть ряд значительных побочных реакций, резко ограничивающих их применение. К примеру, недостатками ТЦА является достаточно частая перекрестная резистентность, узкий терапевтический диапазон, что мешает существенно завышать дозу по сравнению с максимально допустимой, указанной в инструкции. У ТЦА имеется 4 основных дозопонижающих токсичности [9, 13]: 1) Кардиотоксичность: сердечные аритмии, тахикардия, гипомagneзemia, связанная с β -адренергической стимуляцией. 2) Способность понижать судорожный порог и увеличивать риск развития судорог. 3) Холинолитическая активность – делирии, запоры, вплоть до паралитической непроходимости кишечника, острая задержка мочи. 4) Значительная гипотензивная активность – ортостатическая гипотензия вплоть до коллаптоидных состояний, ортостатическая тахикардия.

Многие селективные ингибиторы обратного захвата серотонина являются ингибиторами ферментов системы цитохрома P-450, а значит способны повышать концентрацию многих лекарств в крови, и могут вследствие этого давать токсические взаимодействия. Также данная группа препаратов способна понижать содержание 5-НТ в тромбоцитах, что снижает агрегацию тромбоцитов и свертываемость крови, поэтому следует соблюдать осторожность при назначении пациентам с нарушенным гемостазом, получающих антиагреганты или непрямые антикоагулянты.

Все это затрудняет широкое использование антидепрессантов при лечении в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта [18]. Принимая во внимание высокую частоту постинсультной депрессии и ее выраженное влияние на реабилитационные процессы, актуален поиск новых методов коррекции данной патологии.

Цель исследования – оценить динамику уровня тревожно-депрессивных расстройств у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта на фоне приема препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе.

Методика

Проведено открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование. Все пациенты получали необходимую базовую терапию (антигипертензивные препараты, антиагреганты, антикоагулянты, статины). Средний возраст всех обследованных составил $60,8 \pm 5,3$ г.

При первичном осмотре осуществлялся контроль соответствия критериям включения/исключения. Методом случайной выборки пациенты разделены на 2 группы. Достоверных различий между группами не было.

Первая группа состояла из 26 пациентов, получавших препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в суточной дозировке (0,036 г)

по 2т-3р/сутки в течение 12 недель. Вторая группа (сравнения) включала 27 пациентов, которым проводилось только базисное лечение. Исследование выполнено на базе неврологического отделения для больных с ОНМК КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница №1», а после выписки из стационара проводилось диспансерное наблюдение за пациентами в ранней стадии восстановительного периода ишемического инсульта.

Обследование проводилось динамически: 1-й визит – рандомизация пациентов на 18-21-й день после ишемического инсульта и назначение препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе, 2-й визит – осмотр на 4-й неделе после назначения препарата, 3-й визит – осмотр на 8-й неделе проводимой терапии, 4-й визит – осмотр на 12-й неделе.

Всем пациентам проводилось нейропсихологическое обследование после выписки из стационара, на второй, третий и четвертый визиты с применением следующих тестов: шкала Гамильтона, шкала Спилбергера-Ханина, степень инвалидизации после инсульта по шкале Рэнкина.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи прикладных программ Statistica 10.0. Сопоставление значимости различий результатов выполняли, используя непараметрический критерий Wilcoxon. Критическое значение уровня статистической значимости (p) при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Результаты исследования

Все обследуемые перенесли ишемический инсульт, выявлено следующее распределение подтипов ишемического инсульта: атеротромботический – у 31 (60%) пациента, кардиоэмболический – 9 (17%), лакунарный – 10 (18%), гемодинамический – у 3 пациентов (5%). Среди фоновой патологии наблюдались артериальная гипертензия (96%), ишемическая болезнь сердца (12%), фибрилляция предсердий (16%), стенозирующий атеросклероз и «нестабильные» атеросклеротические бляшки прецеребральных отделов внутренней сонной артерии (56%), сахарный диабет 2-го типа (12%).

Анализ результатов выраженности тревожно-депрессивной симптоматики по шкале Спилбергера-Ханина и Гамильтона, свидетельствовали о том, что количество баллов в группах на момент начала исследования не различалось, однако у пациентов, получавших препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в суточной дозировке 0,036г., результаты после лечения оказались существенно лучше.

В структуре нейропсихологического тестирования по шкале Гамильтона и Спилбергера-Ханина преобладали такие изменения как тревожное настроение – ожидание наихудшего, тревожные опасения, раздражительность; напряжение – ощущение напряжения, легко возникающая плаксивость, чувство беспокойства, неспособность расслабиться; инсомния – затрудненное засыпание, прерывистый сон, чувство разбитости и слабости при пробуждении; интеллектуальные нарушения затруднение концентрации внимания, ухудшение памяти; депрессивное настроение – утрата привычных интересов, подавленность, суточные колебания настроения; соматические сенсорные симптомы – звон в ушах, нечеткость зрения, приливы жара и холода, ощущение слабости, покалывания.

При первичном нейротестировании пациентов балл по шкале Спилбергера-Ханина в основной группе составил по личностной тревоге $44,65 \pm 9,59$, по ситуативной тревожности $44,96 \pm 8,68$, в группе сравнения данные показатели были примерно такими же $43,61 \pm 8,96$ и $44,24 \pm 8,35$ соответственно. Через 8 нед. в основной группе, получающей помимо базисной терапии препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в суточной дозировке (0,036 г) отмечается положительная тенденция к снижению как личностной, так и ситуативной тревожности, показатели составили – $36,29 \pm 8,62$ и $36 \pm 7,75$. В группе находящейся исключительно на базовой терапии уровень личностной тревоги спустя 8 нед. также снизился, но без такой явной динамики как в основной группе пациентов и составил $39,86 \pm 8,72$, балл по ситуативной тревожности был $42,5 \pm 8,03$. Спустя 12 нед. терапии в основной группе, получающей препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе мы наблюдали явную тенденцию к улучшению самочувствия пациентов в виде снижения общей тревожности, улучшения сна, уменьшились тревожные опасения, ушло постоянное чувство внутреннего беспокойства. Балл по шкале Спилбергера-Ханина при оценке личностной тревоги составил $32,21 \pm 6,6$, реактивной тревожности $31,47 \pm 5,48$ в основной группе, и в группе контроля $37,54 \pm 8,34$ и $39,88 \pm 7,82$ соответственно.

По шкале Гамильтона пациенты, включенные в исследование имели легкое депрессивное расстройство – в 96,2% (51 человек) случаев, и у 3,8% (2 человека) – депрессивное расстройство средней степени тяжести. При первичном нейропсихологическом тестировании по шкале

Гамильтона в основной группе, получавших дополнительно препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в суточной дозировке (0,036 г), общий балл составил $10,17 \pm 1,95$, в контрольной группе $9,7 \pm 1,54$ соответственно. Через 4 нед. в основной группе данное тестирование показало следующие результаты $9,03 \pm 1,44$ балла в основной группе и $9,37 \pm 1,43$ баллов в контрольной группе, находящейся только на базисном лечении. Через 12 нед. отчетливо прослеживается разница между двумя сравниваемыми группами и результат составил $6,96 \pm 1,71$ в основной группе и в группе контроля отмечена небольшая отрицательная динамика и балл по шкале Гамильтона составил $10,23 \pm 2,28$ соответственно.

Также у всех пациентов, находящихся под динамическим наблюдением во время исследования, была оценена степень инвалидизации по шкале Рэнкин и на момент обследования показатели варьировались от 2 до 3 баллов и в среднем составила в основной группе $2,01 \pm 0,86$, в группе контроля $2,17 \pm 0,71$ баллов. В конце терапии улучшения по шкале Рэнкина в основной группе составили $0,94 \pm 0,6$, $p < 0,05$ (улучшение на 53%) и в группе контроля $1,78 \pm 0,68$ (18%) соответственно.

Обсуждение результатов исследования

Многие ученые отмечают, что депрессия отрицательным образом сказывается на реабилитационных возможностях пациентов в постинсультном периоде. ухудшает ресоциализацию [10, 12]. Симптомы тревоги и депрессии замедляют восстановление нарушенных функций в данной категории больных, удлиняя восстановительный период. Кроме того, тревожно-депрессивное расстройство у больных, перенесших инсульт, имеет тяжелые клинические, экономические и медико-социальные последствия, так как способствует хронизации заболевания и увеличению числа случаев инвалидности [1, 9].

Для того, чтобы достичь уменьшения тревожно-депрессивной симптоматики и улучшить реабилитационный потенциал пациентов в нашем исследовании пациенты получали дополнительно к базовому лечению препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в суточной дозировке (0,036 г) И на фоне проводимой терапии у пациентов основной группы отмечено достоверное снижение тревожных опасений на 38,43%, $p < 0,05$, восстановление ночного сна 25,11%, $p < 0,05$, интеллектуальные нарушения уменьшились на 29,13%, $p < 0,05$, соматические сенсорные симптомы регрессировали на 27,56%, $p < 0,05$.

Через 12 нед. от начала наблюдения отмечалась положительная динамика в виде снижения симптомов депрессии по шкале Гамильтона в основной группе на 31,56%, $p < 0,05$; в группе сравнения этот показатель остался без положительной динамики и уровень депрессии увеличился на 5,4% от исходных данных.

Динамика по шкале Рэнкин говорит нам о том, что пациенты основной группы могут выполнять все повседневные и трудовые обязанности самостоятельно и имеющиеся нарушения выражены в незначительной мере, что не ведет к ограничению активности, тогда как в группе сравнения этот показатель оказался выше, что свидетельствует о том, что могут быть некоторые ограничения в обслуживании себя в повседневной бытовой жизни и имеются ограничения в выполнении тех видов деятельности, которые пациенты могли выполнять до инсульта – вождения автомобиля, чтение, танцы, работа и т.д.

Результаты исследования подтверждают тесную взаимосвязь между депрессивным эпизодом и низким реабилитационным прогнозом и результатом [5, 7, 8, 15, 16].

Заключение

Применение препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в суточной дозировке 0,036 г у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта достоверно уменьшает выраженность депрессивных расстройств, улучшается фон настроения, регрессируют соматические сенсорные симптомы, уменьшается выраженность неврологического дефицита. За время лечения препаратом не было зарегистрировано побочных эффектов.

Литература (references)

1. Александровский Ю.А. Инновации в современной психиатрии и взаимодействие клинической, биологической и социальной психиатрии при изучении не психотических психических расстройств //

- Российский психиатрический журнал. – 2012. – №6. – С. 28. [Aleksandrovskij YU.A. *Rossijskij psichiatricheskij zhurnal*. Russian Psychiatric Journal – 2012. – N6. – 28 p. (in Russian)]
2. Боголепова А.Н., Чуканова Е.И., Смирнова М.Ю. и соавт. Опыт применения вальдоксана в терапии постинсультной депрессии // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – №1. – С.42-46. [Bogolepova A.N., Chukanova E.I., Smirnova M.YU. i soavt. *Zhurnal neurologii i psihiatrii*. Journal of Neurology and Psychiatry. – 2011. – N1. – P.42-46. (in Russian)]
 3. Брусков О.С., Фактор М.И., Катаонов А.Б. Структурные и функциональные изменения в головном мозге при эмоциональных расстройствах: основы нейроциркуляторной и нейротрофической гипотезы депрессии // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – №7. – С. 83-88. [Brusov O.S., Faktor M.I., Katasonov A.B. *Zhurnal neurologii i psihiat*. Journal of Neurology and Psychiatry 2012. – N7. – P. 83-88. (in Russian)]
 4. Вознесенская Т.Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях // Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. – 2000. – №2. – С. 9-12 [Voznesenskaya T.G. *Nevrologiya, nejropsihiatriya i psihosomatika*. Neurology, Neuropsychiatry and Psychosomatics – 2009. – N2. – P. 9-12. (in Russian)]
 5. Гехт А.Б., Боголепова А.Н., Сорокина И.Б. Депрессия после инсульта: опыт применения ципрамила // Журнал неврологии и психиатрии. – 2002. – №2. – С.36–40. [Gekht A.B., Bogolepova A.N., Sorokina I.B. *Zhurnal neurologii i psihiatrii*. Journal of Neurology and Psychiatry. – 2002. – N2. – P. 36-40. (in Russian)]
 6. Иванова Г.Е., Савина М.А., Петрова Е.А. Лечение постинсультных депрессий // Лечащий врач. 2012. – №5. – С. 22-24. [Ivanova G.E., Savina M.A., Petrova E.A. *Lechashchij vrach*. Attending doctor – 2012. – N5. – P. 22-24. (in Russian)]
 7. Концевой В. А. Сосудистые депрессии // Вестник РАМН. – 2011. – №4. – С. 31-38. [Koncevoj V. A. *Vestnik RAMN*. Bulletin of RAMS. – 2011. – N4. – P. 31-38. (in Russian)]
 8. Мордвинцева Е.Р. Постинсультная депрессия: клинические аспекты диагностики и подходы к лечению: Автореф. дисс. канд. мед. наук: М., 2008. – 28 с. [Mordvinceva E.R. *Postinsul'tnaya depressiya: klinicheskie aspekty diagnostiki i podhody k lecheniyu*. Post-stroke depression: clinical aspects of diagnosis and approaches to treatment (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2008. – 28 p. (in Russian)]
 9. Мякотных В.С., Мякотных К.В., Леспух Н.И., Боровкова Т.А. Депрессивные расстройства у больных пожилого и старческого возраста в периоде восстановительного лечения после перенесенного ишемического инсульта // Успехи геронтологии. – 2012. – №3. – С. 433-441. [Myakotnyh V.S., Myakotnyh K.V., Lespukh N.I., Borovkova T.A. *Uspekhi gerontologii*. Successes of gerontology – 2012. – N3. – P. 433-441. (in Russian)]
 10. Незнанов Н.Г., Борцов А.В. Новое качество терапии расстройств тревожно-депрессивного спектра – эсциталопрам // Журнал неврологии и психиатрии. – 2005. – 105 с. [Neznanov N.G., Borcov A.V. *Zhurnal neurologii i psihiatrii*. Journal of Neurology and Psychiatry. – 2005. – 105p. (in Russian)]
 11. Полунина А.Г., Гехт А.А. Депрессия как особый режим функционирования мозга: данные нейровизуализационных исследований // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – №1. – С. 69-76. [Polunina A.G., Gekht A.A. *Zhurnal neurologii i psihiatrii*. Journal of Neurology and Psychiatry 2013. – N1. – P. 69-76. (in Russian)]
 12. Путилина М.В. Тревожно-депрессивные расстройства и инсульт. Возможные этиологические и патогенетические корреляции // Журнал неврология и психиатрии. – 2014. – №6. – С. 86-92. [Putilina M.V. *Zhurnal neurologiya i psihiatrii*. Journal of Neurology and Psychiatry. – 2014. – N6. – P. 86-92. (in Russian)]
 13. Старчина Ю.А. Постинсультная депрессия: научно обоснованные подходы к выбору терапии // Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. – 2012. – №1. – С. 116-120 [Starchina YU.A. *Nevrologiya, nejropsihiatriya i psihosomatika*. Neurology, Neuropsychiatry and Psychosomatics. – 2012. – N1. – P. 116-120. (in Russian)]
 14. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В. Применение эсциталопрама для профилактики синдрома депрессии и когнитивных нарушений в остром периоде инсульта // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – №2. – С.16-22. [Hasanova D.R., Zhitkova YU.V. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika*. Neurology, Neuropsychiatry and Psychosomatics. – 2013. – N2. – P. 16-22. (in Russian)]
 15. Carson A.J., Machale S., Allen K. et al. Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet // Stroke*. – 2000. – N5. – P. 122-126.
 16. Hackett M.L., Anderson C.S. Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies // *Stroke*. – 2005. – N6. – P. 296-301.
 17. Masand P., Murray G.B., Pickett P. Psychostimulants in post-stroke depression // *Journal Neuropsychiatry*. – 1991. – N3. – P. 23-27.
 18. Morris P.L., Robinson R.G., Samuels J. Depression, introversion and mortality following stroke. // *Journal Neuropsychiatry*. – 1993. – V27. – P. 443-449.
 19. Robinson R.G. The clinical neuropsychiatry of stroke. 2nd ed. – Cambridge: Cambridge University Press. – 2006. – P. 37-45.

20. Williams L.S., Ghose S.S., Swindle R.W. Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke // The American Journal of Psychiatry. – 2004. – V.161. – P. 1090-1095.

Информация об авторах

Головина Олеся Сергеевна – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Olesya0801@yandex.ru

Елисеева Екатерина Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Yeliseeff@rbcmail.ru

Калинский Денис Павлович – старший ординатор неврологического отделения ФГКУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь», Владивосток. E-mail: k888dp@gmail.com

Калинский Павел Павлович – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и неврологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kalinsky59@mail.ru

Переломова Оксана Валерьевна - старший преподаватель кафедры физики и математики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: operelomova@mail.ru

УДК 616-71

ПРИМЕНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ СПЕКТРАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

© Васильев П.В.^{1, 2}, Ерофеев Н.П.¹, Шишкин А.Н.¹

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

²Городская больница святого великомученика Георгия, Россия, 194354, Санкт-Петербург, Северный пр., 1

Резюме

Цель. Проведение анализа преимуществ и недостатков использования средних и максимальных амплитуд частотных диапазонов в определении спектральных показателей лазерной доплеровской флоуметрии.

Методика. В исследование были включены 20 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и 20 пациентов без сахарного диабета. У каждого пациента выполнялась 5-минутная регистрация ЛДФ-граммы. Спектральные показатели рассчитывались двумя способами: с использованием средних и максимальных амплитуд определённых частотных диапазонов.

Результаты. В обеих группах при сравнении величин вклада медленных флуксуций, дыхательных флуксуций и индекса флуксуций при использовании максимальных амплитуд были получены достоверно более низкие значения ($p < 0,05$). В то же время, значения вклада пульсовых флуксуций и внутрисосудистого сопротивления в обеих группах при использовании максимальных амплитуд были значимо выше ($p < 0,05$). Снижение вклада медленных флуксуций и индекса флуксуций отражает дисфункцию микроциркуляции. Таким образом, для повышения чувствительности ЛДФ-диагностики представляется более выгодным использовать максимальные амплитуды. Однако дифференцирующим признаком микроциркуляторной дисфункции по диабетическому типу является преобладание вклада дыхательных флуксуций над вкладом пульсовых флуксуций. Поэтому для дифференциальной диагностики диабетической микроангиопатии целесообразны методики, позволяющие получить более высокие значения вклада дыхательных и более низкие – пульсовых флуксуций, что и получается при использовании средних амплитуд.

Заключение. Сделаны выводы о том, что наибольшим потенциалом по выявлению дисфункции микроциркуляторного кровотока обладают методики расчёта, использующие максимальные амплитуды характеристичных частотных диапазонов ЛДФ-спектра. Использование средних амплитуд частотных диапазонов ЛДФ-спектра может улучшить возможности дифференциальной диагностики диабетической микроангиопатии. Таким образом, при разработке алгоритмов применения ЛДФ в диагностике расстройств микроциркуляции представляется целесообразным рассмотреть возможность одновременного использования как максимальных, так и средних амплитуд для повышения чувствительности и специфичности ЛДФ-диагностики.

Ключевые слова: лазерная доплеровская флоуметрия, микроциркуляция, спектральный анализ, средние и максимальные амплитуды

THE USE OF DIFFERENT METHODS FOR DETERMINING THE SPECTRAL PARAMETERS OF LASER DOPPLER FLOWMETRY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Vasilyev P.V.^{1, 2}, Erofeev N.P.¹, Shishkin A.N.¹

¹St. Petersburg University, 7-9, Universitetskaja emb., 199034, Saint-Petersburg, Russia

²St. Georgiy City Hospital, 1, Severnij pr., 194354, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

Objective. To analyze the advantages and disadvantages of using the average and maximum amplitudes of the frequency ranges in the determination of the spectral parameters of laser Doppler flowmetry.

Methods. The study included 20 patients with type 2 diabetes mellitus and 20 patients without diabetes mellitus. Each patient underwent 5-minute registration of LDF. Spectral indices were calculated in two ways: using the average and maximum amplitudes of certain frequency ranges.

Results. In both groups, significantly lower values of the contribution of slow-wave flaxmotions, respiratory flaxmotions and flaxmotion index were obtained using maximum amplitudes ($p < 0.05$). At the same time, values of pulse flaxmotions contribution and intravascular resistance in both groups were significantly higher when using maximum amplitudes ($p < 0.05$). The decrease in the contribution of slow-wave flaxmotions and flaxmotion index reflects dysfunction of microcirculation. Thus, to increase the sensitivity of LDF diagnostics, it seems more advantageous to use maximum amplitudes. However, the differentiating symptom of microcirculatory dysfunction according to the diabetic type is the predominance of the contribution of respiratory fluxmotions over the pulse flaxmotions. Therefore, for the differential diagnosis of diabetic microangiopathy, it is reasonable to use methods that allow one to obtain higher values of the contribution of respiratory and lower values of pulse flaxmotion, which is obtained by using medium amplitudes.

Conclusion. Calculation methods using the maximum amplitudes of the characteristic frequency ranges of the LDF spectrum have the greatest potential for identifying dysfunction of the microcirculatory blood flow. In contrast, average amplitudes using methods can improve the differential diagnosis of diabetic microangiopathy. Thus, it seems reasonable to consider the possibility of using both maximum and average amplitudes simultaneously to increase the sensitivity and specificity of LDF diagnostics for using LDF in the diagnosis of microcirculation disorders.

Keywords: laser Doppler flowmetry, micricirculation, spectral analysis, average and maximum amplitudes

Введение

Разработка новых методов диагностики сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа актуальна по многим причинам. В 2014 г., по данным Международной федерации диабета, в мире насчитывалось 386,67 млн. больных сахарным диабетом в возрасте 20-79 лет (1/12 населения Земли), а к 2035 г. прогнозируемый прирост заболеваемости составит 205 млн. [9]. В России с 1994 по 2010 г. число пациентов, страдающих сахарным диабетом, увеличилось почти вдвое (с 8 до 13 млн. человек). Совершенствование методов лечения пациентов с сахарным диабетом способствовало увеличению продолжительности их жизни, в связи с чем в настоящее время особое значение приобрела проблема профилактики и лечения поздних (хронических) осложнений сахарного диабета [2, 6], в первую очередь, связанных с поражением сосудистого русла. Было показано, что 60-85% смертности данных пациентов обусловлено сосудистыми осложнениями [5, 10].

Наиболее универсальным процессом, специфичным для сахарного диабета, вызывающим поражение различных органов-мишеней, является диабетическая микроангиопатия. Дисфункция микроциркуляции неизбежно приводит к возникновению недостаточности трофики органов и тканей, снижению адаптационных резервов и общей органной дисфункции. В связи с этим важным мероприятием вторичной профилактики является своевременная диагностика и лечение микроциркуляторных расстройств, а актуальной становится разработка методов прижизненной оценки структурно-функциональных изменений в системе микроциркуляции. В этом отношении представляет интерес изучить возможности такого метода, как лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ).

В настоящее время метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) интенсивно используется в диагностике диабетической микроангиопатии [7, 8]. Основной методикой обработки результатов исследования является спектральный анализ ЛДФ-граммы с помощью вейвлет-анализа. Данная методика позволяет построить амплитудно-частотный спектра ЛДФ-сигнала и выявить характерные группы колебаний (гармоники) в определённых диапазонах частот. Амплитуды данных гармоник позволяют судить о функции локальных и системных механизмов модуляции микроциркуляции. На основе полученных амплитуд гармоник рассчитываются разнообразные диагностические индексы и коэффициенты. Существующие алгоритмы расчёта спектральных показателей основаны на 2 принципиальных концепциях: использования среднего или максимального значения амплитуды колебаний в соответствующих частотных диапазонах.

Целью работы было проведение сравнительного анализа преимуществ и недостатков использования средних и максимальных амплитуд в расчёте спектральных показателей лазерной доплеровской флоуметрии.

Методика

Исследования проводились на базе городской больницы Св. великомученика Георгия. В исследование были включены 20 пациентов (10 мужчин и 10 женщин) с синдромом диабетической стопы на фоне сахарного диабета 2 типа (основная группа) и 20 пациентов (10 мужчин и 10 женщин) без сахарного диабета (группа сравнения). Возраст обследуемых составлял 58-75 лет, межгрупповых различий по возрасту не наблюдалось. Продолжительность заболевания сахарным диабетом в основной группе составляла в среднем 7 лет. Все обследованные пациенты также страдали артериальной гипертензией 2 степени.

Лазерная доплеровская флоуметрия проводилась с помощью диагностической системы Biopac LDF 100C (Biopac instruments, США). В данной системе в качестве источника зондирующего излучения применяется лазер с длиной волны 830 ± 10 нм. У каждого пациента выполнялась 10-минутная регистрация ЛДФ-граммы в положении лёжа на спине. Датчик модели TSD 140 8×17 мм размещался на коже тыла стопы в дистальной части первого межплюсневового промежутка, на удалении от проекционных линий крупных артерий.

После записи ЛДФ-граммы выполнялось построение амплитудно-частотных спектров и расчёт спектральных показателей двумя способами: с использованием средних и максимальных амплитуд определённых частотных диапазонов. В качестве границ соответствующих частотных диапазонов были приняты следующие: медленноволновые флуксуции – 0,05-0,2 Гц, область дыхательных флуксуций – 0,2-0,4 Гц, область пульсовых флуксуций – 0,8-1,6 Гц. За основу для расчёта показателей использовалась методика, предложенная В.И. Козловым [3].

Рассчитывались следующие показатели: вклад медленных флуксуций (vLF) (0,05-0,2 Гц); вклад быстрых (дыхательных) флуксуций (vHF) (0,2-0,4 Гц); вклад пульсовых флуксуций (vCF) (0,8-1,6 Гц); индекс флуксуций и внутрисосудистое сопротивление.

Вклад соответствующего частотного диапазона (v: vLF, vHF, vCF) определялся как процентное отношение квадрата амплитуды данного диапазона (A) к общей мощности спектра (M), представляющей собой сумму квадратов амплитуд по 3 диапазонам.

$$M = A_{LF}^2 + A_{HF}^2 + A_{CF}^2 \quad v = A^2 / M * 100\%$$

Индекс флуксуций (ИФМ, FMI) является показателем соотношения механизмов активной и пассивной модуляции тканевого кровотока и определяется по соотношению средних амплитуд флуксуций: ИФМ = $A_{LF} / (A_{HF} + A_{CF})$. Данный показатель характеризует общую эффективность регуляции микроциркуляции.

Для расчёта величины внутрисосудистого сопротивления (R) используется величина флукса (σ) – среднеквадратичного отклонения величины показателя перфузии в исходном ЛДФ-сигнале. Внутрисосудистое сопротивление рассчитывается как соотношение суммы амплитуд быстрых и пульсовых флуксуций и средней величины флукса: $R = (A_{HF} + A_{CF}) / \sigma$.

Графические данные представлены в виде диаграмм типа «ящик с усами», соответствующих медиане, 25, 75, 1 и 99 перцентилем.

Статистический анализ проводился с помощью парного критерия Уилкоксона в пакете программ GraphPad Prism 6. Соответствие распределений нормальному проверялось при помощи критерия Шапиро-Уилка. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Внутри каждой группы было проведено сравнение значений показателей амплитудно-частотного спектра ЛДФ-граммы. В основной группе при сравнении величин вклада медленных флуксуций, быстрых (дыхательных) флуксуций и индекса флуксуций достоверно более низкие значения ($p < 0,05$) данных показателей были получены при расчёте с использованием максимальных амплитуд (рис. 1).

Аналогичные соотношения показателей наблюдались и у пациентов группы сравнения – значения данных показателей были достоверно ниже при использовании максимальных амплитуд ($p < 0,05$) (рис. 2).

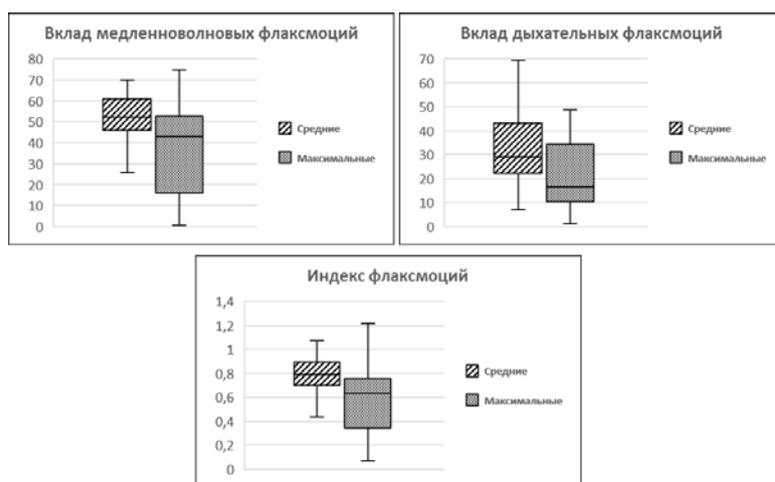


Рис. 1. Показатели вклада медленноволновых флаксмоций, дыхательных флаксмоций и индекса флаксмоций у пациентов основной группы, рассчитанные с использованием средних и максимальных амплитуд. Различия статистически значимы ($p < 0,05$)

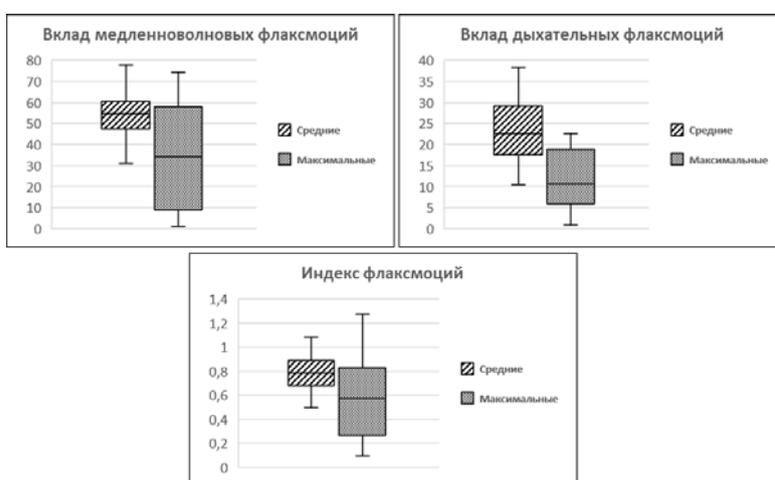


Рис. 2. Показатели вклада медленноволновых флаксмоций, дыхательных флаксмоций и индекса флаксмоций у пациентов группы сравнения, рассчитанные с использованием средних и максимальных амплитуд. Различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Диаметрально противоположная картина была обнаружена при сравнении значений вклада пульсовых флаксмоций и внутрисосудистого сопротивления: в обеих группах значения данных показателей при использовании максимальных амплитуд были значимо выше, чем при использовании средних ($p < 0,05$) (рис. 4, 5).



Рис. 3. Показатели вклада пульсовых флаксмоций и внутрисосудистого сопротивления медленноволновых флаксмоций, дыхательных флаксмоций и индекса флаксмоций у пациентов группы сравнения, рассчитанные с использованием средних и максимальных амплитуд. Различия статистически значимы ($p < 0,05$)



Рис. 4. Показатели вклада пульсовых флаксмоций и внутрисосудистого сопротивления медленноволновых флаксмоций, дыхательных флаксмоций и индекса флаксмоций у пациентов группы сравнения, рассчитанные с использованием средних и максимальных амплитуд. Различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Обсуждение результатов исследования

Большинство существующих работ по использованию ЛДФ в диагностике сахарного диабета описывают методики определения спектральных показателей ЛДФ, в которых в качестве амплитудного показателя используется максимальная частота соответствующей частотной гармоники [3, 4, 7, 8]. При этом производится нормирование полученных амплитуд, относительно либо величины среднеквадратичного отклонения (флакса), либо показателя перфузии [4].

В наших предыдущих работах при использовании средних амплитуд было показано, что диагностическими критериями диабетической микроангиопатии является снижение вклада медленных флаксмоций, и индекса флаксмоций, повышение вклада быстрых (дыхательных) флаксмоций и внутрисосудистого сопротивления [1]. Снижение вклада медленных флаксмоций и индекса флаксмоций отражает дисфункцию местных механизмов модуляции микроциркуляции и дисбаланс регуляторных факторов микроциркуляторного кровотока. Эти данные согласуются с результатами исследований, выполненных с использованием методик, основанных на максимальных амплитудах пиков [3, 7, 8]. На фоне этого отмечается рост внутрисосудистого сопротивления кровотоку. Представляется целесообразным использовать такую методику, которая позволит как можно раньше выявить изменения, характерные для дисфункции микроциркуляции. Таким образом, для повышения чувствительности потенциального метода диагностики диабетической микроангиопатии представляется более выгодным применять методики с использованием максимальных амплитуд – для более раннего выявления снижения соответствующих спектральных показателей.

Однако аналогичные изменения показателей вклада медленных флаксмоций и индекса флаксмоций отмечались и у пациентов с гипертонической болезнью, но без сахарного диабета. Дифференцирующим признаком ведущей дисфункции микроциркуляции по диабетическому типу было преобладание вклада дыхательных флаксмоций над вкладом пульсовых флаксмоций [1]. Данный феномен может быть отображением нарушений венозного оттока с явлениями стаза [4]. В то же время у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и без диабета отмечалось преобладание вклада пульсовых флаксмоций. Это может быть объяснено ремоделингом стенки артериол в рамках патогенеза гипертонической болезни с уменьшением числа миоцитов в *t. media*, снижением податливости (*compliance*) сосудистой стенки и повышением её жёсткости [1]. В таком случае, для дифференциальной диагностики диабетической микроангиопатии имеет смысл применять методики, позволяющие получить более высокие значения вклада быстрых (дыхательных) и более низкие – пульсовых флаксмоций. Применение подобных методик может способствовать повышению специфичности лазерной доплеровской флоуметрии как метода диагностики диабетической микроангиопатии. Следовательно, в этом случае предпочтительным является использование методики расчёта спектральных показателей с использованием средних амплитуд.

Выводы

1. Наибольшим потенциалом по выявлению дисфункции местных механизмов модуляции микроциркуляторного кровотока обладают методики расчёта спектральных показателей, использующие максимальные амплитуды частотных диапазонов ЛДФ-спектра.

2. Использование средних амплитуд частотных диапазонов ЛДФ-спектра может улучшить возможности дифференциальной диагностики диабетической микроангиопатии.
3. При разработке алгоритмов применения ЛДФ в диагностике расстройств микроциркуляции представляется целесообразным рассмотреть возможность одновременного использования как максимальных, так и средних амплитуд, для повышения чувствительности и специфичности ЛДФ-диагностики.

Литература (references)

1. Васильев П.В., Шишкин А.Н., Ерофеев Н.П., Бубнова Н.А., Пчелин И.Ю. Неинвазивная оценка микроциркуляции у пациентов с поздними осложнениями сахарного диабета 2 типа // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – №4. – С. 28-33. [Vasilev P.V., Shishkin A.N., Erofeev N.P., Bubnova N.A., Pchelin I.Y. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrociirkulyaciya*. Regional Blood Circulation and Microcirculation. – 2015. – N4. – P. 28-33. (in Russian)]
2. Демидова Т.Ю. Сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа за гранью гликемического контроля // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 111-116. [Demidova T.Y. *Saharnyj diabet*. Diabetes Mellitus. – 2010. – N3. – P. 111-116. (in Russian)]
3. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А., Литвин Ф.Б. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. – М., 2012. – 32 с. [Kozlov V.I., Azizov G.A., Gurova O.A., Litvin F.B. *Lazernaya dopplerovskaya floumetriya v ocenke sostoyaniya i rasstrojstv mikrociirkulyacii krovi*. Laser Doppler Flowmetry in Assessment of Microcirculation Conditions and Disorders. – Moscow, 2012. – 32 p. (in Russian)]
4. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. – М.: издательская группа URSS, 2014. – 498 с. [Krupatkin A.I., Sidorov V.V. *Funkcional'naya diagnostika sostoyaniya mikrociirkulyatorno-tkanevy`x sistem: Kolebaniya, informaciya, nelinejnost`*. Functional diagnosis of tissue microcirculatory systems condition: Oscillations, information, nonlinearity. Guidelines for physicians. – Moscow: URSS, 2014. – 498 p. (in Russian)]
5. Салтыков Б.Б., Пауков В.С. Диабетическая микроангиопатия. – М.: Медицина, 2002. – 240 с. [Saltykov B.B., Paukov V.S. *Diabeticheskaya mikroangiopatiya*. Diabetic Microangiopathy. – Moscow: Medicina, 2002. – 240 p. (in Russian)]
6. Сунцов Ю.И., Маслова О.В., Казаков И.В. Результаты оценки лечебно-диагностической помощи больным сахарным диабетом по данным проспективных исследований // Сахарный диабет. – 2010. – №3. – С. 21-24. [Suncov Y.I., Maslova O.V., Kazakov I.V. *Saharnyj diabet*. Diabetes mellitus. – 2010. – N3. – P. 21-24. (in Russian)]
7. Hu H.F., Hsiu H., Sung C.J., Lee C.H. Combining laser-Doppler flowmetry measurements with spectral analysis to study different microcirculatory effects in human prediabetic and diabetic subjects // Lasers in Medical Sciences. – 2017. – V.32. – P. 327-334.
8. Hsui H., Hu H.F., Tsai H.C. Differences in laser-Doppler indices between skin-surface measurement sites in subjects with diabetes // Microvascular Research. – 2018. – V.115. – P. 1-7.
9. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas update poster, 6th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2014.
10. Standl E., Balletshofer B., Dahl B. et al. Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDV: the Munich general practitioner project // Diabetologia. – 1996. – V.39, N12. – P. 1540-1545.

Информация об авторах

Васильев Петр Валерьевич – аспирант кафедр факультетской терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», врач-терапевт СПб ГБУЗ «Городская больница св. великомученика Георгия». E-mail: petvasil@mail.ru

Ерофеев Николай Павлович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры физиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». E-mail: proffnp@list.ru

Шишкин Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». E-mail: alexshishkin@bk.ru

УДК 616.33-002.44-071

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ *H. pylori* ГИСТОЛОГИЧЕСКИМ МЕТОДОМ И ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИЕЙ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ В ГАСТРОБИОПТАХ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫДЕЛЕННОЙ КУЛЬТУРОЙ *H. pylori* БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИМ МЕТОДОМ© Дехнич Н.Н.¹, Эйдельштейн И.А.¹, Евдокимов А.Н.², Киреев Д.Д.¹, Решетова С.В.¹¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», Россия, 214018, Смоленск, ул. Гагарина, 27*Резюме*

Цель. Оценить и сравнить частоту обнаружения *H. pylori* гистологическим методом и полимеразной цепной реакцией в реальном времени (ПЦР-РВ) в гастробиоптатах при первичной диагностике инфекции у пациентов с выделенной культурой *H. pylori* бактериологическим методом.

Методика. Всего в исследование было включено 278 пациентов с предварительно выделенной культурой *H. pylori*, полученной бактериологическим методом из биоптатов слизистой оболочки желудка, выполненной при эзофагогастродуоденоскопии по поводу диспепсических жалоб. В ходе эндоскопического исследования осуществлялось взятие двух биопсийных образцов из антрального отдела желудка и двух из тела желудка. В первой группе больных (n=105) биоптаты исследовались бактериологическим и гистологическим методами. Во второй группе больных (n=173) – бактериологическим методом и методом ПЦР-РВ.

Результаты. При сравнении частоты обнаружения *H. pylori* гистологическим методом и ПЦР-РВ в гастробиоптатах статистически достоверно чаще инфекция подтверждалась методом ПЦР-РВ ($p < 0,01$). Метод ПЦР-РВ показал наилучшие результаты выявления *H. pylori* в образцах слизистой оболочки желудка при первичной диагностике инфекции. Частота обнаружения *H. pylori* ПЦР-РВ составила 99,4%, при минимальном числе ложноотрицательных результатов (0,6%). Частота выявления *H. pylori* при гистологической диагностике составила 69,5%. *H. pylori* гистологическим методом не обнаруживался в 30,5% случаев.

Заключение. Гистологический метод демонстрирует невысокую информативность при первичной диагностике *H. pylori* (чувствительность метода 69,5%). Метод ПЦР-РВ показал высокую диагностическую ценность в выявлении *H. pylori* в гастробиоптатах (чувствительность метода 99,4%). Для повышения частоты обнаружения *H. pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка целесообразно комбинировать гистологический метод и ПЦР-РВ.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, гистологический метод, полимеразная цепная реакция в реальном времени, гастробиоптаты.

POSSIBILITIES OF DIAGNOSING *H. pylori* BY THE HISTOLOGICAL METHOD AND REAL-TIME POLYMERASE CHAIN REACTION IN BIOPSY SPECIMENS OF THE GASTRIC MUCOSA IN PATIENTS WITH ISOLATED *H. pylori* BY CULTURE

Dehnich N.N., Jejdel'shtejn I.A., Evdokimov A.N., Kireev D.D., Reshetova S.V.

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

Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarin St., 214018, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. Evaluate and compare the frequency of *H. pylori* detection by the histological method and real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) in gastric biopsies during the primary diagnosis of infection in patients with the selected *H. pylori* culture by the bacteriological method.

Methods. A total of 278 patients were included in the study with a pre-isolated culture of *H. pylori*, obtained by the bacteriological method from biopsy specimens of the gastric mucosa, performed with esophagogastroduodenoscopy for dyspeptic complaints. During endoscopic examination, two biopsy specimens were taken from the antrum and two from the body of the stomach. In the first group of patients (n=105), biopsy specimens were examined by bacteriological and histological methods. In the second group of patients (n=173) – by the bacteriological method and the RT-PCR method.

Results. When comparing the frequency of *H. pylori* detection by the histological method and RT-PCR in gastric biopsies, the infection was confirmed significantly more often by the RT-PCR method ($p < 0.01$).

The RT-PCR method showed the best results in detecting *H. pylori* in gastric biopsies during the initial diagnosis of infection. The detection rate of *H. pylori* RT-PCR was 99.4%, with the minimum number of false-negative results (0.6%). The incidence of *H. pylori* in histological diagnosis was 69.5%. *H. pylori* was not detected by the histological method in 30.5% of cases.

Conclusion. The histological method demonstrates low information content in the initial diagnosis of *H. pylori* (sensitivity of the method is 69.5%). The RT-PCR method showed a high diagnostic value in detecting *H. pylori* in gastric biopsies (99.4% sensitivity). To increase the frequency of detection of *H. pylori* in biopsy specimens of the gastric mucosa, it is advisable to combine the histological method and RT-PCR.

Keywords: *Helicobacter pylori* infection, histological method, real-time polymerase chain reaction, gastric biopsies

Введение

Современные подходы к терапии инфекции, вызванной *H. pylori*, основываются на выявлении возбудителя у пациента. Подтверждение наличия *H. pylori* является обязательным [7]. Использование малочувствительных методов диагностики микроорганизма сопровождается выявлением *H. pylori* не у всех инфицированных лиц. Это приводит к отсутствию эрадикации инфекции, прогрессированию геликобактерного гастрита и развитию осложнений у пациента. Маастрихтский консенсус III 2005 г. постановил, что эрадикация *H. pylori* является важным направлением в профилактике рака желудка и уменьшает риск развития предраковых изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) [8].

Диагностика *H. pylori* базируется на проведении инвазивных и неинвазивных методов. Выбор теста зависит от клинической ситуации и диагностических возможностей лечебного учреждения. Инвазивные методы используются в клинической практике, когда есть показания для проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и нет противопоказаний для взятия биопсии. К ним относятся гистологический метод, быстрый уреазный тест, бактериологический метод и ПЦР. Неинвазивные методы включают уреазный дыхательный тест с мочевиной C¹³, определение антигена *H. pylori* в кале и серологический метод. К сожалению, ни один из имеющихся методов диагностики *H. pylori* не является универсальным.

Наибольшую информацию о *H. pylori* можно получить при выделении его из биопсийных образцов СОЖ бактериологическим методом. При этом виде исследования возможно не только выделение чистой культуры *H. pylori* и её идентификация, но и определение антибиотикорезистентности. Высокая стоимость методики, а также низкая частота выделения *H. pylori* данным методом (55-56%), связанная с низкой обсеменённостью СОЖ микроорганизмом, наличием некультивируемых кокковых форм, потерей жизнеспособности *H. pylori* при транспортировке, ограничивают широкое использование бактериологического метода в клинической практике [10].

Наиболее доступным методом первичной диагностики *H. pylori* в России является гистологический метод. По данным анкетирования 42% врачей использовали гистологический метод для подтверждения *H. pylori* [1]. Однако диагностические возможности гистологического метода, как и всех инвазивных методов выявления *H. pylori*, имеет некоторые ограничения. Это касается клинических ситуаций, приводящих к ложноотрицательным результатам обнаружения *H. pylori*. К ним относятся состояния после недавнего желудочно-кишечного кровотечения, при тяжелой атрофии и распространенной кишечной метаплазии СОЖ, предшествующей терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП), антибиотиками и препаратами висмута [2]. В настоящее время установлено, что *H. pylori* инфекция ассоциирована с такими патологиями, как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфома, атрофический гастрит, аденокарцинома желудка. При этом взятие биопсии и приготовление гистологических препаратов показывает иногда низкую эффективность гистологического метода в целом ряде случаев. Так, недостаточное количество биоптатов является частным примером гиподиагностики при поиске *H. pylori* в гастробиоптатах. Это диктует необходимость применения дополнительных методов для первичной диагностики *H. pylori*.

С этой целью могут быть использованы молекулярно-генетические методы. ПЦР является высокочувствительным методом, который не требует строгих транспортных условий и может обнаружить небольшое количество ДНК *H. pylori* в исследуемом образце СОЖ. Следовательно, ПЦР может применяться для выявления *H. pylori*, даже при низкой бактериальной

обсеменённости. Однако несмотря на преимущества ПЦР, широкое использование молекулярно-генетических методов для диагностики *H. pylori* в клинической практике в России не получило.

Цель настоящего исследования состояла в том, чтобы оценить и сравнить частоту обнаружения *H. pylori* гистологическим методом и ПЦР-РВ в гастробиоптатах у пациентов с выделенной культурой *H. pylori* бактериологическим методом.

Методика

Всего в исследование было включено 278 пациентов с предварительно выделенной культурой *H. pylori*, полученной бактериологическим методом из биоптатов слизистой оболочки желудка, выполненной при эзофагогастродуоденоскопии по поводу диспепсических жалоб. В исследование не включались пациенты с предшествующей резекцией пищевода, желудка; предшествующим раком пищевода, легких, печени, кишечника, молочных желез, желудка; на фоне приема антикоагулянтов; при количестве тромбоцитов в крови менее $70 \times 10^9/\text{л}$.

В ходе эндоскопического исследования осуществлялось взятие двух биопсийных образцов из антрального отдела желудка и двух из тела желудка. В первой группе больных ($n=105$) биоптаты исследовались бактериологическим и гистологическим методами. Во второй группе больных ($n=173$) – бактериологическим методом и методом ПЦР-РВ.

Для бактериологического исследования два биоптата (один из антрального отдела, один из тела желудка) доставлялись в микробиологическую лабораторию в течение 6 ч. в транспортной среде с использованием фосфатного буфера. Перед посевом биопсийный материал гомогенизировался с 0,5 мл стерильного физиологического раствора. Затем по две капли гомогенизированного раствора помещали на поверхности чашек с питательными средами: колумбийский кровяной агар (OXOID, GB) с добавлением 5% бараньей крови и такую же среду с добавлением селективной добавки *H. pylori* (OXOID, GB). Чашки с посевами помещались в анаэробный контейнер, в котором с помощью прибора «Анохомат» (Advanced Instruments, Великобритания) или с помощью коммерческих газогенерирующих пакетов «CampyGen» (OXOID, GB) создавалась микроаэрофильная атмосфера (O_2 – 11%, CO_2 – 9%, N_2 – 80%). Посевы инкубировались в термостате при температуре $+35^\circ\text{C}$ и влажности 95% до 5 сут. Первичный учет результатов посева проводился через 3 сут. В случае отсутствия признаков роста, инкубация продлялась до 10 сут. На 3-5 сут. *H. pylori* формировал мелкие, круглые, гладкие, прозрачные колонии диаметром 1-3 мм. При получении роста колоний, по морфологии сходных с *H. pylori*, проводилась их идентификация с окраской мазка по Граму, биохимическими тестами (уреазный, каталазный, оксидазный). Таким образом, бактериологический метод диагностики *H. pylori* явился эталонным методом, подтверждающим наличие *H. pylori* у всех исследуемых пациентов.

Для гистологического исследования два биоптата (один из антрального отдела, один из тела желудка) помещались в 10% формалин и доставлялись в патогистологическую лабораторию. Окраска препаратов для гистологического исследования производилась по Романовскому-Гимзе. Исследование осуществлялось с помощью световой микроскопии. Оценка биопсийных образцов проводилась в соответствии с Сиднейской классификацией [5]. *H. pylori* определялся в виде мелких слегка извитых палочек синего цвета, находящихся в непосредственной близости от собственной пластинки СОЖ и на поверхности эпителиальных клеток.

Для ПЦР-РВ два биоптата (один из антрального отдела, один из тела желудка) помещались в 0,5 мл стерильного физиологического раствора и доставлялись в лабораторию молекулярной диагностики, где проводилось определение ДНК *H. pylori* с помощью тест-системы «АмплиСенс® *Helicobacter pylori*-FL» (ООО «ИнтерЛабСервис», Москва, Россия). Экстракция ДНК из исследуемых образцов проводилась в присутствии внутреннего контрольного образца с использованием комплекта реагентов «ДНК-сорб-Б». Анализ и амплификацию образцов проводили с помощью Rotor-Gene 6000 (Corbet Research, Австралия) с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме реального времени.

Регистрация и статистическая обработка данных выполнялась в программах MS Office Excel 2016 для Windows 10. Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной (качественный, количественный). Количественные признаки описывались в виде минимального, максимального, среднего значений, стандартного отклонения; качественные признаки представлялись в виде долей (%) и абсолютных чисел. Сравнительный анализ качественных переменных осуществлялся с использованием точного теста Фишера, количественных переменных, значения которых распределялись нормально, – тестом Стьюдента. Расчет чувствительности диагностического метода выполнялся по формуле как доля истинно положительных результатов среди всех проведенных тестов.

Результаты исследования и их обсуждение

Демографическая и клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов

Показатели	1-я группа пациентов (n=105)	2-я группа пациентов (n=173)	p-value
Пол, n (%)			
Мужчины	34 (32,4%)	80 (46,2%)	p<0,01
Женщины	71 (67,6%)	93 (53,8%)	p<0,01
Возраст (M±SD), лет	49,28±14,77	52,11±15,29	p=0,0783
Эндоскопические данные, n (%)			
Поверхностный гастрит	54 (51,4%)	94 (54,3%)	p>0,05
Эрозивный гастрит/дуоденит	25 (23,8%)	45 (26%)	p>0,05
Язвенная болезнь 12-перстной кишки	14 (13,3%)	18 (10,4%)	p>0,05
Гиперпластический гастрит	4 (3,8%)	8 (4,6%)	p>0,05
Атрофический гастрит	5 (4,8%)	5 (2,9%)	p>0,05
Язвенная болезнь желудка	3 (2,9%)	3 (1,7%)	p>0,05

Не было обнаружено статистически значимых различий между пациентами обеих групп по возрасту и эндоскопически диагностированной патологии (табл. 1).

В первой группе пациентов из 105 биоптатов антрального отдела и тела желудка у 73 (69,5%) больных *H. pylori* идентифицирован гистологическим методом при окраске препаратов по Романовскому-Гимзе. У 32 (30,5%) пациентов при гистоморфологической визуализации гистологического материала *H. pylori* не выявлен, однако был культивирован из биоптатов антрального отдела и тела желудка бактериологическим методом (табл. 2). Таким образом, отсутствие обнаружения *H. pylori* гистологическим методом у 30,5% пациентов с выделенной культурой *H. pylori* указывает на наличие ложноотрицательных результатов гистологического метода в 1/3 случаев при первичной диагностике инфекции. Чувствительность гистологического метода в данном исследовании составила 69,5%.

Во второй группе пациентов из 173 биоптатов антрального отдела и тела желудка у 172 (99,4%) больных *H. pylori* идентифицирован ПЦР-РВ. У 1 (0,6%) пациента при ПЦР диагностике гастробиоптата *H. pylori* не выявлен, однако был культивирован из биоптатов антрального отдела и тела желудка бактериологическим методом (табл. 2). Таким образом, отсутствие обнаружения *H. pylori* ПЦР-РВ у 0,6% пациентов с выделенной культурой *H. pylori* указывает на наличие ложноотрицательных результатов ПЦР-РВ лишь в 0,6% случаев при первичной диагностике инфекции. Чувствительность метода ПЦР-РВ в данном исследовании составила 99,4%.

При сравнении частоты обнаружения *H. pylori* гистологическим методом и ПЦР-РВ гастробиоптатов статистически достоверно чаще инфекция подтверждалась методом ПЦР-РВ (p<0,01, табл. 2, рис. 1). Метод ПЦР-РВ показал наилучшие результаты для выявления *H. pylori* в образцах СОЖ при первичной диагностике инфекции.

Таблица 2. Сравнение частоты обнаружения *H. pylori* гистологическим методом и ПЦР-РВ у пациентов с выделенной культурой *H. pylori* бактериологическим методом

<i>H. pylori</i>	Гистологический метод (n=105)	ПЦР-РВ (n=173)	p-value
Позитивные	73 (69,5%)	172 (99,4%)	p<0,01
Негативные	32 (30,5%)	1 (0,6%)	

Анализ полученных результатов позволяет утверждать, что при первичной диагностике *H. pylori* исключительно гистологическим методом, по меньшей мере, 30% больных имеют ложноотрицательные результаты. При этом не проводится эрадикация возбудителя и продолжается прогрессирование заболевания. Однако важность понимания морфологической картины поражения СОЖ не позволяет отказаться или заменить гистологию в первичной диагностике различных патологий. По данным исследования Bazin T., частота ложноотрицательных результатов обнаружения *H. pylori* гистологическим методом составляет 50% при отсутствии предшествующего приема ИПП, и 70% – на фоне терапии ИПП [3]. Очень часто в клинической практике ЭГДС проводится у пациентов с диспепсией на фоне приема ИПП,

которые снижают степень обсеменённости *H. pylori* СОЖ [4, 11]. Исследования показали, что предшествующий прием ИПП уменьшает чувствительность гистологического метода [6, 9]. К сожалению, отменить ИПП за 2 недели до исследования или выждать месяц после приема антибиотиков и препаратов висмута пациенту, имеющего показания на проведение ЭГДС, в большинстве случаев не представляется возможным. В такой ситуации ценность эндоскопической визуализации и идентификация морфологического субстрата заболевания гистологическим методом становится первоочередной задачей для клинициста, а гистоморфологическая верификация *H. pylori* – второстепенной. Получив отрицательный результат на *H. pylori* гистологическим методом, врач не назначает антигеликобактерную терапию, недооценивая ограниченные возможности данного метода в сложившейся клинической ситуации. Таким образом, использование только гистологии для первичной диагностики *H. pylori* без других методов нецелесообразно ввиду достаточно большого количества ложноотрицательных результатов. Это обосновывает необходимость применения дополнительных методов исследования для подтверждения *H. pylori*.

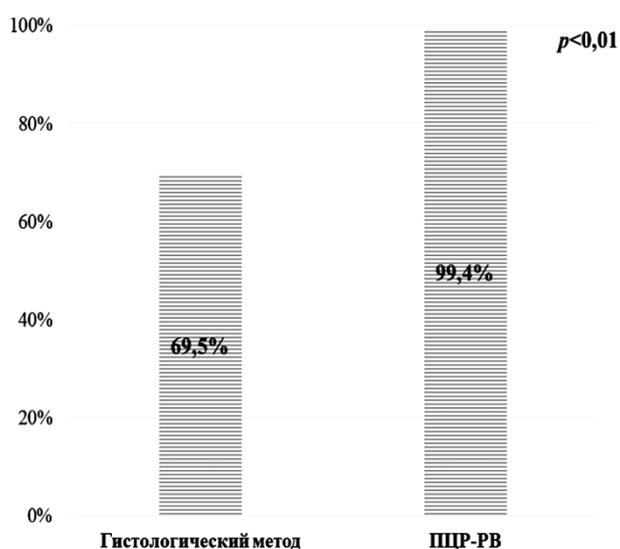


Рис. 1. Частота выявления инфекции *H. pylori* гистологическим методом и ПЦР-РВ у пациентов с выделенной культурой *H. pylori* бактериологическим методом

Полученные результаты отражают высокую эффективность метода ПЦР-РВ гастробиоптатов в первичной диагностике *H. pylori* инфекции. Связано это с тем, что ПЦР позволяет выявлять ДНК как единичных бактерий, так и вегетативных и кокковых форм *H. pylori*, формирующихся на фоне приема ИПП, антибиотиков, препаратов висмута. В частности, количественная ПЦР-РВ, детерминирующая 23S рРНК *H. pylori*, была описана как более чувствительный метод первичной диагностики *H. pylori* у пациентов, принимающих ИПП, чем быстрый уреазный тест и гистология [12]. По данным различных исследований чувствительность ПЦР варьирует от 75 до 100% [10]. Несомненное достоинство данного метода – возможность быстрого определения ДНК *H. pylori* и назначения антигеликобактерной терапии. Высокие прогностические показатели ПЦР-РВ гастробиоптатов, высокая скорость идентификации возбудителя (в течение 4,0-4,5 ч.) и невысокая стоимость данного метода обосновывают его применение в качестве обязательного элемента инвазивной диагностики инфекции *H. pylori*.

Принимая во внимание полученные результаты исследования, следует отметить, что комбинирование гистологического и ПЦР-РВ методов даст наибольшую эффективность как в выявлении *H. pylori*, так и в понимании морфологической картины заболевания, а следовательно, – ускорит назначение необходимой терапии.

Заключение

Гистологический метод демонстрирует невысокую информативность при первичной диагностике *H. pylori* (чувствительность метода 69,5%). Метод ПЦР-РВ показал высокую диагностическую ценность в выявлении *H. pylori* в гастробиоптатах (чувствительность метода 99,4%). Для

повышения частоты обнаружения *H. pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка целесообразно комбинировать гистологический метод и ПЦР-РВ.

Литература (references)

1. Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Саблин О.А., Прищепова Е.А. Диагностика *Helicobacter pylori* и выбор эрадикационной терапии: результаты анкетирования врачей в различных регионах Российской Федерации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, №2. – С. 33-41. [Dehnich N.N., Kozlov R.S., Sablin O.A., Prishhepova E.A. *Rossiiskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2018. – V.28, N2. – P. 33-41. (in Russian)]
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, №1. – С. 55-70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A. i dr. *Rossiiskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2018. – V.28, N1. – P. 55-70. (in Russian)]
3. Bazin T., Nchare Mfondi A., Julie C. et al. Contribution of genetic amplification by PCR for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients receiving proton pump inhibitors // United European Gastroenterology Journal. – 2018. – V.6, N8. – P. 1267-1273.
4. Dickey W., Kenny B.D., McConnell J.B. Effect of proton pump inhibitors on the detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsies // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 1996. – V.10. – P. 289-293.
5. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International Workshop on the Histopathology of gastritis, Houston 1994 // The American Journal of Surgical Pathology. – 1996. – V.20. – P. 1161-1181.
6. Graham D.Y., Opekun A.R., Hammoud F., et al. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors // The American Journal of Gastroenterology – 2003. – V.98. – P. 1005-1009.
7. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-Maastricht V/Florence consensus report // Gut. – 2017. – V.66, N1. – P. 6-30.
8. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // Gut. – 2007. V.56. – P. 772-781.
9. Manes G., Balzano A., Iaquinto G., et al. Accuracy of the stool antigen test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before treatment and in patients on omeprazole therapy // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2001. – V.15. – P. 73-79.
10. Patel S.K., Pratap C.B., Jain A.K., et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: What should be the gold standard? // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – V.20. – P. 12847-12859.
11. Suzuki M., Suzuki H., Kitahora T., et al. Treatment with a proton pump inhibitor promotes corpus gastritis in patients with *Helicobacter pylori*-infected antrum-predominant gastritis // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2002. – V.16. – P. 159-165.
12. Yakoob J., Jafri W., Abbas Z. et al. The diagnostic yield of various tests for *Helicobacter pylori* infection in patients on acid-reducing drugs // Digestive Diseases and Sciences. – 2008. – V.53. – P. 95-100.

Информация об авторах

Дехнич Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: n.dekhnich@mail.ru

Эйдельштейн Инна Александровна – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией молекулярной диагностики НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: inna.edelstein@antibiotic.ru

Евдокимов Анатолий Николаевич – врач-патологоанатом ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: OGUZSOIP@Yandex.ru

Киреев Дмитрий Дмитриевич – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kireev-95-95@mail.ru

Решетова Светлана Викторовна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.lana1997@mail.ru

УДК 616.33-002.2-085-053.7:579.835.12

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ У ПОДРОСТКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ *HELICOBACTER PYLORI* © Манякина О.М., Спивак Е.М., Аккуратова И.С.

Ярославский государственный медицинский университет, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

Резюме

Цель – установить динамику патоморфологических изменений в слизистой оболочке желудка у подростков с хроническим гастритом, ассоциированным с высоко- и малопатогенными штаммами *Helicobacter pylori*, после курса антихеликобактерной терапии.

Методика. Проведено клинико-эндоскопическое и морфологическое обследование 40 подростков 15-17 лет с хроническим гастритом до и через 6 мес. после курса антихеликобактерной квадротерапии. В материале гастробиоптатов исследовалась генетическая структура *Hp* методом полимеразной цепной реакции с использованием тест-систем фирмы «ДНК-Технология».

Результаты. У 27 пациентов из 40 в слизистой оболочке желудка выявлены высокопатогенные штаммы *Hp*. В этой группе больных после лечения сохранялась высокая обсеменность *Hp*, большая выраженность и активность воспалительного процесса и морфологические признаки атрофии.

Заключение. Колонизация слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *Hp* является фактором, препятствующим эрадикации инфекта при хроническом *Hp*-ассоциированном гастрите у подростков.

Ключевые слова: хронический гастрит, *Helicobacter pylori*, подростки

EFFECTIVENESS OF THERAPY OF *H. PYLORI* IN CHRONIC GASTRITIS IN ADOLESCENTS, DEPENDING ON THE GENETIC STRUCTURE OF *HELICOBACTER PYLORI* Manyakina O.M., Spivak E.M., Akkuratova I.S.

Yaroslavl State Medical University, 5, Revolutionary St., 150000, Yaroslavl, Russia

Abstract

Objective. To establish the dynamics of pathomorphological changes in the gastric mucosa in adolescents with chronic gastritis associated with high- and low-pathogenic strains of *Helicobacter pylori*, after a course of antihelicobacter therapy.

Methods. Clinical, endoscopic and morphological examination of 40 adolescents aged 15-17 with chronic gastritis before and 6 months after a course of *H. pylori* quadrotherapy was performed. In the gastrobiopsy genetic structure *Hp* by polymerase chain reaction was investigated using test systems of "DNA-Technology".

Results. In 27 patients out of 40, highly pathogenic *Hp* strains were detected in the gastric mucosa. In this group of patients, high dissemination of *Hp* after treatment remained; high severity and activity of the inflammatory process and morphological signs of atrophy were observed.

Conclusion. Colonization of the gastric mucosa by highly pathogenic *Hp* strains is a factor preventing eradication of infection in chronic *HP*-associated gastritis in adolescents.

Key words: chronic gastritis, *Helicobacter pylori*, adolescents

Введение

Хронический гастрит (ХГ) является самым частым заболеванием пищеварительной системы человека, в том числе в подростковом возрасте [4, 6]. Согласно современным представлениям, ведущим этиологическим фактором ХГ является *Helicobacter pylori* (*Hp*) [5]. Доказано, что этому микроорганизму свойственен значительный генетический полиморфизм, что определяет его вирулентность и патогенность. Особенности генетической структуры инфекта могут оказывать существенное влияние на характер изменений слизистой оболочки верхних отделов

пищеварительного тракта, а, следовательно, на развитие, течение, прогноз гастродуоденальной патологии, а также эффективность терапии [2, 3]. В настоящее время в соответствии с действующим консенсусом по ведению больных с Нр-ассоциированными гастродуоденальными заболеваниями выявление Нр у абсолютного большинства пациентов автоматически ведет к назначению антихеликобактерного лечения. Однако в тех случаях, когда слизистая оболочка желудка колонизирована малопатогенными штаммами Нр, отсутствуют выраженные клинико-эндоскопические и морфологические изменения, использование стандартных эрадикационных схем далеко не всегда может считаться оправданным [1]. Все выше перечисленное обуславливает важность изучения генетической структуры Нр при ХГ.

Цель – установить динамику патоморфологических изменений в слизистой оболочке желудка у подростков с хроническим гастритом, ассоциированным с высоко- и малопатогенными штаммами *Helicobacter pylori*, после курса антихеликобактерной терапии.

Методика

Под нашим наблюдением находилось 40 подростков с ХГ, в том числе 22 юношей и 18 девушек в возрасте 15-17 лет (в среднем $15,9 \pm 0,8$). Всем пациентам проведено стандартное клинико-лабораторное и ультразвуковое обследование, эзофагогастродуоденоскопия с последующим морфологическим исследованием материалов гастробиопсии. Для генетической характеристики Нр использовали тест-системы фирмы «ДНК-Технология», при помощи которых в гастробиоптатах СОЖ определяли следующие факторы патогенности: цитотоксин-ассоциированный ген (*CagA*), вакуолизирующий цитотоксин *As1* (*VacAs1*); гена цитотоксичности (*IceA*-induced by contact with epithelium); *BabA* (blood-group-associated binding adhesion) и ген, кодирующего субъединицу уреазы I (*Ure I*). Больные обследовались дважды: до и спустя 6 мес. после курса антихеликобактерной квадротерапии. Цифровые данные обработаны с применением пакета прикладных программ «StatPlus 2009» в среде WINDOWS XP. Значимость различий относительных величин (%) определяли с помощью углового преобразования Фишера. Пороговой величиной статистической достоверности цифровых данных являлся уровень $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Наличие штаммов Нр, в геноме которых определялись факторы патогенности, имело место у 27 подростков (основная группа). Чаще всего выявлялся ген, кодирующий образование субъединицы уреазы I – *Ure I* (70,4%), регулирующей формирование специального канала для водородных ионов, посредством которого осуществляется транспорт мочевины в цитоплазму бактерии [1].

В 44,4% случаев в острове патогенности Нр обнаруживался ген *CagA*, рассматриваемый в качестве важнейшего фактора патогенности бактерии. Протеин, синтез которого кодирует *CagA*, нарушает процессы клеточного обновления, снижает барьерную функцию СОЖ, участвует в секреции провоспалительных цитокинов, что значительно увеличивает вероятность развития язвенных поражений СОЖ, а также канцерогенеза [5].

Более чем в половине наблюдений (55,5%) регистрировался ген *VacA*, обеспечивающий продукцию вакуолизирующего цитотоксина, под влиянием которого в эпителиоцитах СОЖ образуются вакуоли. Он воздействует на АТФ-азу V-типа, создавая кислую внутриклеточную среду и привлекая из перичеселлюлярного пространства внутрь клетки аммиак и другие вещества, притягивающие воду. В результате вакуоли набухают, что, в конечном итоге, приводит к разрыву цитоплазматической мембраны и клеточной смерти. Кроме того *VacA* угнетает секрецию соляной кислоты, увеличивает синтез пепсиногена, а также обладает рядом других негативных эффектов [1].

У 44,4% больных обнаружен ген *IceA*, принимающий участие в контакте микроорганизма с эпителием СОЖ. В 18,5% случаев зарегистрирован ген *BabA*, обеспечивающий процесс фиксации инфекта к эпителиальному покрову СОЖ, что снижает возможность элиминации Нр из организма хозяина [3]. У большинства подростков основной группы (66,7%) имело место сочетание нескольких факторов патогенности Нр. У 13 пациентов регистрировалась колонизация слизистой оболочки желудка (СОЖ) малопатогенными штаммами Нр, в геноме которых не содержалось указанных факторов патогенности (группа сравнения).

При повторном морфологическом исследовании гастробиоптатов установлено, что после курса антихеликобактерной терапии практически с одинаковой частотой в выделенных группах

регистрировалась умеренная обсеменность СОЖ Нр (38,5% и 37%); при этом выраженная колонизация СОЖ инфектом в основной группе в 4,3 раза превышала аналогичный показатель в группе сравнения (33,3% против 7,7%, $p < 0,05$). Следовательно, наличие высокопатогенных штаммов Нр можно рассматривать в качестве фактора, снижающего эрадикацию инфекта при антихеликобактерной терапии Нр-ассоциированного ХГ.

Определение двух интегральных характеристик воспаления в слизистой оболочке тела и антрального отдела желудка (выраженность и активность) через 6 мес. после лечения дало следующие результаты (табл. 1). В основной группе значительно чаще сохранялось воспаление; при этом максимальная степень выраженности и активности процесса наблюдались только среди пациентов с высокопатогенными штаммами Нр. Более чем у половины этих больных при морфологическом исследовании сохранялись признаки атрофии СОЖ; достоверно чаще выявлялись очаги гиперплазии и микроэрозии.

Таблица 1. Характеристики воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка через 6 мес. после курса антихеликобактерной терапии у подростков с хроническим гастритом (%)

Морфологические характеристики хронического воспаления в слизистой оболочке желудка	Группы пациентов	
	Сравнения	Основная
Воспаление в теле желудка умеренное	30,8	40,7
Воспаление в теле желудка выраженное	0,0	11,1*
Активность воспаления в теле желудка умеренная	15,4	11,1
Активность воспаления в теле желудка выраженная	0,0	18,5**
Воспаление в антральном отделе желудка умеренное	61,5	63,0
Воспаление в антральном отделе желудка выраженное	0,0	29,6***
Активность воспаления в антральном отделе желудка умеренная	38,5	55,6
Активность воспаления в антральном отделе желудка выраженная	0,0	22,2***
Признаки атрофии слизистой оболочки желудка	15,4	55,6**
Микроэрозии в слизистой оболочке желудка	1,5	30,8**
Очаговая гиперплазия слизистой оболочки желудка	15,4	55,6**

Примечание: знаками *, ** и *** обозначена достоверность межгрупповых различий при значениях $p < 0,05$; $< 0,01$ и $< 0,005$ соответственно

Существует точка зрения, согласно которой обнаружение малопатогенных штаммов Нр в СОЖ при отсутствии выраженных клинических, эндоскопических и морфологических нарушений следует расценивать как проявление дисбиоза желудка. У этих пациентов Нр играет роль комменсала или симбионта. Однако в соответствии с принципами лечения Нр-ассоциированных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, такие больные должны также проходить курс антихеликобактерной терапии. Расширение показаний к ней имеет много отрицательных последствий. В частности, назначение антибактериальных препаратов усугубляет нарушение микробиоценоза кишечника. Кроме того, возможно одновременное существование нескольких штаммов Нр разной степени вирулентности и патогенности у одного и того же больного, что при лечении может привести к элиминации только чувствительных к антибактериальным препаратам бактерий. Одновременно высокопатогенные штаммы инфекта, имеющие в составе генома, факторы которые обеспечивают антибиотикорезистентность, получают возможность более легкой колонизации СОЖ, и повторные курсы антихеликобактерного лечения могут оказаться неэффективными [1].

Таким образом, изучение генетической структуры Нр имеет важное практическое значение для персонализации терапии Нр-ассоциированной патологии.

Выводы

1. Колонизация слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori* является фактором, препятствующим эрадикации инфекта при хроническом Нр-ассоциированном гастрите у подростков.
2. У значительной доли этой категории пациентов спустя 6 мес. после курса антихеликобактерной квадротерапии сохраняется умеренная или выраженная степень и активность воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка, а также морфологические признаки ее атрофии.

Литература (references)

1. Барышникова Н.В., Суворов А.Н., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Роль генетических особенностей *Helicobacter pylori* в патогенезе заболеваний органов пищеварения: от теории к практике // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – №1. – С. 52-59. [Baryshnikova N.V., Suvorov A.N., Tkachenko E.I., Uspenskiy Ju.P. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. Experimental and clinical gastroenterology. – 2009. - N1. – P. 52-59. (in Russian)]
2. Левит Р.М., Спивак Е.М., Надежин А.С., Аккуратова И.С. К вопросу об атрофическом гастрите в детском возрасте // Вопросы детской диетологии. – 2013. – Т.11, №2. – С. 63-65. [Levit R.M., Spivak E.M., Nadezhin A.S., Akkuratova I.S. *Voprosy detskoj dietologii*. Issues of child nutrition. – 2013. – V.11, N2. – P. 63-65. (in Russian)]
3. Поздеев О.К., Поздеева А.О., Валева Ю.В., Гуляев П.Е. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. 1. Факторы, способствующие успешной колонизации // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т.8, №3. – С.273-283. [Pozdeev O.K., Pozdeeva A.O., Valeeva Ju.V., Guljaev P.E. *Infekcija i immunitet*. Infection and immunity. – 2018. – V.8, N3. – P. 273-283. (in Russian)]
4. Филимонов Р.М. Подростковая гастроэнтерология. – М., 2008. – 576 с. [Filimonov R.M. *Podrostkovaja gastrojenterologija*. Teenage gastroenterology. – Moscow, 2008. – 576 p. (in Russian)]
5. *Helicobacter pylori* / Ed. Nayoung Kim. – 2016, Springer. – P. 23-112.
6. Sepponen P., Maarros H.I. Chronic gastritis // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2015. – V.50, N6. – P. 657-667.

Информация об авторах

Манякина Ольга Михайловна – ассистент кафедры терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: omanyakina5135@mail.ru

Спивак Евгений Маркович – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: spivak58@mail.ru

Аккуратова Ирина Сергеевна – кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: akkiren@gmail.com

УДК 616.035.3

ИНГАЛЯЦИОННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АМИКАЦИНА У ПАЦИЕНТОВ С НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

© Чукина М.А., Лукина М.В., Андрущишина Т.Б., Царев И.Л., Морозова Т.Е.

*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8-2**Резюме*

Цель. Оценить эффективность, безопасность и клинико-лабораторную динамику состояния пациентов с нозокомиальной пневмонией, связанной с искусственной вентиляцией легких при ингаляционном применении амикацина.

Методика. В исследование было включено 19 пациентов. Для оценки вероятности развития и клинической динамики нозокомиальной пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких использовали клиническую шкалу оценки инфекции легких (CPIS). В рамках эмпирической антибактериальной терапии назначались карбапенемы или цефалоспорины с ингибиторами бета-лактамаз в комбинации с ингаляциями амикацина. Эффективность оценивали по клиническим и лабораторно-инструментальным данным с расчетом баллов по физиологическим шкалам на 2-е и 10-е сут. проводимой терапии. Проводили взятие образцов биологических жидкостей для фармакокинетического исследования. Статистическая обработка проводилась с использованием языка R 3.3.2.

Результаты. Выживаемость составила $n=8$ (42,1%), $p=0,851$. Отмечено снижение баллов по шкале CPIS. У пациентов на фоне ингаляционного введения амикацина не отмечено возникновения нежелательных побочных реакций. Концентрация C_{Peak} амикацина в крови после ингаляционного введения составила $0,82 \pm 0,14$ мкг/мл. В трахеальном аспирате концентрация достигала 157 мкг/мл [147,79;185,00]. Преобладающими респираторными патогенами являлись грамотрицательные возбудители с множественной лекарственной устойчивостью: *Kl. pneumoniae* (ESBL+, CR) ($n=7$), *Ps. aeruginosa* CR ($n=3$), *Ps. aeruginosa* ESBL+ ($n=4$). При динамическом анализе микробиологических исследований было отмечено снижение числа колониеобразующих единиц резистентных штаммов в исследуемой группе

Выводы. Применение амикацина в ингаляционной форме в комбинации со стандартной антибактериальной терапии является безопасным. Отмечена положительная клинико-лабораторная динамика в состоянии пациентов. Концентрация ингаляционного амикацина достигает высоких показателей в трахеальном аспирате и способствует снижению колонизации микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью.

Ключевые слова: нозокомиальная (госпитальная) пневмония, вентилятор-ассоциированная пневмония, антибиотикорезистентность, ингаляционный амикацин, фармакокинетические показатели

INHALATION OF AMIKACIN IN PATIENTS WITH NOSOCOMIAL PNEUMONIA IN THE INTENSIVE TREATMENT DEPARTMENT

Chukina M.A., Lukina M.V., Andrushchishina T.B, Tsarev I.L., Morozova T.E.

*First Moscow State Medical University by I.M. Sechenov (Sechenov University), 8-2, Trubetskaya St., 119991, Moscow, Russia**Abstract*

Objective. To evaluate the efficacy, safety, pharmacokinetic profile of amikacin in inhalation and microbiological results dynamic changes in patients with ventilator-associated pneumonia.

Methods. 19 patients were included in the study. A clinical assessment of pulmonary infection score (CPIS) was used to assess the probability of ventilator-associated pneumonia. The empirical antibiotic therapy included carbapenems or cephalosporins with beta-lactamase inhibitors in combination with amikacin inhalation. Efficacy was assessed by clinical, laboratory and instrumental data according to physiological scores on 2nd and 10th day of therapy. Biological fluids samples were collected for

pharmacokinetic studies. Statistical processing was performed using R 3.3.2 language [R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, 2008].

Results. The survival rate was 42.1%, $p=0.851$. A decrease in the CPIS scale points was found. In patients with inhaled amikacin no adverse side effects were observed. The blood concentration of C_{Peak} amikacin after inhalation was $0.82 \pm 0.14 \mu\text{g} / \text{ml}$. Amikacin concentration in the tracheal aspirate reached $157 \mu\text{g}/\text{ml}$ [147.79; 185.00]. The observed predominant respiratory pathogens were gram-negative multidrug-resistant pathogens: *Kl. pneumoniae* (ESBL +, CR) ($n=7$), *Ps.aeruginosa* CR ($n=3$), *Ps.aeruginosa* ESBL + ($n=4$). In the dynamic microbiological analysis there was a decrease in the number of colony forming units of resistant strains.

Conclusion. Inhaled amikacin administration in combination with standard antibiotic therapy is safe. There was a positive clinical and laboratory dynamics in the patients' condition. The concentration of inhaled amikacin can reach high levels in tracheal aspirate and helps to reduce the colonization of multi-drug resistant microorganisms.

Keywords: nosocomial (hospital) pneumonia, ventilator-associated pneumonia, antibiotic resistance, inhaled amikacin, pharmacokinetic parameters

Введение

Нозокомиальная пневмония, связанная с проведением искусственной вентиляции легких (НП_{ИВЛ}), является самым тяжелым инфекционным осложнением в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В соответствии с национальными и международными клиническими рекомендациями при выборе эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) у больного с НП_{ИВЛ} следует учитывать факторы риска полирезистентных возбудителей, а также результаты локального микробиологического мониторинга [1,8,4]. Наиболее серьезную проблему для клиницистов представляют инфекции нижних дыхательных путей, ассоциированные с патогенами, обладающими множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ).

В ожидании новых эффективных антибактериальных препаратов (АБП), активных в отношении патогенов с МЛУ, тактика АБТ основана на применении АБП старых групп, таких как аминогликозиды и полимиксины. Panidis D. и соавторы показали, что при парентеральном применении аминогликозиды плохо проникают в легочную ткань: лишь 12% гентамицина и 32% тобрамицина проникает в ELF (Epithelial lining fluid - эпителиальная выстилка легких), поэтому их системное применение у больных с НП_{ИВЛ} малоэффективно и ведет к высокой частоте развития нежелательных побочных реакций (НПР). При ингаляционном применении этих препаратов эффективность АБТ у больных НП_{ИВЛ} увеличивается, частота развития НПР снижается [5, 8, 18].

По данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у больных с НП_{ИВЛ} ингаляционное применение АБП (ванкомицина, гентамицина, амикацина) в дополнении к стандартной АБТ может способствовать улучшению прогноза заболевания [15]. По данным Luut S.E. и соавторов показано, что амикацин при ингаляционном применении достигает ELF в концентрациях, в разы превышающие минимальную подавляющую концентрацию (МПК) большинства бактерий, включая штаммы с МЛУ [14]. Авторы пришли к заключению, что при ингаляционном применении амикацина достижение высоких концентраций в нижних дыхательных путях может способствовать эрадикации возбудителей с МЛУ и снизить их селекцию. С другой стороны – низкая биодоступность амикацина при ингаляционном применении не сопровождается развитием системной токсичности.

Таким образом, в условиях растущей антибактериальной резистентности госпитальных патогенов, ассоциированных с развитием инфекциями нижних дыхательных путей, экспериментальные и клинические исследования показали, что ингаляционное применение некоторых АБП может снизить смертность больных при развитии НП_{ИВЛ} [8].

По данным локального микробиологического мониторинга в образцах секрета, полученных из нижних дыхательных путей (БАЛ и трахеальный аспират) у больных с НП_{ИВЛ}, частота выделения продуцентов карбапенемаз (*Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) достигает 50% [2]. Эти результаты определяют необходимость оптимизации АБТ у пациентов с НП_{ИВЛ} наряду с внедрением организационных мер по сдерживанию роста антибиотикорезистентности.

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности ингаляционного применения амикацина в комбинации с антибактериальной терапией у пациентов с НП_{ИВЛ}.

Методика

Исследование проводилось на базе отделения реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В соответствии с протоколом (одобрен локальным этическим комитетом) в исследование было включено 19 пациентов в возрасте от 19 до 92 лет, из них мужчин – 15, женщин – 4, с диагнозом НП_{ИВЛ}, отвечающим критериям согласно национальным клиническим рекомендациям [1]. Для оценки вероятности НП_{ИВЛ} использовали также клиническую шкалу оценки инфекции легких CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) [17], для оценки тяжести состояния пациентов использовали шкалы APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II); [9] и SAPS (Simplified Acute Physiology Score) [12].

Для сбора данных и последующей их статистической обработки была разработана индивидуальная регистрационная карта. Анализировались демографические данные, CPIS, физиологическое состояние пациентов по шкалам APACHE II и SAPS в динамике, длительность проведения ИВЛ, потребность в вазопрессорах, длительность госпитализации, результаты микробиологических исследований бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), аспирата трахеи, крови и других локусов при необходимости, концентрация препарата в крови и БАЛ.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Было включено 15 (79%) мужчин и 4 (21%) женщины, средний возраст составил $76,0 \pm 10,5$ лет. Пациенты находились в ОРИТ после хирургических вмешательств: кардиохирургических вмешательств (протезирование митрального или аортального клапанов, аортокоронарное шунтирование, протезирование аорты, каротидная эндартерэктомия) – 6 (31,6%), после операций на торакоабдоминальном отделе (резекция желудка, поджелудочной железы, экстирпация пищевода) $n=7$ (36,8%). Физиологическое состояние пациентов на момент развития НП_{ИВЛ} по шкалам APACHE II составило 19 баллов, $p=0,156$. Потребность в вазопрессорах в группе была у 10 больных (53%), $p=0,743$.

Таблица 1. Характеристика пациентов с НП_{ИВЛ}, включенных в исследование

Параметры	Пациенты с ИТ (n=19)
женщины, n(%)	4 (21)
мужчины, n(%)	15 (79)
Возраст, годы	$76,0 \pm 10,5$
ИМТ, кг/м ²	$23,45 \pm 4,29$
Длительность ИВЛ, дни	$17,1 \pm 8,5$
CPIS, баллы	$8,37 \pm 1,26$
SAPS, баллы	35,00 [28,00; 50,50]
APACHE II, баллы	19,00 [18,00; 22,00]
Потребность в вазопрессорах, n (%)	10 (53)

Сокращения: ИТ – ингаляционная терапия, ИМТ – индекс массы тела; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; CPIS – клиническая шкала легочной инфекции; SAPS – упрощенная шкала оценки острых функциональных изменений; APACHE II – Шкала оценки острых и хронических функциональных изменений

В соответствии с клиническими рекомендациями и результатами локального микробиологического мониторинга в рамках эмпирической АБТ всем больным назначались карбапенемы (меропенем) или цефалоспорины с ингибиторами бета-лактамаз (цефоперазон/сульбактам) в комбинации с ингаляциями амикацина (табл. 2) [7].

Для ингаляционного введения лиофилизат амикацина (Амикацин, Красфарма ОАО) 500 мг разводили в 10 мл физиологического раствора. Ингаляционное введение раствора амикацина проводили через ингалятор (Cirrus™2 nebuliser and nebuliser mask kits, ЗАО «Интерседжикал») пациента в течение 15-20 мин. 2 раза в сут.

Эффективность проводимой АБТ оценивали по клиническим и лабораторно-инструментальным данным с расчетом баллов по физиологическим шкалам на 2-е и 10-е сут. проводимой терапии. Всем больным проводили взятие образцов крови, БАЛ, взятого «защищенной» щеткой, эндотрахеальной аспирации на 1-й и 3-й или 5-й день проводимого лечения для микробиологических исследований в лаборатории УКБ №1. Диагностически значимый титр микробных тел для БАЛ $>10^3$ КОЕ/мл, для эндотрахеальной аспирации – 10^6 КОЕ/мл.

Таблица 2. Схемы эмпирической антибактериальной терапии у больных с НПИВЛ

МНН, суточная доза (г/сутки)	n, (%)	
меропенем продленная инфузия 3,0 г/сут	11	29,73
цефоперазон/сульбактам 4,0/4,0 г/сут	3	8,11
цефоперазон/сульбактам 4,0/4,0 г/сут + ванкомицин 30мг/кг/сут	1	2,70
меропенем продленная инфузия 3,0 г/сут + ванкомицин 30мг/кг/сут	2	5,41
меропенем продленная инфузия 3,0 г/сут + цефоперазон/сульбактам 4,0/4,0 г/сут+ванкомицин 30мг/кг/сутки	2	5,41
амикацин 1,0 г/сут ингаляционно	19	100,0

Пациентам проводили взятие образцов биологических жидкостей (кровь, БАЛ) для последующего фармакокинетического исследования (определения концентрации амикацина). Взятие образцов крови проводили на 3 день проводимой фармакотерапии из центрального венозного катетера в пробирку с антикоагулянтом (ЭДТА) в количестве 2 мл за 30 мин. до ингаляционного введения амикацина и через 2 ч. после ингаляции. Кровь центрифугировалась, после чего плазма крови замораживалась при -20°C для последующей транспортировкой с хладовыми элементами в морозильной сумке в течение суток в лабораторию. Взятие трахеального аспирата или БАЛ для фармакокинетического исследования осуществляли с использованием катетера для одноразового забора проб (Трахеа Сет – для катетеров с В/К, производитель CopvaТес/Беларусь), в количестве 10 мл на третий день перед утренним ингаляционным введением амикацина. Определение концентрации амикацина в биологических жидкостях проводили методом турбидиметрического ингибиторного иммуноанализа с латексным усилителем (PETINIA) на анализаторе Architect с 4000 в клинично-диагностической лаборатории НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Определяли следующие фармакокинетические параметры:

C_{trough} , мкг/мл – равновесная остаточная концентрация в крови через 48 ч. от начала терапии.

C_{peak} , мкг/мл – равновесная пиковая концентрация в крови через 48 ч. от начала терапии.

C_a , мкг/мл – концентрация, взятая со слизистой трахеи

На основе полученных результатов проводили расчет фармакокинетических параметров [12]:

K_{el} час⁻¹ – константа элиминации;

Δt – время между инфузиями;

$$K_{el} = \frac{\ln C_{\text{peak}} - \ln C_{\text{trough}}}{\Delta t}$$

ПФК_{ss}, мкг/ мл*ч – равновесная площадь под фармакокинетической кривой за время между инфузиями.

$$\text{ПФК}_{ss} = \frac{C_{\text{peak}} - C_{\text{trough}}}{K_{el}} + \left(0.065 * \frac{C_{\text{peak}} - C_{\text{trough}}}{K_{el}}\right)$$

Статистическая обработка проводилась с использованием языка R 3.3.2 [18]. Для непрерывных величин с нормальным распределением приводится среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для величин с распределением, отличным от нормального использовались медиана и 25,50-квартили. Для проверки нормальности распределения использовался формальный тест Шапиро-Уилкса. Для категориальных переменных приводится абсолютное число и доля. Достоверность различий между группами оценивалась для непрерывных переменных с нормальным распределением Т-тестом Стьюдента, для переменных с распределением, отличным от нормального – тестом Вилкоксона, и тестом хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность или точным тестом Фишера, в зависимости от математического ожидания минимальной частоты в таблице сопряженности – для категориальных переменных.

Результаты исследования

Согласно полученным результатам выживаемость составила $n=8(42,1\%)$, $p=0,851$. Длительности госпитализации составила $32,42 \pm 7,67$, $p\text{-value}=0,212$. Выявлена значимая положительная клинико-лабораторная динамика в состоянии пациентов, в частности, снижение баллов по шкале CPIS: суммарный балл снижался на $2,00[-2,00;0,50]$ в динамике. Динамика клинического состояния, оцениваемая с помощью шкал, представлена в табл. 3.

Таблица 3. Динамика клинического состояния пациентов по шкалам

Шкалы	Исходный показатель	2-й день	Δ между исходным и 2 сут	p-value	10-е сут.	Δ между 2 и 10 сут.	p-value
APACH II	19,0[18,0;22,0]	18,0 [16,0; 35,5]	0,00 [-2,00; 0,00]	0,775	15,0 [11,0; 28,0]	-2,00 [-6,00; 0,50]	0,045
SAPS	35,0 [28,0; 50,5]	35,0 [27,0; 41,0]	0,00 [-4,00; 0,00]	0,812	-	-	
CPIS	8,37 \pm 1,26	6,79 \pm 1,93	-2,00[-2,00;0,50]		5,6 \pm 2,17	-1,11 \pm 1,91	0,418

Примечания: APACH II (Шкала оценки острых и хронических функциональных изменений). SAPS (упрощенная шкала оценки острых функциональных изменений), CPIS (клиническая шкала оценки инфекции легких)

У пациентов на фоне ингаляционного введения амикацина не отмечено возникновения нежелательных побочных реакций. Результаты фармакокинетического исследования у больных представлены в табл. 5. Концентрация C_{Peak} амикацина в крови после ингаляционного введения составила $0,82 \pm 0,14$ мкг/мл. В трахеальном аспирате концентрация достигала 157 мкг/мл [147,79;185,00].

Таблица 4. Результаты фармакокинетических исследований у пациентов в группе с комбинированной (системная и ингаляционная) антибактериальной терапией.

Параметры	Результаты при ингаляционном введении	Референсные показатели, при в/в введении, мкг/мл (ГРЛС)	Результаты исследования С.-Е. Luyt и др.1
C_{Peak} , мкг/мл	0,82 \pm 0,14	38 мкг/мл	0,95 \pm 0,43
C_{Through} , мкг/мл	0,52 \pm 0,20	18 мкг/мл	
С в трахеальном аспирате, мкг/мл	157 [147,79;185,00]	-	976.07 [135.67, 16,127.56]
K_{el} , константа элиминации	0,05 \pm 0,03	-	
Время полувыведения, ч $T_{1/2}$	16,22 [11,64; 28,04]	2-4	
ПФК ₂₄ , мкг/ мл*ч	7,68 \pm 1.82	-	6,94

Примечание: C_{Peak} – пиковая концентрация, C_{Through} – остаточная концентрация, K_{el} – константа скорости элиминации, ПФК₂₄ – площадь под фармакокинетической кривой, C_a – концентрация амикацина в трахеальном аспирате. ¹-, NKTR-061 (Inhaled Amikacin) BID Achieves High Epithelial Lining Fluid Concentrations in Pneumonic Portions of Lung С.-Е. Luyt, MD1; M. Clavel, MD2

Результаты микробиологических исследований БАЛ представлены в табл. 5.

Преобладающими респираторными патогенами являлись грамотрицательные возбудители с множественной лекарственной устойчивостью: *Kl. pneumoniae* (ESBL+, CR) (n=6), *Ps.aeruginosa* CR (n=3), *Ps.aeruginosa* ESBL+ (n=4).

При динамическом анализе микробиологических исследований было отмечено снижение числа колониеобразующих единиц (КОЕ) резистентных штаммов в исследуемой группе (рис. 1).

Таблица 5. Результаты микробиологических исследований из БАЛ, трахеального аспирата у больных с НПИВЛ на 1-й день

Возбудитель	n	P value
<i>Staph.aureus</i> (MSSA)	1	1
<i>Ps.aeruginosa</i> (CR)	3	0,180
<i>Ps.aeruginosa</i> ESBL+	4	0,105
<i>Kl.pneumoniae</i> (ESBL+, CR)	7	0,079
<i>Kl.pneumoniae</i> (ESBL+)	6	0,447

Примечания: MSSA- Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus – метициллин-чувствительный Staphylococcus aureus, CR (carbapenem-resistant) – продуценты карбапенемаз

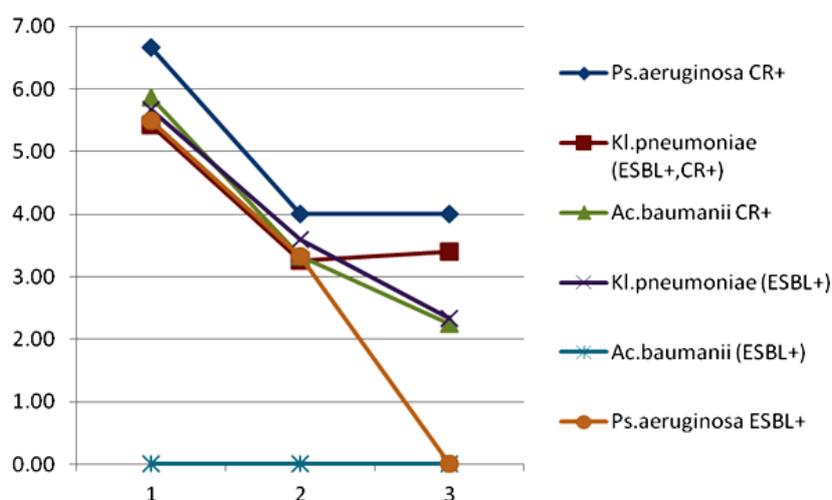


Рис. 1. Динамика снижения числа КОЕ у пациентов на фоне комбинированной антибактериальной терапии.

Согласно результатам исследования у пациентов со стандартной АБТ и ингаляционной терапией вероятность выделения новых антибиотикорезистентных штаммов составила 21,1%, p-value=0,997 (тест Фишера), (рис. 2).



Рис. 2. Новые случаи развития антибиотикорезистентности у пациентов с НПИВЛ

Обсуждение результатов исследования

Согласно полученным результатам, применение ингаляционных антибактериальных препаратов безопасно и может способствовать снижению резистентности микроорганизмов при развитии нозокомиальной пневмонии у пациентов в условиях отделения интенсивной терапии. Нужно отметить, что тяжесть состояния пациентов не дает возможность адекватно оценить положительное влияние на клинический исход данной группы пациентов. У большинства пациентов отмечено выделение резистентной флоры. Кроме того, как показано при оценке АРАСНЕ, у пациентов были признаки и симптомы респираторной инфекции, продемонстрированные высокими показателями CPIS, потребностью в системных антибиотиках. Не отмечено выявление новых штаммов антибиотикорезистентности в группе ИТ. Результаты данного исследования не противоречат международным исследованиям Lucy B. Palmer and Gerald C. Smaldone [15].

Согласно результатам исследования ингаляционная терапия амикацином может способствовать снижению развития антибиотикорезистентности, улучшить клинические исходы лечения, такие как длительность госпитализации, клиническую динамику по шкале CPIS. Микробная эрадикация связана с значительным снижением баллов по шкале CPIS. Клинический эффект отмечен значительным снижением количества баллов по шкале CPIS на 10 сут. Следует отметить, что обе группы пациентов получали препараты резервной группы, и эффективность ингаляционной терапии не была зависима от применяемой парентеральной терапии. Сравнимые группы получали парентеральную терапию антибактериальными препаратами широкого спектра действия, обладающие как грамотрицательной, так и грамположительной активностью по отношению к полирезистентным штаммам микроорганизмов. Поэтому можно утверждать, что данные результаты не были вызваны различиями в системных антибиотиках между группами.

Согласно последним рекомендациям американского общества по инфекционным заболеваниям IDSA, 2017 года, призывают использовать в качестве комбинированной терапии парентеральное и ингаляционное применение антибактериальных препаратов у пациентов с ВАП, ассоциированной с полирезистентными штаммами, для улучшения исходов ВАП, в частности полимиксины [8].

Было проведено множество ретроспективных, проспективных, рандомизированных контролируемых исследований с использованием различных антибактериальных препаратов в качестве вспомогательной или первичной терапии для лечения ВАП, вызванной полирезистентными микроорганизмами [3,10, 13]. Q. Lu и J. Yang (2011) сравнивали системные антибиотики с теми же антибиотиками, которые были получены путем ингаляции для ВАП. Лечение системными антибиотиками приводило к повышенной резистентности к данным препаратам, тогда как в группе ИТ не было.

Хорошо изучены исследования по доставке и определению концентрации ингаляционного препарата эпителиальной выстилки бронхов, что позволяет в точности смоделировать оптимальные условия для проводимого лечения [6, 17] Согласно проведенным международным клиническим исследованиям концентрация амикацина при ингаляционном применении превышает в разы минимальную ингибирующую концентрацию резистентных возбудителей, что способствует высокой эффективности и безопасности проводимого лечения, что отражено в представленном нами исследовании [14].

Вывод

Применение амикацина в ингаляционной форме в комбинации со стандартной антибактериальной терапии не вызывает нежелательных побочных реакций. Отмечена положительная клинико-лабораторная динамика в состоянии пациентов. Амикацин при ингаляционном применении достигает высокой концентрации препарата в трахеальном аспирате и способствует снижению колонизации микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью.

Литература (references)

1. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / Под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда. 2-е изд. – М.: «МИА», 2016. – С. 176. [Gel'fand B.R. et al. Nozokomial'nay a pnevmoniya u vzroslykh: Rossijskie natsional'nye rekomendatsii. Nosocomial pneumonia in adults: Russian national recommendations. – Moscow: MIA, 2016. –176 p. (in Russian)]
2. Чукина М.А., Лукина М.В., Царев И.Л. и др. Нозокомиальная пневмония в условиях многопрофильного стационара: результаты ретроспективного исследования. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – Т.3. – С. 28-34. [Chukina M.A., Lukina M.V., Carev I.L. i dr. Ehpideмиологиya i

- infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. Epidemiology and infectious diseases. Current issues. – V.3. – P. 28-34. (in Russian)]
3. Athanassa Z.E. Monotherapy with inhaled colistin for the treatment of patients with ventilator-associated tracheobronchitis due to polymyxinonly-susceptible gram-negative bacteria // Journal of Hospital Infection. – 2011. –V.78. – P. 335-336.
 4. Bodmann K., Grabein B. Expert Commission of the Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy. Recommendations for empiric parenteral initial antibiotic therapy of bacterial diseases in adults: Update 2010 // GMS Infectious Diseases. – 2014. – V.2. – P. 1-101.
 5. Boselli E.. Reliability of mini-bronchoalveolar lavage for the measurement of epithelial lining fluid concentrations of tobramycin in critically ill patients // Intensive Care Medicine. – 2007. – V.33. – P. 1519-1523.
 6. Chang Liu. Aerosolized Amikacin as Adjunctive Therapy of Ventilator-associated Pneumonia Caused by Multidrug-resistant Gram-negative Bacteria: A Single-center Randomized Controlled Trial // Chinese medical journal. – 2017. – V.130, N10. – P. 1196-1201.
 7. Eknayan G., Lameire N. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplement // Kidney International Supplements. – 2013. – V.3. – P. 1-150.
 8. Kalil A.C. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society // Clinical Infectious Diseases. – 2016. – V.63, N5. – P. 61-111.
 9. Knaus W.A. et al. APACHE II: a severity of disease classification system // Critical Care Medicine. – 1985. – V.13, N10. – P. 818-29.
 10. Korbila I.P. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study // Clinical Microbiology and Infection. – 2010. – V.16. – P. 1230-1236.
 11. Larry A. Bauer. Applied Clinical Pharmacokinetics. New York Chicago San Francisco Lisbon London Madrid Mexico City Milan New Delhi San Juan Seoul Singapore Sydney Toronto. McGraw Hill Medical, 2004. – 154 p.
 12. Le Gall J.R., Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study // JAMA. – 1993. – V.270, N24. – P. 2957-63.
 13. Lu Q., Yang J. Nebulized Antibiotics Study Group. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by Pseudomonas aeruginosa // The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2011. – V.184. – P. 106-115.
 14. Luyt C.E, Clavel M., Guntupalli K. et al. Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia // Journal of Critical Care. – 2009. – V.13, N6. – P. 200.
 15. Palmer L. B. and Smaldone G.C. et al. Reduction of Bacterial Resistance with Inhaled Antibiotics in the Intensive Care Unit // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2014. –V.189, N10. – P. 1225-33.
 16. Palmer L.B., Smaldone G.C., Chen J.J. et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. // Critical Care Medicine. – 2008. – V.36. – P. 2008-2013,
 17. Panidis D., Markantonis S.L., Boutzouka E. et al. Penetration of gentamicin into the alveolar lining fluid of critically ill patients with ventilator-associated pneumonia // Chest. – 2005. –V.128. – P. 545-552.
 18. R Foundation for Statistical Computing, – Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, 2008.

Информация об авторах

Чукина Мария Александровна – ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: machukina@gmail.com

Андрущишина Татьяна Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: tbraeva@gmail.com

Лукина Мария Владимировна – ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: Mari-luk2010@yandex.ru

Царев Иван Леонидович – аспирант кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; E-mail: mudravr@gmail.com

Морозова Татьяна Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: temorozova@gmail.com

УДК 616.382-007.59-07-089

ПЕРЕКРУТ И НЕКРОЗ ПРЯДИ БОЛЬШОГО САЛЬНИКА У ДЕТЕЙ

© Лабузов Д.С.¹, Савченков А.Л.², Абросимова Т.Н.²

¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²Смоленская областная клиническая больница, Россия, 214018, Смоленск, пр-т Гагарина, 27

Резюме

Цель. Представить описание собственных редких наблюдений перекрута большого сальника у детей.

Методика. Проведен анализ клинической информации наблюдаемых авторами случаев перекрута большого сальника у пациентов – мальчиков 5-ти, 6-ти и 7-ми лет.

Результаты. У всех пациентов имел место парциальный первичный перекрут сальника. При сборе анамнеза, клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании специфических признаков перекрута сальника не выявлено. Показаниями к проведению диагностической лапароскопии или лапаротомии послужило сохранение клиники и невозможность исключить острый процесс в брюшной полости. У всех пациентов точный диагноз установлен только интраоперационно.

Заключение. Перекрут большого сальника протекает под маской острого аппендицита. Постановка диагноза при проведении УЗИ маловероятна. Предполагающие факторы к развитию – избыток массы тела или травма живота. Диагноз устанавливается интраоперационно при выполнении лапароскопии или лапаротомии, с последующей резекцией измененного участка сальника.

Ключевые слова: заворот сальника у детей, хирургическое лечение, лапароскопия

TORSION AND NECROSIS OF THE STRANDS OF THE GREATER OMENTUM IN CHILDREN

Labuzov D.S.¹, Savchenkov A.L.², Abrosimova T.N.²

¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

²Smolensk Regional Hospital, 27, pr. Gagarina, 214018, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To present a description of own rare observations of greater omentum torsion in children.

Methods. Clinical information analysis of observed by the authors cases of torsion of the greater omentum in patients-boys 5, 6 and 7 years.

Results. All patients had a partial primary torsion of the omentum. When collecting anamnesis, clinical, laboratory and instrumental examination, no specific signs of the gland twist were revealed. Indications for diagnostic laparoscopy or laparotomy were the preservation of the clinic and the inability to eliminate the acute process in the abdominal cavity. In all patients, the exact diagnosis was established only intraoperatively.

Conclusions. Torsion of the greater omentum occurs under the guise of acute appendicitis. Diagnosis during the ultrasound examination, is hardly possible. Predisposing factors are excess body weight or abdominal injury. The diagnosis is established intraoperatively when performing laparoscopy or laparotomy, followed by resection of the changed portion of the omentum.

Keywords: torsion of the omentum in children, surgical treatment, laparoscopy

Введение

Перекрут большого сальника редкое хирургическое заболевание у детей, которое может явиться одной из причин острых абдоминальных болей. Частота встречаемости данной патологии до 0,14% больных, оперированных по поводу острых хирургических заболеваний органов брюшной полости [1, 2]. У детей частота перекрута большого сальника достигает 0,1-0,5% от всех случаев оперативного лечения при подозрении на острый аппендицит [3, 4]. Данное

состояние может быть первичным или вторичным, когда сальник содержит патологическое образование, провоцирующее перекрут: киста, лимфангиома, опухоль или имеется спаечный процесс в брюшной полости [3, 5]. У взрослых пациентов описаны симптомы, при которых следует заподозрить перекрут большого сальника: постепенное нарастание внезапно появившихся болей в правой половине живота; несоответствие болевого синдрома состоянию больных; отсутствие диспепсии и признаков интоксикации; болезненность при пальпации в проекции поражения сальника; длительное отсутствие защитного напряжения мышц передней брюшной стенки и симптомов раздражения брюшины; нормальная или субфебрильная температура тела [6]. У детей специфических клинических признаков данная патология не имеет, и у таких пациентов предполагают острый аппендицит [13, 14]. В лабораторных исследованиях крови отклонения от нормы могут отсутствовать, но возможно появление нейтрофильного лейкоцитоза, увеличение СОЭ и повышение СРБ [5]. Дополнительные методы диагностики УЗИ и компьютерная томография обладают достаточно высокой информативностью, но, как правило, исследователь не нацелен на столь редкую причину абдоминальных болей [3, 5]. Из выше сказанного следует, что почти во всех случаях диагноз устанавливался во время лапаротомии или при диагностической лапароскопии [7, 8, 13, 14].

Целью работы явилось описание собственных редких наблюдений перекрута большого сальника у 3-х мальчиков.

Методика

Пациенты – мальчики 5-ти, 6-ти и 7-ми лет, поступили в клинику детской хирургии с абдоминальным болевым синдромом и подозрением на острый аппендицит.

При ведении пациентов, для диагностики причин абдоминального болевого синдрома применялись следующие методы: сбор анамнеза, общеклинический осмотр и обследование, лабораторные и инструментальные исследования.

С учётом сохранения абдоминального болевого синдрома пациентам выполнена диагностическая лапароскопия, лапаротомия и оперативное лечение – резекция пораженного участка сальника.

Описание клинических случаев

Клинический случай 1. Мальчик, 6 лет, поступил в детское хирургическое отделение Областной клинической больницы города Смоленска, через 9 ч. от начала заболевания. На момент поступления предъявлял жалобы на боли неинтенсивного характера в правых отделах живота. Из анамнеза: около полудня пациент пожаловался на боли в животе, утром (8:00) после завтрака мать отмечает однократную рвоту. Боли в животе носили непостоянный характер, усиливались при активных движениях. Appetit, со слов родителей, несколько снижен. Стул однократный, оформленный. Обратились в районную больницу, были осмотрены общим хирургом и направлены с подозрением на острый аппендицит в клинику детской хирургии. Данные физикального исследования: состояние ребенка расценено как средне тяжелое, принимает сидячее положение, согнувшись вперед. Рост – 118 см, вес – 26 кг, индекс массы тела – $18,7 \text{ кг/м}^2$, + 2,16 SD ИМТ – избыток веса. Температура тела $36,8^\circ\text{C}$. Язык суховатый, обложен белесоватым налетом. Живот не вздут, симметричный, увеличен за счет подкожной клетчатки, при пальпации – болезненный в правой подвздошной области и правом подреберье. Симптомы раздражения брюшины не определяются. В общем анализе крови лейкоцитоз (до $18,2 \times 10^{12}/\text{л}$) без изменения формулы крови, в общем анализе мочи и биохимическом исследовании крови без патологических сдвигов. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости: паренхиматозные органы без структурных изменений, эхо признаки свободной жидкости в брюшной полости. После предоперационной подготовки, премедикации и антибиотикопрофилактики, под общей анестезией выполнена диагностическая лапароскопия. При ревизии в брюшной полости в полости таза и боковых каналах обнаружен серозно-геморрагический выпот – аспирировано до 230 мл (рис. 1-А). Червеобразный отросток – расположение медиальное, серого цвета, свободно свисает с инструмента. Под печенью определяется прядь сальника $5,0 \times 3,0 \times 3,0$ см, плотная при пальпации инструментом, с расширенными темными сосудами, с участками гиперемии от багрового до ярко-красного цвет и кровоизлияниями (рис. 1-Б).

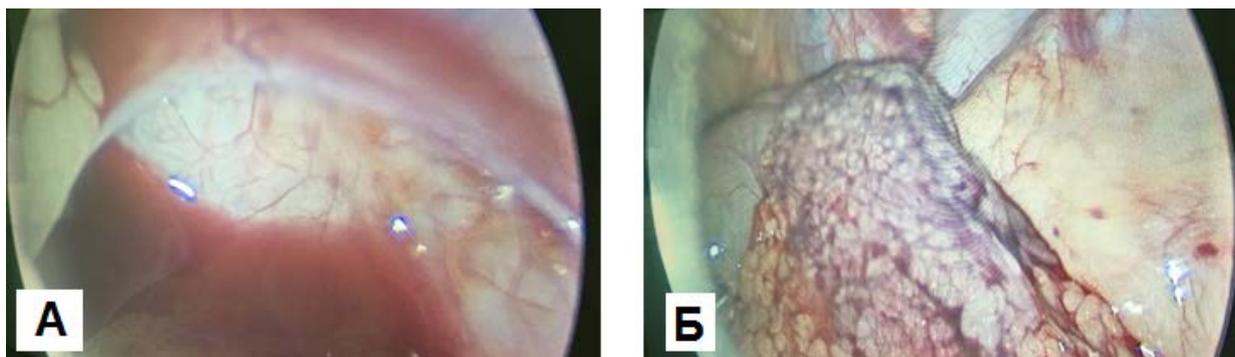


Рис. 1. Диагностическая лапароскопия. Эндифото. А – серозно-геморрагический выпот, Б – Измененный сальник

Сальник с измененным участком подведен к передней брюшной стенке. Выполнена минилапаротомия, участок сальника подведен к брюшной стенке и выведен в рану. Четко прослеживается зона с перекрутом до 720° (рис. 2).

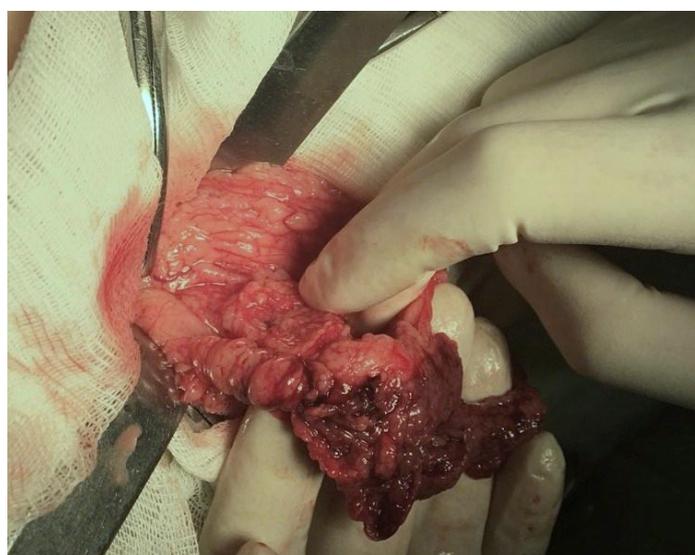


Рис. 2. Внешний вид сальника выведенного в рану

Произведена резекция измененного участка сальника в пределах здоровых тканей. Ткань сальника подвергнута патогистологическому исследованию. Обнаружены морфологические изменения в виде выраженного полнокровия, лейкоцитарной инфильтрации и участков некрозов. Послеоперационный период протекал без осложнений. Швы сняты на 7-е сут., заживление ран первичным натяжением.

Клинический случай 2. Мальчик, 5 лет, поступил в клинику через 38 ч. от начала заболевания. На момент поступления жалобы на боли в животе неопределенной локализации. Из анамнеза: утром (6:00) предыдущего дня проснулся раньше обычного с жалобами на боли в животе. В течение дня боли беспокоили редко, были неинтенсивными. Аппетит, со слов родителей, не изменялся. Тошноты и рвоты не отмечено. Стул двухкратный, оформленный. Ночь провел спокойно. Утром и днем жалоб на боли не предъявлял. К вечеру возобновление болевого синдрома, ребенок не активный, лежит на правом боку. Обратились в приемное отделение клиники и были госпитализированы с подозрением на острый аппендицит. Данные физикального исследования: состояние ребенка расценено как средней тяжести. Рост – 113 см, вес – 25 кг, индекс массы тела – $19,6 \text{ кг/м}^2$, $+ 2,62\text{SD}$ ИМТ – избыток веса. Температура тела $37,4^\circ\text{C}$. Язык чистый, не обложен. Живот симметричный, увеличен за счет подкожной клетчатки, при пальпации болезненный в правых отделах, выявляются слабоположительные симптомы раздражения брюшины. В общем анализе крови лейкоцитоз (до $14,2 \times 10^{12}/\text{л}$), формула крови не изменена, в общем анализе мочи нет патологических сдвигов. После короткой предоперационной подготовки, премедикации и

антибиотикопрофилактики под общей анестезией выполнена диагностическая лапароскопия. При ревизии – в полости таза серозно-геморрагический выпот, аспирировано до 50 мл. Червеобразный отросток – расположение медиально-нисходящее, серого цвета, не напряжен. Под печенью визуализируется прядь сальника $7,0 \times 4,0 \times 2,0$ см, плотная, темно-вишневого цвета, на границе со здоровой тканью участок с перекрутом (рис. 3-А).

Выполнена минилапаротомия, участок сальника подведен к брюшной стенке и выведен в рану. Перекрут составляет более 720° . Произведена резекция измененного участка сальника в пределах здоровых тканей. (рис. 3-Б).

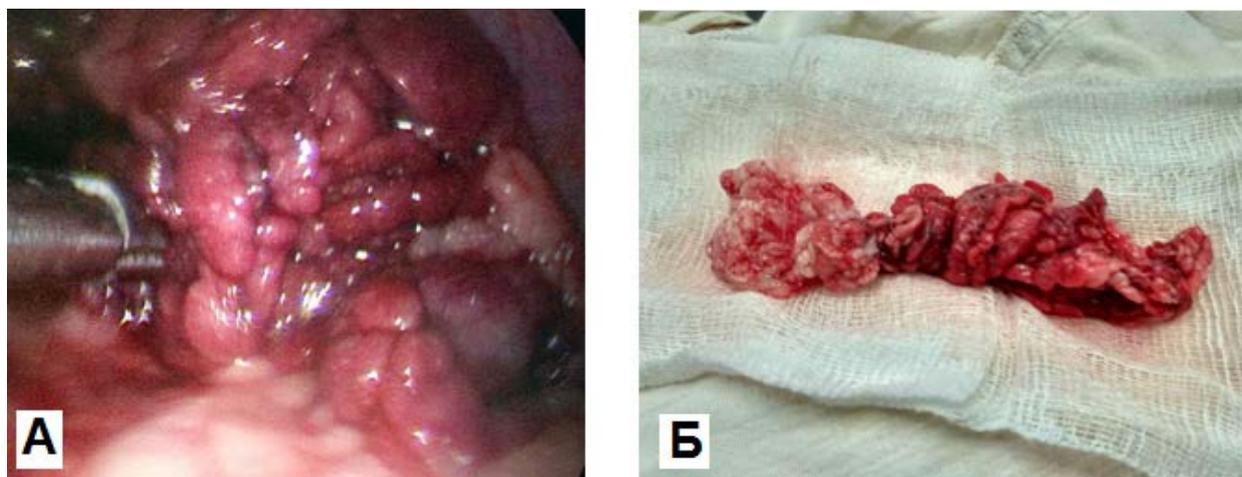


Рис. 3. А – Диагностическая лапароскопия. Эндофото. Измененный сальник. Б – Вид удалённой пряди сальника

Ткань сальника подвергнута патогистологическому исследованию. Отмечено выраженное расширение сосудов и полнокровие, множественные кровоизлияния. Послеоперационный период протекал без осложнений. Швы сняты на 7-е сут., заживление ран первичным натяжением.

Клинический случай 3. Мальчик, 7 лет, поступил в клинику через 27 ч. от начала заболевания. На момент поступления жалобы на боли в правых отделах живота. Из анамнеза: днем ранее ребенок пожаловался на боли в животе. Тошноты и рвоты не отмечалось. Боли в животе носили постоянный, ноющий характер. Ночь спал спокойно, но с утра боли возобновились. Установлено, что до появления болей в животе, ребенок упал с велосипеда и ударился о руль областью живота. Appetit, со слов родителей, не снижен. Стул однократный, оформленный. Обратились в районную больницу, были осмотрены общим хирургом и направлен с диагнозом тупая травма живота в клинику детской хирургии. Данные физикального исследования: состояние средней тяжести. Рост – 130 см, вес – 24 кг, индекс массы тела – $14,2 \text{ кг/м}^2$, $-0,86 \text{ SD}$ ИМТ. Температура тела $37,6^\circ$. Язык чистый, не обложен. Живот не вздут, симметричный, на брюшной стенке поверхностных повреждений не отмечено. При пальпации живот болезненный в правой подвздошной области, определяется мышечное напряжение. Симптомы раздражения брюшины положительные. В общем анализе крови лейкоцитоз (до $11,4 \times 10^{12}/\text{л}$), имеется относительный нейтрофилез (до 90%). В общем анализе мочи без патологических сдвигов. Клинические и лабораторные данные как проявления острого деструктивного аппендицита. Под общей анестезией, после короткой предоперационной подготовки, премедикации и антибиотикопрофилактики выполнена лапаротомия по Волковичу-Дьяконову. По вскрытии брюшной полости выделился серозно-геморрагический выпот. В рану выведен купол слепой кишки с червеобразным отростком, последний умеренно гиперемирован. Изменения расценены как вторичные. При дальнейшей ревизии: несколько выше илеоцекального угла располагалась прядь сальника $6,0 \times 4,0 \times 2,0$ см темно-вишневого цвета с резко темными участками, зона перекрута на 360° .

Пациенту была произведена аппендэктомия и резекция измененного участка сальника в пределах здоровых тканей. При патогистологическом исследовании макропрепаратов ткань сальника с множественными кровоизлияниями, резким расширением сосудов всех калибров, капиллярными лейкостазами; в стенке отростка имеется гиперплазия фолликулов, серозная и поверхностные слои мышечной оболочки инфильтрированы лейкоцитами. В раннем послеоперационном периоде

отмечена распространенная мелкоочечная сыпь, которая расценена как аллергическая реакция на цефтриаксон, процесс купирован применением Н1-блокаторов. Послеоперационный период протекал без осложнений. Швы сняты на 7-е сут., заживление ран первичным натяжением.

Обсуждение клинических случаев

У всех пациентов имел место парциальный первичный перекут сальника. У двух мальчиков к предполагающим факторам риска можно отнести избыток массы тела (+ 2,16 SD ИМТ + 2,62 SD ИМТ), данное состояние описывается как значимая причина [9-11, 13]. У одного пациента перекут возник после перенесенной закрытой травмы живота, что так же не исключается из причинных факторов [12]. Все дети поступали в клинику с абдоминальным болевым синдромом и подозрением на острый аппендицит.

При сборе анамнеза, клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании специфических признаков перекута сальника не выявлено и пациенты рассматривались в ключе подозрения на острый аппендицит [3, 4, 7, 8]. У одного пациента при ультразвуковом исследовании выявлены эхо признаки свободной жидкости в брюшной полости, что так же не является специфичным симптомом и характерно для многих острых процессов.

Чувствительность УЗИ составляет не более 60-80%, иногда можно увидеть расширенные вены и очень редко – непосредственно сам перекут сальника (эхографический признак whypool-sign) [3, 5]. Показаниями к проведению диагностической лапароскопии у двух пациентов и лапаротомии у одного мальчика послужило сохранение клиники и невозможность исключить острый процесс в брюшной полости.

У всех пациентов точный диагноз установлен только интраоперационно при выполнении лапароскопии и лапаротомии. При ревизии обнаруживается серозно-геморрагический выпот, что побуждает к тщательной ревизии и обнаружении источника. Зона перекута сальника на 360-720° расположена под печенью или в правой подвздошной области с характерными изменениями цвета. При проведении лапароскопии возможно видеоассистированное малоинвазивное удаление пораженного участка сальника. Ни в одном из случаев развития послеоперационных осложнений не отмечалось. Все дети были выписаны из стационара с выздоровлением.

Заключение

Перекут большого сальника, с учетом отсутствия у детей специфических клинических признаков, протекает под маской острого аппендицита. Постановка диагноза при УЗИ маловероятна, что объясняется редкостью патологии и сложностью выявления специфических эхо-признаков, а так же отсутствия нацеленности на нее исследователя. Предполагающие факторы к развитию – это избыток массы тела или травма живота. Диагноз устанавливается интраоперационно при выполнении лапароскопии или лапаротомии, с последующей резекцией измененного участка сальника.

Литература (references)

1. Аверин В.И., Коростелев О.Ю., Зельский А.А. Заворот и некроз участка большого сальника у детей // Хирургия Восточная Европа. – 2012. – №3. – С. 219-221. [Averin V.I., Korostelev O.Ju., Zel'skij A.A. *Hirurgija Vostochnaja Evropa*. Surgery Eastern Europe. – 2012. – N3. – P. 219-221. (in Russian)]
2. Жмудиков Ф.М. Клиника перекута сальника // Вестник хирургии им. Грекова. – 1992. – №4. – С. 54-55. [Zhmutikov F.M. *Vestnik hirurgii im. Grekova*. Bulletin of Surgery them. Grekova. – 1992. – N4. – P. 54-55 (in Russian)]
3. Кургузов О.П. О заворотах большого сальника // Хирургия. – 2005. – №7. – С. 46-49. [Kurguzov O.P. *Hirurgija*. Surgery. – 2005. – N7. – P. 46-49. (in Russian)]
4. Соколов Ю.Ю., Стоногин С.В., Коровин С.А. и др. Диагностика и лечение перекутов большого сальника у детей // Детская хирургия. – 2013. – №4. – С. 22-25. [Sokolov Ju.Ju., Stonogin S.V., Korovin S.A. i dr. // *Detskaja hirurgija*. Pediatric Surgery. – 2013. – N4. – P. 22-25. (in Russian)]
5. Талов Н.А., Малахов А.В., Иванов М.П. и др. Первичный заворот большого сальника // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2009. – №7. – С. 70-71. [Talov N.A., Malahov A.V., Ivanov M.P. idr. *Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. Surgery. Journal them. N.I. Pirogov. – 2009. – N7. – P. 70-71. (in Russian)]
6. Gargano T., Maffi M., Cantone N. et al. Secondary omental torsion as a rare cause of acute abdomen in a child and the advantages of laparoscopic approach // *European Journal of Pediatric Surgery Reports*. – 2013. – V.1, N1. – P. 35-37.

7. Hosseinpour M., Abdollahi A., Jazayeri H. Omental torsion after repeated abdominal blunt trauma // Archives of trauma research. – 2012. – N2. – P. 75-78.
8. Khan F.A., Liaqat N., Dar S.H. Two cases of omental torsion mimicking acute appendicitis // APSP Journal of Case Reports. – 2014. – V.5, N1. – P. 8.
9. Novák P., Vacek V., Vondráková R. Primary omental torsion in preschool girls case report // Rozhledy V Chirurgii. – 2016. – V.95, N5. – P. 200-202.
10. Sasmal P. K., Tantia O., Patle N. et al. Omental torsion and infarction: a diagnostic dilemma and its laparoscopic management // Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. – 2010. – V.20, N3. – P. 225-229.
11. Theriot J.A., Sayat J., Franko S. et al. Childhood obesity: a risk factor for omental torsion // Pediatrics. – 2003. – V.112, N6. – P. 460-462.
12. Tsironis A., Zikos N., Bali C. et al. Primary Torsion of the Greater Omentum: Report of Two Cases and Review of the Literature // The Internet Journal of Surgery. – 2008. – V.17, N2. – P. 1-5.
13. Vázquez B.J., Thomas R., Pfluke J. Clinical presentation and treatment considerations in children with acute omental torsion: a retrospective review // The American Surgeon. – 2010. – V.76, N4. – P. 385-388.
14. Wertheimer J., Galloy M. A., Régent D. et al. Radiological, clinical and histological correlations in a right segmental omental infarction due to primary torsion in a child // Diagnostic and interventional imaging. – 2014. – V.95, N3. – P. 325-331.

Информация об авторах

Лабузов Дмитрий Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: docyzzz@list.ru

Савченков Александр Леонидович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением детской хирургии ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». E-mail: alsavchenkov@inbox.ru

Абросимова Татьяна Николаевна – врач отделения детской хирургии ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». E-mail: abrosimova@yandex.ru

УДК 616.341-006.36

ГИГАНТСКАЯ ЛЕЙОМИОМА, ВЫЗВАВШАЯ ТОНКОКИШЕЧНУЮ НЕПРОХОДИМОСТЬ У ПАЦИЕНТА СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

© Ломаченко Ю.И.^{1,2}, Соколов А.Н.², Сухаруков А.С.¹

¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» Россия, 214000, Смоленск, ул. Тенишевой, 9

Резюме

Цель. Представить редкое клиническое наблюдение гигантской лейомиомы, вызвавшей тонкокишечную непроходимость у пациента старческого возраста.

Методика. По материалам историй болезни, данных клинического обследования, до- и послеоперационного ведения пациента изучено клиническое наблюдение лейомиомы тонкой кишки у больного 86 лет, находившегося на лечении в клинике госпитальной хирургии – в отделении неотложной хирургии №2 Клинической больницы скорой медицинской помощи г. Смоленска.

Результаты. Рецидивирующий характер тонкокишечной непроходимости явился причиной для обращения за медицинской помощью и показанием к выбору оперативного лечения. Особенностью клинического случая следует считать положительный ответ на проведение консервативных лечебных мероприятий, направленных на купирование острой кишечной непроходимости. При этом органная принадлежность опухоли не была точно установлена до операции. Только с учётом гистологического исследования удалённое новообразование признано опухолью тонкой кишки, не исключалась гастроинтестинальная стромальная опухоль. По результатам иммуногистохимического исследования установлен диагноз лейомиомы. Пациент выздоровел.

Заключение. Старческий возраст не является исключением для возможного развития лейомиомы тонкой кишки, при этом она может достигать больших размеров и иметь жизнеугрожающие осложнения. В хирургическом лечении следует относиться к любым опухолям тонкой кишки как к злокачественным, принимая во внимание неясность их гистогенеза во время выполнения ургентной операции и возможный потенциал злокачественности. Прогноз хирургического лечения осложнённых опухолей тонкой кишки, лейомиом – в частности, у пациентов старческого возраста может быть благоприятным.

Ключевые слова: лейомиома тонкой кишки, гастроинтестинальная стромальная опухоль, осложнения, дифференциальный диагноз, хирургическое лечение

GIGANT LEIOMYOMACAUSING SMALL INTESTINAL OBSTRUCTION IN AN ELDERLY PATIENT

Lomachenko Yu.I.^{1, 2}, Sokolov A.N.², Sukharukov A.S.¹

¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

²Smolensk Emergency Hospital, 9, Tenishevoj St., 214000, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To present a rare clinical observation of a giant leiomyoma, which caused small intestinal obstruction in an elderly patient, who required a diagnostic laparotomy with further resection of the small intestine with a tumor.

Methods. According to the materials of the case histories, clinical examination, pre - and postoperative patient's management a clinical case of leiomyoma of the small intestine in an 86-year-old patient treated in Hospital surgery clinic in the Emergency surgery department of №2 of the Clinical emergency hospital of Smolensk was studied.

Results. The recurrent nature of the small bowel obstruction was the reason for seeking medical attention and the indication for the choice of surgical treatment. A special feature of the clinical case should be considered a positive response to conservative therapeutic measures aimed at relieving acute intestinal obstruction. In this case, the organ belonging of the tumor was not accurately established before the operation. Only taking into account the histological study, the removed tumor was recognized as a tumor of the small intestine; the gastrointestinal stromal tumor was not excluded. According to the results of immunohistochemical studies, the diagnosis of leiomyoma was established. The patient recovered.

Conclusion. Senile age is no exception for the possible development of small intestine leiomyoma, while it can reach large sizes and have life-threatening complications. In surgical treatment, any tumors of the small intestine should be treated as malignant, taking into account the ambiguity of their histogenesis during the execution of urgent surgery and the possible potential for malignancy. The prognosis of surgical treatment of complicated tumors of the small intestine, leiomyomas-in particular, in elderly patients can be favorable.

Keywords: small intestine leiomyoma, gastrointestinal stromal tumor, complications, differential diagnosis, surgical treatment

Введение

По статистическим показателям, лейомиома является редким вариантом опухолевого поражения тонкой кишки. По данным Б.Д. Савчука и соавт. (1970) [6, 12], доброкачественные опухоли тонкой кишки встречаются реже злокачественных новообразований, составляя всего 0,2%, при частоте в 1% выявления всех опухолей тонкой кишки в структуре онкопатологии желудочно-кишечного тракта. Судить об истинной распространённости лейомиом тонкой кишки трудно из-за редкости патологии и неточности диагностики. Тощая кишка признаётся отделом с преимущественной локализацией лейомиом [2], однако встречаются клинические наблюдения, указывающие, что источником опухоли может быть и сигмовидная кишка [8]. Данный тип опухолей не имеет своих специфических клинических симптомов и осложнений [10]. По клиническим проявлениям они наиболее сходны с гастроинтестинальными стромальными опухолями, происходящими из клеток, похожих по строению на интерстициальные клетки Кахала (пейсмейкерные клетки желудочно-кишечного тракта – координируют перистальтику) [11, 13]. Известно, что термин «gastrointestinal stromal tumor» (GIST) предложен в 1983 г. М. Mazur и Н. Clark для описания особых лейомиом и лейомиосарком, имеющих свою специфическую иммуногистохимическую структуру, отличающую их от других мезенхимальных опухолей [3, 13].

До настоящего времени в отдельных источниках медицинской литературы [4, 7, 9] присутствует смешивание понятий лейомиом и гастроинтестинальных стромальных опухолей, а также ссылки на литературу «старых» лет, когда гастроинтестинальные стромальные опухоли не выделялись и описывались как лейомиомы и лейомиосаркомы. В отдельных источниках медицинской информации Интернет [12] вообще опущены данные о гастроинтестинальных стромальных опухолях. Соответственно в этих информационных источниках признаки гастроинтестинальных стромальных опухолей причисляются к лейомиомам и лейомиосаркомам. Ряд авторов публикуют данные о лейомиомах, основываясь на гистологических заключениях без иммуногистохимических исследований [4, 6].

Известные клинические синдромы, встречающиеся отдельно или в сочетании, можно классифицировать следующим образом: пальпируемая опухоль брюшной полости, диспепсический синдром, внутрибрюшное кровотечение, кишечная непроходимость, желудочно-кишечное кровотечение, «маска» онкогинекологической патологии, синдром перфорации полого органа, анемический синдром. Отсутствие характерной клинической симптоматики определяет диагностические трудности и усложняет дифференциальный диагноз. Лейомиомы встречаются у пациентов всех возрастных групп, в том числе у детей, пожилых и лиц старческого возраста. Удаление лейомиом тонкой кишки возможно из лапаротомного и лапароскопического доступов, что определяется клинической картиной, осложнениями и размером опухолей [5, 7, 9, 10].

Каждое наблюдение опухоли тонкой кишки, в том числе и лейомиомы, заслуживает внимания, клинического анализа, последующих выводов в целях обмена врачебным опытом и предупреждения ошибочных диагностических и лечебных действий. Такого рода заключением объясняется цель представления клинического наблюдения редкой патологии с ургентным хирургическим осложнением у пациента старческого возраста.

Цель исследования – представить редкое клиническое наблюдение гигантской лейомиомы, вызвавшей тонкокишечную непроходимость у пациента старческого возраста.

Методика

С хирургических позиций, по материалам историй болезни (№№ 24406/18; 25666/18), данных клинического обследования, до- и послеоперационного ведения пациента изучено клиническое наблюдение лейомиомы тонкой кишки у больного С-кова Я.С., 86 лет, находившегося на лечении 03-07.09.2018 г. и с 15.09.2018 г. по 01.10.2018 г. в клинике госпитальной хирургии – в отделении неотложной хирургии №2 Клинической больницы скорой медицинской помощи г. Смоленска. Пациент является городским жителем, в трудоспособном возрасте был лётчиком, завершил свою

трудовую деятельность преподавателем, перенёс: операцию Винкельмана, правостороннюю полисегментарную пневмонию с тяжёлым течением и исходом в цирроз. Сопутствующая патология свидетельствовала о неблагоприятном коморбидном фоне – диагностированы: ИБС (атеросклеротический кардиосклероз); артериальная гипертензия II ст., риск 3; ХОБЛ вне обострения; варикозная болезнь вен нижних конечностей; хронический калькулёзный холецистит; кисты правой почки малых размеров; анемия лёгкой степени тяжести (анализ от 17.09.18 г.: эр. $3,8 \times 10^{12}/л$; Нв 109 г/л; Цв.п. 0,85).

Описание клинического наблюдения

Пациент первично поступил с жалобами на боли в животе, отсутствие стула в течение двух суток, тошноту, повышение температуры тела до $38^{\circ}C$, наличие опухоли в животе, которую впервые выявил самостоятельно около года назад, отмечал её непрерывный рост, за медицинской помощью не считал нужным обращаться, принимая во внимание свой возраст. На момент поступления больного клинические данные интерпретированы как опухолевая тонкокишечная непроходимость. На обзорной рентгенограмме брюшной полости выявлялись патологические уровни жидкости, арки с визуализацией керкринговых складок, пневматизированные петли кишечника (рис. 1).



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма органов брюшной полости при первичной госпитализации по поводу кишечной непроходимости

Курс стандартного комплекса консервативного лечения острой кишечной непроходимости (спазмолитики, внутривенная инфузионная терапия, назогастральный зонд, очистительные клизмы; дополнительно – назначение антибиотика) оказался эффективным, что позволило воздержаться от предложения больному оперативного лечения в срочном порядке и продолжить обследование. Согласно заключению МРТ брюшной полости от 04.09.2018 г., у больного диагностировано объёмное солидное образование брюшной полости (брыжейки тонкой кишки?) с тонкокишечной непроходимостью, описанное следующим образом: объёмное солидное образование размерами $105 \times 149 \times 162$ мм с кистовидными включениями, интимно прилежащее к петлям тонкой кишки, вызывающее их компрессию; сосуды брыжейки тонкой кишки спиралевидно окутывают образование, находящееся в нижнем этаже брюшной полости (рис. 2).

По результатам фиброколоноскопии 04.09.2018 г. исключено наличие опухоли толстой кишки – возможной причины кишечной непроходимости. При исследовании выполнена эндоскопическая полипэктомия (удалён полип восходящего отдела ободочной кишки на широком основании, размером $0,5 \times 0,7$ см). Рентген-изучение пассажа взвеси сульфата бария по кишечнику в период после проведенного консервативного лечения и улучшения состояния больного не выявило клинически значимых нарушений проходимости кишечника. Это позволило пациента выписать с основным диагнозом «Опухоль забрюшинного пространства» и направить в поликлинику онкологического диспансера. Однако на этапе поликлинического обследования, состояние

пациента ухудшилось, возникли боли в животе, тошнота, присоединились рвота и нарастающая общая слабость, что определило повторное поступление пациента в стационар по «скорой помощи» 15.09.2018 г.



Рис. 2. МРТ органов брюшной полости при первичной госпитализации по поводу кишечной непроходимости

На обзорной рентгенограмме брюшной полости при повторном поступлении пациента в стационар выявлены: изогнутая кверху пневматизированная тонкокишечная петля с наличием в ней уровня жидкости и визуализацией керкринговых складок; единичный горизонтальный уровень жидкости в мезогастррии (рис. 3).



Рис. 3. Обзорная рентгенограмма органов брюшной полости при повторной госпитализации по поводу кишечной непроходимости

Назначенное консервативное лечение (инфузионная в/в терапия, спазмолитик, прокинетики, антибиотик, очистительная клизма) имело положительный лечебный результат, как и в предшествующую госпитализацию. Объективный статус после завершённого консервативного лечения: живот не вздут, асимметричен за счёт слабо болезненного, ограниченно смещаемого новообразования, проецирующегося на право-верхний квадрант живота. При этом следует отметить, что размеры опухоли соответствовали МРТ-данным, но её локализация не совпадала с

МРТ-картиной от 04.09.2018 г., согласно которой опухоль располагалась в нижнем этаже брюшной полости (признак мобильности новообразования в брюшной полости).

Наличие опухоли брюшной полости, осложнённой рецидивирующей тонкокишечной непроходимостью, признано показанием к операции, которая отнесена к разряду срочных. Операция выполнена 20.09.2018 г. (09:15-12:00; 2 ч. 45 мин.) из средне-срединного лапаротомного доступа в объёме удаления опухоли брюшной полости с резекцией тонкой кишки и восстановлением проходимости межкишечным анастомозом «бок в бок». Интраоперационно установлено, что в брюшной полости имеется в небольшом количестве светлый выпот, имеющаяся опухоль (размерами 15,0×16,0×10,5 см) состоит из узловых образований различного размера с мелкими кистозными структурами (рис. 4а). При ревизии других отделов тонкой и толстой кишок, в брюшной полости, на брюшине, в печени и забрюшинно не выявлено признаков опухолевого поражения. Опухоль мобильна, с фиксированными двумя участками тонкой кишки свободно выведена в лапаротомную рану. К опухоли подходило три сосудистых шварты в виде тонких тяжей до 10-15 см по протяжённости, исходящих из забрюшинного пространства (рис. 4б). На момент операции выявлялись признаки тонкокишечной непроходимости, признанной субкомпенсированной по несоответствию диаметров приводящей и отводящей тонкой кишки, расширению просвета кишки на участке между зонами фиксации с опухолью. Резекция тонкой кишки с опухолью произведена таким образом, что проксимальная граница резекции находилась ~в 80 см от связки Трейца; дистальная – в 1,5 м от илеоцекального угла. Объём резекции тонкой кишки составил ~ 80 см (30 см выше 1-го контакта опухоли с тонкой кишкой + 30 см кишки между участками фиксации опухоли +20 см ниже 2-го контакта опухоли с тонкой кишкой). Межкишечный анастомоз «бок в бок» наложен двухрядным узловым швом. При предварительной обработке культей тонкой кишки использованы аппараты механического шва УО-40; механические швы погружены: на оральном конце – в 2 полукишечных и Z-образный швы, на аборальном – в кишечный и Z-образный швы.

Согласно данным гистологического исследования (№25545-52 от 26.09.2018г), удалённая опухоль была представлена: очагами некроза, отдельными пучками веретёновидных клеток, очагами гиалиноза межклеточного вещества, полнокровными сосудами; также отмечено, что митозы – единичные; по гистогенезу опухоль отнесена к гастроинтестинальным стромальным опухолям, указано о высокой агрессивности течения; необходимости уточнения гистогенеза по данным иммуногистохимического исследования.

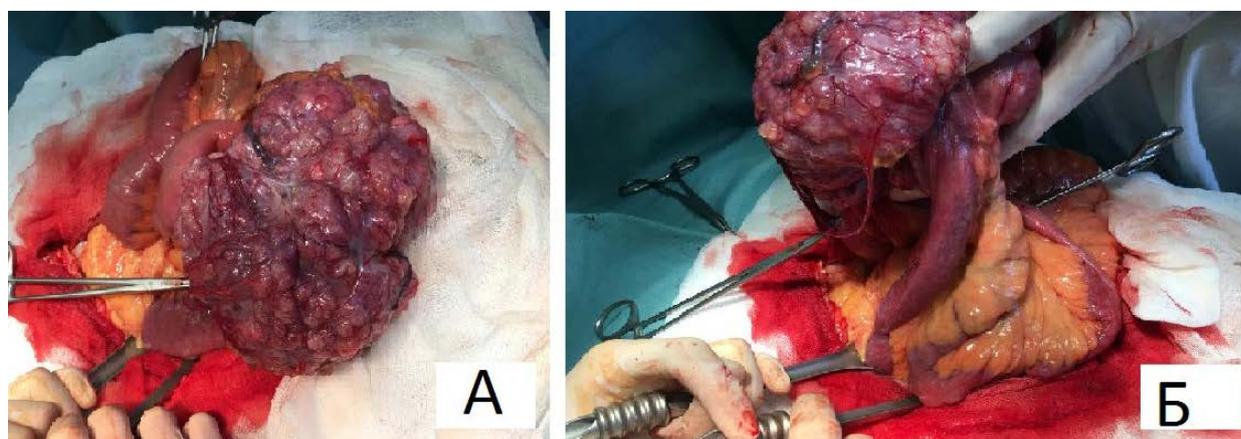


Рис. 4. Вид опухоли с окружающими тканями (интраоперационные фото). А – опухоль, состоящая из узловых образований различного размера с мелкими кистозными структурами. Б – к опухоли подходило три сосудистых шварты в виде тонких тяжей, исходящих из забрюшинного пространства

В послеоперационном периоде проводилось комплексное лечение с учётом риска возможных послеоперационных осложнений, включающее: внутривенные инфузии коллоидных и глюкозо-солевых растворов, введение наркотических и ненаркотических (кеторолак) анальгетиков, продолжение антибиотикотерапии цефтриаксоном, проведение гепаринотерапии, введение ингибиторов протонной помпы (сначала в/в; затем – приём внутрь), мексидола, применение эластичного бинтования нижних конечностей, гипотензивное лечение под контролем уровня артериального давления. Послеоперационный период протекал без осложнений. Контрольный трубчатый силиконовый дренаж брюшной полости (малого таза) удалён на 2-е сут. после

операции. Кожные швы с лапаротомной раны сняты на 11-е сут., заживление раны признано первичным натяжением. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии в отсутствии жалоб хирургического плана, рекомендовано: обращение к онкологу для уточнения гистогенеза удалённой опухоли и решения вопроса о необходимости химиотерапевтического лечения. По результатам проведения иммуногистохимического исследования (№ 856/18 от 09.10.2018 г.) исключён фенотип гастроинтестинальной стромальной опухоли, сделано заключение о наличии фенотипа лейомиомы (опухолевые клетки позитивны на актин SMA, десмин, Н-кальдесмон, негативны – на CD117, CD34, S100, NSE; Ki67 <1% опухолевых клеток).

Обсуждение клинического случая

Пациент обратился в поздние сроки развития патологии, что можно считать закономерным, принимая во внимание отношение лиц старческого возраста к своему здоровью. В этом возрасте и внимание врачей суживается основной патологией с акцентом на яркие клинические проявления, активный поиск возможной другой патологии не исключается при неясном диагнозе, но в большинстве подобных случаев, как правило, не практикуется, случайное её выявление на бессимптомной стадии – маловероятно. Большие размеры опухоли тонкой кишки у больного С-кова Я.С., 86 лет, не исключают факт её наличия в период стационарного лечения пневмонии годом раньше даже при предположении интенсивного роста, свойственного злокачественным опухолям. В изученных медицинских источниках нам не встретилось описание лейомиом и гастроинтестинальных стромальных опухолей у лиц старше 85 лет, поэтому наше наблюдение расширяет границу возраста пациентов, при которой возможно выявление данных опухолей.

На момент обращения за медицинской помощью у пациента имелось сочетание синдромов, ранее описанных как возможное проявление опухоли тонкой кишки: пальпируемая опухоль брюшной полости, тонкокишечная непроходимость, анемия. Особо следует отметить, что опухоль была мобильной и изменяла своё положение в брюшной полости, о чём свидетельствует сопоставление клинических данных с результатами МРТ-исследования. Отсутствие постоянства в местном статусе можно рассматривать как один из факторов, затрудняющих клиническую диагностику.

Рецидивирующий характер тонкокишечной непроходимости явился причиной для обращения за медицинской помощью и показанием к выбору оперативного лечения. Особенностью клинического случая следует считать положительный ответ на проведение консервативных лечебных мероприятий, направленных на купирование острой кишечной непроходимости. Разрешение кишечной непроходимости позволило выполнить необходимые инструментально-аппаратные исследования (УЗИ брюшной полости в динамике; обзорные рентгенографии брюшной полости и грудной клетки, фиброколоноскопию, МРТ брюшной полости, рентген-изучение пассажа взвеси сульфата бария по кишечнику). При этом следует подчеркнуть, что органная принадлежность опухоли не была точно установлена до операции. Только с учётом гистологического исследования удалённая опухоль признана опухолью тонкой кишки. До этого заключения предполагались: сначала – забрюшинное происхождение опухоли (диагноз первой госпитализации), затем – вероятным считался её рост из брыжейки тонкой кишки при неясности гистогенеза (послеоперационный клинический диагноз). Уместно отметить, что гастроинтестинальные стромальные опухоли могут иметь в 8% неорганную локализацию (брыжейка, забрюшинный отдел) [13] и называются экстрагастроинтестинальными [11]. Для гигантских опухолей случаи трудной органной диагностики не считаются редкостью. Наиболее показательным примером трудной дооперационной диагностики следует признать наблюдения лейомиом и гастроинтестинальных стромальных опухолей кишечника, протекающих у женщин под «маской» онкогинекологической патологии [7].

Мобильность опухоли создаёт благоприятные условия для выполнения операции по её удалению. Несмотря на большие размеры новообразований – они легко удаляются. Описаны опухоли на «ножках» [7]. В нашем случае мобильность опухоли объяснялась подвижностью петель тонкой кишки за счёт её брыжейки.

Интересен вопрос кровоснабжения гигантских лейомиом. При наличии «ножки» вопрос их питания достаточно ясен. В нашем клиническом наблюдении не исключается питание из брыжейки в зоне фиксации к ней опухоли. Дополнительно следует отметить, что чётко определялись три сосудистых шварты, которые подходили к опухоли с разных сторон из различных отделов забрюшинного пространства, напоминая удерживающие «канаты» с открытыми пространствами («окнами») между ними и опухолью. Гистологическое исследование одной из сосудистых шварт, специально иссечённой и отправленной отдельно от основного операционного материала, установило, что она состоит из участков плотной соединительной ткани и жировой клетчатки с толстостенными полнокровными сосудами. Для дискуссии

открытыми остаются вопросы: как и когда образовались эти отдельные сосудистые структуры, какую роль они имели в онкогенезе?

Аспекты хирургического лечения лейомиом, трудно отличимых от гастроинтестинальных стромальных опухолей в отсутствии иммуногистохимического исследования, включают соблюдение онкологических принципов абластики при выполнении операции. В ургентной хирургии это представляется особенно важным ввиду неясности гистоструктуры опухоли (её принадлежность к злокачественным или доброкачественным новообразованиям). Принимая данный факт во внимание, опухоли тонкой кишки можно считать «загадочной» патологией, прогностически не оценимой до результатов иммуногистохимического исследования. Гастроинтестинальные стромальные опухоли в отсутствии метастазирования, как и лейомиомы, даже в случае больших размеров, представляются доброкачественными. Однако в специальной литературе особо подчёркивается, что все гастроинтестинальные стромальные опухоли потенциально злокачественные, хотя первично до 70% определяются как доброкачественные новообразования; при длительном наблюдении отсутствие рецидивов регистрируется только у 10% пациентов [1, 13]. Для лейомиом – рецидивирование не характерно.

Различия в ведении пациентов в послеоперационном периоде определяют значимость иммуногистохимического исследования удалённой опухоли тонкой кишки, которое позволяет причислить её к лейомиомам и исключить её принадлежность к потенциально злокачественным гастроинтестинальным стромальным опухолям.

Выводы

1. Лейомиомы тонкой кишки сходны с гастроинтестинальными стромальными опухолями по многим клиническим параметрам и имеют свою «нишу» в экстренной хирургии.
2. Старческий возраст не является исключением для возможного развития лейомиомы тонкой кишки, при этом она может достигать больших размеров и иметь хирургические осложнения в условиях игнорирования своевременного обращения за медицинской помощью.
3. При рецидивирующей тонкокишечной непроходимости имеются обоснованные трудности дооперационной диагностики органной принадлежности опухоли при неясности её гистогенеза.
4. Следует относиться к любым опухолям тонкой кишки как к злокачественным опухолям, принимая во внимание неясность их гистогенеза во время выполнения ургентной операции и возможный потенциал злокачественности.
5. Прогноз хирургического лечения осложнённых опухолей тонкой кишки, лейомиом – в частности, у пациентов старческого возраста может быть благоприятным.

Литература (references)

1. Богомолов Н.И., Пахольчук П.П., Томских Н.Н. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (ГИСО): опыт диагностики и лечения // *Acta Biomedica Scientifica*. 2017. – Т.2, №6. – С. 52-58. [Bogomolov N.I., Pahol'chuk P.P., Tomskih N.N. *Acta Biomedica Scientifica*. – 2017. – V.2, N6. – P. 52-58. (in Russian)]
2. Затевахин И.И., Кириенко А.И., Кубышкин В.А. Абдоминальная хирургия. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Abdominal'naja hirurgija: Nacional'noe rukovodstvo. Abdominal surgery National guide. Pod red. I.I. Zatevahina. E.D. I.I. Zatevahin. – Moscow: GJEOTAR-Media, 2017. (in Russian)]
3. Копп М.В., Королёва И.А. Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей // *Journal of malignant tumors*. 2013. – Т.1, №1. – С. 15-27. [Kopp M.V., Korol'jova I.A. *Journal of malignant tumors*. – 2013. – V.1, N1. – P. 15-27. (in Russian)]
4. Кротова Э.В., Морозов С.П., Зыков А.С. Хроническое рецидивирующее кишечное кровотечение. Лейомиома тощей кишки // *REJR*. 2012. – Т.2, №2. – С. 60-63. [Krotova Je.V., Morozov S.P., Zykov A.S. *REJR*. – 2012. – V.2, N2. – P. 60-63. (in Russian)]
5. Матроницкий Р.Б., Чупрынин В.Д., Мельников М.В. Лейомиома тонкой кишки как причина острой кишечной непроходимости // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013. – Т.3, №3. – С. 69-71. [Matronickij R.B., Chuprynin V.D., Mel'nikov M.V. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. Experimental and clinical gastroenterology. 2013. – V.3, N3. – P. 69-71. (in Russian)]

6. Маховский В.З., Маховский В.В., Ворушили В.А. Лейомиома тонкой кишки, осложнённая кровотечением // Хирургия. 2010. – Т.1, №4. – С. 58-59. [Mahovskij V.Z., Mahovskij V.V., Vorushilin V.A. *Hirurgija. Surgery*. 2010. – V.1, N4. – P. 58-59. (in Russian)]
7. Мимоход А.А., Знаменский А.А. Лейомиома тонкой кишки // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2017. – Т.12, №2. – С. 139-141. [Mimohod A.A., Znamenskij A.A. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova*. Bulletin of the National medical and surgical Center. N. And. Pirogov. 2017. – V.12, N2. – P. 139-141. (in Russian)]
8. Прибыткин А.А., Денисова Н.В., Нарезкин Д.В., Сергеев А.В. Клинический случай лейомиомы редкой локализации. // Вестник СГМА. 2017. – Т.16, №3. – С. 106-111. [Pribytkin A.A., Denisova N.V., Narezkin D.V., Sergeev A.V. *Vestnik SGMА. Vestnik of SSMA*. 2017. – V.16, N3. – P. 106-111. (in Russian)]
9. Тищенко А.М., Смачило Р.М., Черняев Н.С., Сочнева А.Л. Лейомиомы тонкой кишки – скрытое заболевание с опасными осложнениями // Онкология. 2016. – Т.2, №2. – С.5-9. [Tishhenko A.M., Smachilo R.M., Chernjaev N.S., Sochneva A.L. *Onkologija. Oncology*. 2016. – V.2, N2. – P. 5-9. (in Russian)]
10. Сидоренко А.Б., Григорьев Н.С. Лейомиома подвздошной кишки с рецидивирующим кишечным кровотечением // Science and world. – 2015. – Т.1, №9. – С. 129-130. [Sidorenko A.B., Grigor'ev N.S. *Science and world*. – 2015. – V.1, N9. – P. 129-130. (in Russian)]
11. Юричев И.Н., Бурдюков М.С., Нечипай А.М., Чистякова О.В. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: проблемы диагностики и лечения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. – Т.6, №9. – С. 60-66. [Jurichev I.N., Burdjukov M.S., Nechipaj A.M., Chistjakova O.V. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. Experimental and clinical gastroenterology 2012. – V.6, N9. – P. 60-66. (in Russian)]
12. Яицкий Н.А., Седнев А.В. Доброкачественные опухоли тонкой кишки // medbe.ru: Медицинский Интернет-журнал. 19.12.2018. URL:<http://medbe.ru/materials/rak-kishechnika-ili-kolorektalnyy-rak/opukholi-toshchey-i-podvzdoshnoy-kishok/> [Jaickij N.A., Sednev A.V. *Dobrokachestvennye opuholi tonkoj kishki. medbe.ru: Medicinskij Internet-zhurnal*. International science internet journal. 19.12.2018. URL: <http://medbe.ru/materials/rak-kishechnika-ili-kolorektalnyy-rak/opukholi-toshchey-i-podvzdoshnoy-kishok/> (in Russian)]
13. Оптимизация тактики ведения ГИСО (комплексная междисциплинарная обучающая программа для повышения квалификации специалистов по всему миру) // present5.com: Медицинский Интернет-журнал. URL:<http://present5.com/razyasnenie-otvetstvennosti-predstavlennaya-nauchnaya-informaciya-mozhet-vklyuchat-dannye/> [present5.com: *Medicinskij Internet-zhurnal*. International Science Internet Journal. URL: <http://present5.com/razyasnenie-otvetstvennosti-predstavlennaya-nauchnaya-informaciya-mozhet-vklyuchat-dannye/> (in Russian)]

Информация об авторах

Ломаченко Юрий Иванович – доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-хирург отделения неотложной хирургии №2 ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Смоленска. E-mail: lomatchenko@mail.ru

Соколов Алексей Николаевич – врач-хирург отделения неотложной хирургии №2 ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Смоленска. E-mail: aleks170994@yandex.ru

Сухаруков Александр Сергеевич – клинический ординатор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: aleks170994@yandex.ru

УДК 616-72

ВОЗМОЖНОСТИ ОРИГИНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ НАВИГАЦИИ И ПОЗИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

© Варфоломеев Д.И., Самодай В.Г.

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Резюме

Цель. Провести сравнительную оценку разработанной оригинальной системы навигации и позиционирования и оптической навигационной системы при эндопротезировании тазобедренного сустава.

Методика. Система навигации и позиционирования включает в себя оригинальные навигационную систему для эндопротезирования тазобедренного сустава, устройство для фиксации больного при эндопротезировании тазобедренного сустава, устройство для определения длины конечности и офсета. Проведено сравнение двух групп пациентов, находившихся на лечении в Воронежской областной клинической больнице №1 с 01.01.2015 г. по 31.12.2017 г. В группу сравнения вошли 32 больных, которые были прооперированы с использованием разработанной навигационной системы, в контрольную – 43 пациента, оперированные при помощи оптической навигационной системы.

Результаты. Разработанная система навигации и позиционирования позволяют обеспечить выполнение всех функций, реализуемых современными оптическими навигационными системами с сопоставимой точностью установки имплантатов. При этом ее преимуществами является снижение травматичности вмешательства, а также возможность контроля усилия при установке компонентов эндопротеза.

Заключение. Использование предложенной системы навигации и позиционирования позволяет улучшить результаты операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава и повысить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: эндопротезирование тазобедренного сустава, навигационная система, гироскоп, акселерометр

FEATURES OF ORIGINAL NAVIGATION AND POSITIONING SYSTEM FOR HIP REPLACEMENT

Varfolomeev D.I., Samoday V.G.

Voronezh State Medical University named of N.N. Burdenko, 10, Studencheskaja St., 394036, Voronezh, Russia

Abstract

Objective. To conduct a comparative assessment of the developed original navigation and positioning system and optical navigation system for hip replacement.

Methods. The navigation and positioning system includes the original navigation system for hip replacement, a device for fixing the patient during hip replacement, a device for determining the length of the limb and offset. A comparison of two groups of patients who were treated at the Voronezh regional clinical hospital N1 from 01.01.2015 to 31.12.2017 was made. The comparison group included 32 patients who were operated using the developed navigation system, the control group included 43 patients operated using an optical navigation system.

Results. The developed navigation and positioning system allows to ensure the performance of all functions implemented by modern navigation systems with comparable accuracy of implant placement. At the same time, its advantages are the reduction of traumatic intervention, and also a possibility of control of effort at installation of components of an endoprosthesis.

Conclusions. The use of the proposed navigation and positioning system can improve the quality of total hip replacement surgery and improve the quality of life of patients.

Keywords: hip arthroplasty, navigation system, gyroscope, accelerometer

Введение

Результаты эндопротезирования тазобедренного сустава зависят от большого количества факторов, одним из наиболее важных является корректное положение имплантатов. Развитие ряда осложнений и нежелательных явлений, таких, как импинджмент синдром, вывихи головки искусственного сустава, повышенный износ пары трения, ограничение амплитуды движений зависят от того, насколько правильно установлены компоненты эндопротеза [4, 5]. Широкое использование малоинвазивных доступов значительно усложняет визуализацию в ране и, соответственно, ориентацию имплантатов. По данным литературы, частота неправильно установленных компонентов эндопротеза достигает 30-60% [8].

Одним из наиболее распространенных методов ориентации имплантатов в настоящее время является метод «свободной руки». Определение положения таза пациента и других параметров всегда определяются хирургом визуально, с определенной погрешностью. Это, в свою очередь может привести к некорректной ориентации компонентов эндопротеза [6]. Точность позиционирования имплантатов данным методом во много определяется опытом хирурга.

Для правильной установки компонентов эндопротеза разработаны различные способы их ориентации, а также навигационные устройства – механические навигационные средства и компьютерные навигационные системы. Однако, все они не лишены недостатков и ограничений в применении. При использовании механических навигационных устройств определение положения компонентов эндопротеза часто осуществляется субъективно [10]. Компьютерные оптические навигационные системы в настоящее время являются одними из наиболее точных устройств для позиционирования имплантатов [7]. Однако, они также имеют свои недостатки, например, необходимость дополнительных инвазивных вмешательств, увеличенная продолжительность операции [9]. Нельзя не отметить высокую стоимость современных навигационных систем, в связи с чем, далеко не все клиники могут позволить себе их приобретение.

Цель – провести сравнительную оценку разработанной оригинальной системы навигации и позиционирования и оптической навигационной системы при эндопротезировании тазобедренного сустава.

Методика

Система навигации и позиционирования включает в себя оригинальную навигационную систему для эндопротезирования тазобедренного сустава, устройство для фиксации больного при эндопротезировании тазобедренного сустава, устройство для определения длины конечности и офсета [1-3].

Навигационная система состоит из 3-х датчиков пространственного положения, каждый из которых представляет собой микроэлектромеханическую систему (МЭМС) – гироскоп и акселерометр, соединенную с радиопередатчиком. Датчики по своим функциональным возможностям аналогичны друг другу. Они фиксируются на инструментах для установки имплантатов, а также на голени пациента (рис. 1).

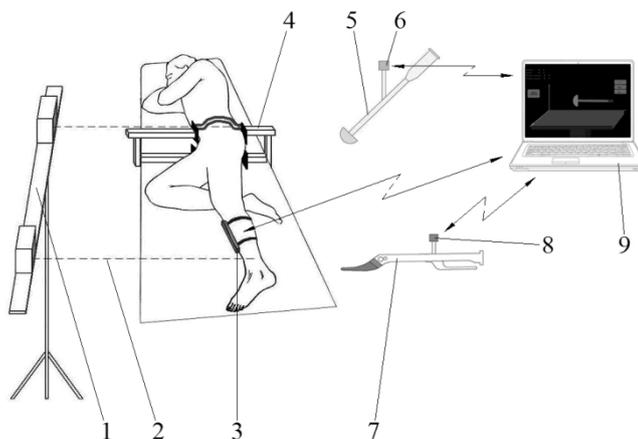


Рис. 1. Состав системы навигации и позиционирования: 1 – устройство для оценки длины конечности и офсета, 2 – лазерный луч, 3 – датчик пространственного положения, 4 – устройство для фиксации больного, 5 – направитель для установки чашки, 6 – датчик пространственного положения, 7 – направитель для установки ножки, 8 – датчик пространственного положения, 9 – персональный компьютер

Информация от датчиков пространственного положения передается в персональный компьютер и отображается на мониторе. Для работы системы может быть использован любой персональный компьютер, на который предварительно устанавливается специальное программное обеспечение. Для того чтобы повысить точность позиционирования имплантатов и обеспечить неподвижную фиксацию пациента при эндопротезировании применяется разработанное устройство для фиксации больного при эндопротезировании тазобедренного сустава. В отличие от типовых упоров, входящих в состав операционного стола, предложенное устройство за счет наличия в них элементов, устанавливаемых на крылья подвздошных костей, позволяют надежно фиксировать их в необходимом положении.

Таким образом, тазовая кость определенным образом (биспинальная линия перпендикулярна плоскости операционного стола, а продольная ось тела параллельна длинной стороне стола) располагается в трехмерной системе координат XYZ относительно которой рассчитываются значения параметров при установке компонентов эндопротеза.

Датчики пространственного положения перед операцией калибруются в данной системе координат. В процессе операции информация о положении инструментов в пространстве передается в персональный компьютер и отображается на дисплее (рис. 2).

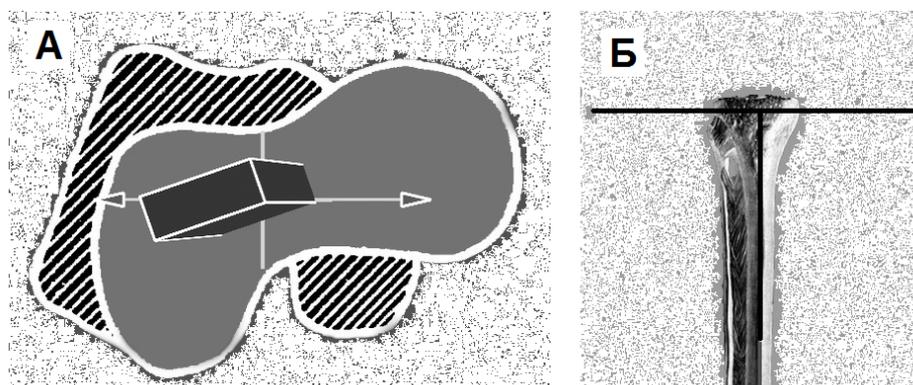


Рис. 2. Внешний вид окна программы навигационной системы при установке бедренного компонента эндопротеза. А – отображение положения инструментов: антеверсия бедренного компонента эндопротеза = 19; Б – графическое отображение положения голени: сгибание голени = 1 и вертикальность = 0

При установке вертлужного и бедренного компонентов эндопротеза бесцементной, «press-fit» фиксации, когда производится забивание вышеуказанных компонентов, возможно повреждение как тазовой, так и бедренной кости. Поскольку датчик, фиксированный на направлятеле для установки бедренного компонента и датчик, фиксированный на направлятеле для установки вертлужного компонента представляют собой МЭМС – гироскоп и акселерометр, то при забивании соответствующих компонентов эндопротеза, данные об ускорении и, соответственно, силе удара, направленной вдоль оси соответствующего инструмента, передаются с датчика в персональный компьютер и отображаются на его мониторе. Соответственно, у хирурга имеется возможность определять силу удара в точных числовых значениях, что необходимо для предотвращения отмеченных выше осложнений при наличии у больного остеопороза или других факторов, нарушающих плотность и структуру кости.

Оценка длины конечности и офсета осуществляется с использованием устройства, состоящего из двух лазерных излучателей, расположенных на направляющей, которая фиксируется на штативе (рис. 1).

Длина конечности во время операции определяется следующим образом. Таз пациента неподвижно фиксируется на операционном столе. Параллельно длинной стороне операционного стола устанавливают направляющую на стойке таким образом, чтобы она располагалась в горизонтальной плоскости. Для определения начальной длины конечности первым и вторым лазерными излучателями формируют два лазерных вертикальных луча в виде плоскостей, направленные в сторону оперируемой конечности, один из которых направлен на середину крыла подвздошной кости, второй – на наружную лодыжку. В местах падения лучей (в виде линий) делают отметки стерильным хирургическим маркером. После установки пробных компонентов эндопротеза стерильной линейкой определяется величина смещения линии падения луча

относительно метки на лодыжке (нанесенной перед началом операции) вдоль оси конечности, которая является значением изменения длины конечности в результате операции.

В исследование были включены 75 больных, находившихся на лечении в Воронежской областной клинической больнице №1 с 01.01.2015 г. по 31.12.2017 г. Все больные были разделены на 2 группы. В первую (группу сравнения) группу вошли 32 больных, которые были прооперированы с использованием разработанной навигационной системы. Вторую (контрольную) группу составили 43 пациента, оперированные при помощи оптической навигационной системы фирмы Aescular. Возраст больных в группе сравнения составил в среднем $65,8 \pm 13,1$ лет, в контрольной группе – $68,4 \pm 11,8$ лет. Все пациенты были прооперированы по поводу идиопатического коксартроза.

В послеоперационном периоде пациентам выполнялись рентгенограммы тазобедренного сустава для оценки положения компонентов эндопротеза. Также проводилась оценка состояния больных по шкале Харриса.

Сравнение 2-х независимых выборок, соответствующих нормальному распределению, осуществлялось с использованием непарного критерия Стьюдента для независимых выборок. Статистически достоверными считались различия при статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

В обеих группах были получены в основном хорошие и отличные результаты по шкале Харриса: в группе сравнения среднее значение составило 87,4, в контрольной группе – 85,3. Вывихов эндопротезов в обеих группах не встречалось. Тромбозы вен нижних конечностей у больных контрольной группы отмечены в 3,1 % случаев (1 пациент), в группе сравнения – в 4,7% случаев (2 пациента). Инфекционных осложнений в обеих группах не встречалось.

Одними из наиболее важных параметров при оценке положения вертлужного компонента эндопротеза являются значения антеверсии и инклинации. Результаты установки вертлужных компонентов эндопротезов в обеих группах представлены на диаграммах, рис. 3 и 4.

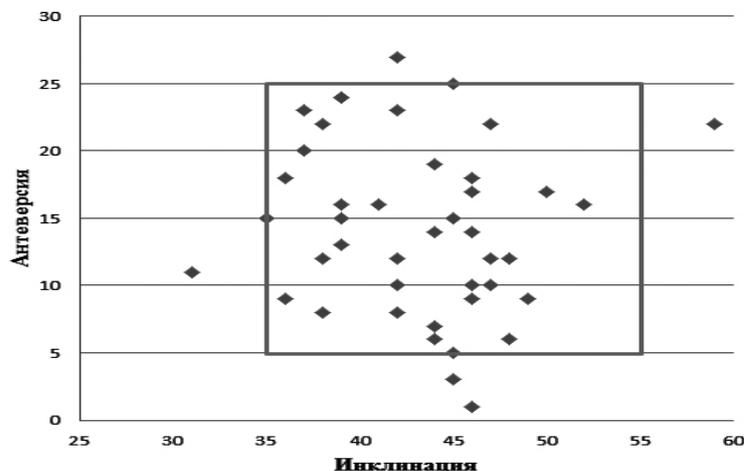


Рис. 3. Диаграмма значений антеверсии и инклинации в группе сравнения

В контрольной группе положение вертлужного компонента в так называемой «безопасной зоне Lewinnek» наблюдалось в 88,4 % случаев, в группе сравнения – в 87,5% случаев. Результаты установки бедренных компонентов эндопротезов представлены в табл. 1.

В группе сравнения в 88,4% случаев ножка была установлена в нормальном положении, в 4,7% случаев – в вальгусном и в 6,9% случаев – в варусном положениях. Отклонение от оси бедренной кости было связано с деформациями бедренной кости, а также с измененной формой канала, в связи с чем происходило «заклинивание» ножки в соответствующем положении. В контрольной группе нормальное положение ножки было отмечено в 93,8% случаев. Причины отклонения от оси бедренной кости те же. Антеверсия шейки бедренного компонента эндопротеза в группе сравнения составила – $11,43 \pm 2,97^\circ$, в контрольной группе – $12,09 \pm 2,8^\circ$. Достоверных различий между группами по вышеуказанным параметрам не было.

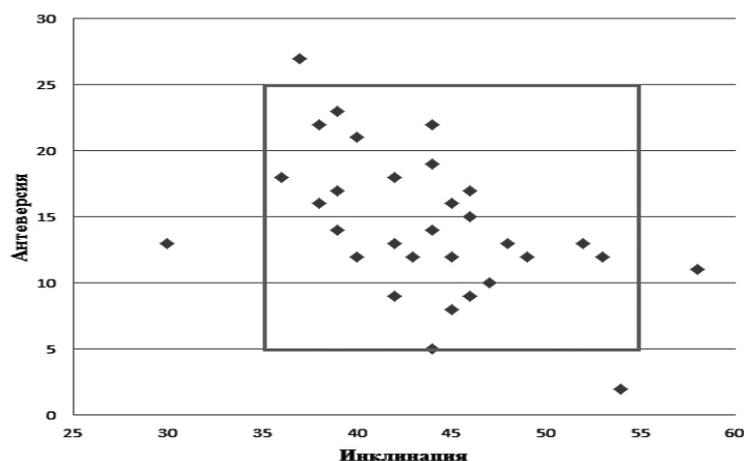


Рис. 4. Диаграмма значений антеверсии и инклинации в контрольной группе

Таблица 1. Оценка положения бедренных компонентов эндопротезов

Параметр	Группа сравнения	Контрольная группа
Количество больных	43	32
Вальгусное положение ножки (n, %)	2 (4,7)	1 (3,1)
Варусное положение ножки (n, %)	3 (6,9)	1 (3,1)
Нормальное положение ножки (n, %)	38 (88,4)	30 (93,8)

Обсуждение результатов исследования

В настоящее время разработано большое количество различных навигационных систем для эндопротезирования тазобедренного сустава. Наибольшее распространение из них получили оптические навигационные системы. Они позволяют определять длину конечности, офсет, амплитуду движений в суставе и ряд других параметров. Однако, по мнению R. Barrack et al. (2013), их применение вызывает дополнительные повреждения мягких тканей и сосудисто-нервных пучков за счет необходимости в установке стержней Штеймана в бедренную и тазовую кости. По данным A.P. Lamberts (2018), 56% больных после операции беспокоят боли в области мест их установки. Продолжительность дискомфорта в данной области составляет до 12 нед. после хирургического вмешательства. В отличие от оптических навигационных систем, предложенная навигационная система является полностью неинвазивной. Это способствует снижению травматичности операции а также сокращает ее продолжительность. Длительность операции в группе сравнения составила 64 ± 12 мин., в контрольной группе – 73 ± 17 мин.

Разработанная навигационная система в отличие от оптической навигационной системы имеет небольшие размеры и помещается в кейс в положении для переноски, а в рабочем положении – на столе операционной сестры. Кроме того, она является мобильной, т.к. благодаря небольшим размерам и весу она может быть оперативно доставлена в любую операционную, не оснащенную стационарной оптической навигационной системой.

По мнению N.V. Greidanus et al. (2013), передача информации между компонентами оптической навигационной системы (от маркерных сфер, расположенных на больном, в персональный компьютер) осуществляется с использованием инфракрасных лучей. Как показывает практика, хирурги часто во время операции являются помехой на их пути, в связи с чем им приходится отходить от операционного стола для корректной работы навигационной системы, что затрудняет ее использование. Попадание крови или других жидкостей на маркерные сферы приводит к нарушению работы всей навигационной системы. В гироскопической навигационной системе передача данных осуществляется беспроводным способом по радиоканалу. Это обеспечивает стабильность ее работы, поскольку персонал операционной не является препятствием для распространения радиоволн от датчиков до персонального компьютера, который может располагаться в любом месте в операционной.

Разработанная навигационная система, в отличие от оптической навигационной системы, является универсальной (содержит адаптеры для конструктивного сопряжения с любым типом инструментов) и может быть использована со всеми существующими наборами инструментов для установки эндопротезов тазобедренного сустава.

Заключение

Таким образом, разработанная система навигации и позиционирования позволяют обеспечить выполнение всех функций, реализуемых современными навигационными системами с сопоставимой точностью установки имплантатов. При этом ее преимуществами является снижение травматичности вмешательства за счет ее неинвазивности, а также возможности контроля усилия при установке компонентов эндопротеза. Разработанная навигационная система малогабаритна, мобильна, обеспечивает высокую оперативность доставки и развертывания в любой операционной. Низкая стоимость предложенных устройств и инструментов обеспечивает доступность оснащения ими стационаров травматолого-ортопедического профиля. Таким образом, использование предложенной системы навигации и позиционирования позволяет улучшить результаты выполнения операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава и повысить качество жизни пациентов.

Литература (references)

1. Варфоломеев Д.И., Варфоломеева И.И., Брижань Л.К. и др. Навигационная система для эндопротезирования тазобедренного сустава // патент РФ на изобретение №2592129. опубликовано 20.07.2016, Бюллетень №20. [Varfolomeev D.I., Varfolomeeva I.I., Brizhan L.K. et al. Navigacionnaya sistema dlya ehndoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava. Navigation system for hip replacement // Patent of Russian Federation N2592129. Publication 20.07.2016. Bulletin N20. (in Russian)]
2. Варфоломеев Д.И., Самодай В.Г. Устройство для фиксации больного при эндопротезировании тазобедренного сустава // Патент РФ на изобретение №2634030. опубликовано 23.10.2017. Бюллетень №30. [Varfolomeev D.I., Samodaj V.G. Ustrojstvo dlya fiksacii bol'nogo pri ehndoprotezirovanii tazobedrennogo sustava. Device for fixing the patient in total hip arthroplasty // patent of Russian Federation N2634030. Publication 23.10.2017. Bulletin N30. (in Russian)]
3. Варфоломеев Д.И. Способ определения параметров опорно-двигательного аппарата при эндопротезировании тазобедренного сустава: заявка на изобретение №2018144084, заявл. 12.12.2018. [Varfolomeev D.I. Sposob opredeleniya parametrov oporno-dvigatel'nogo apparata pri ehndoprotezirovanii tazobedrennogo sustava. Method of determination the parameters of the musculoskeletal system at hip replacement // Application for invention N2018144084, from 12.12.2018. (in Russian)]
4. Загородний Н.В. Эндопротезирование тазобедренного сустава. Основы и практика: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С. 456-457. [Zagorodnij N.V. Endoprotezirovanie tazobedrennogo sustava. Osnovy i praktika: rukovodstvo. Hip replacement. Fundamentals and practice. – Moscow, GEOTAR-Media, 2012. – P. 456-57. (in Russian)]
5. Ортопедия: национальное руководство / под редакцией С.П. Миронова, Г.П. Котельникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 229-230. [Ortopediya: nacional'noe rukovodstvo / pod redakciej S.P. Mironova, G.P. Kotel'nikova. Orthopaedics: the national guide. – Moscow, GEOTAR-Media, 2008. – P. 229-230. (In Russian)]
6. Руководство по эндопротезированию тазобедренного сустава / под ред. Р.М. Тихилова, В.М. Шаповалова. – СПб.: РНИИТО им. Р.Р. Вредена, 2008. – С. 194-195. [Rukovodstvo po ehndoprotezirovaniyu tazobedrennogo sustava / pod red. R.M. Tihilova, V.M. Shapovalova. The Guide for hip arthroplasty. – Saint-Petersburg, RNIITO of R.R. Vreden, 2008. – P. 194-95. (In Russian)]
7. Barrack R., Krempec J., Clohisy J. et al. Accuracy of acetabular component position in hip arthroplasty // Journal of bone and joint surgery American. – 2013. – V.95, N19. – P. 1760-1768.
8. Greidanus N.V., Chihab S., Garbuz D.S. et al. Outcomes of minimally invasive anterolateral THA are not superior to those of minimally invasive direct lateral and posterolateral THA // Clinical Orthopaedics and Related Research. – 2013. – N471. – P. 463-471.
9. Lambers A.P. Morbidity and safety of iliac crest reference array pins in navigated total hip arthroplasty: a prospective cohort study // The Journal of arthroplasty. – 2018. – N33. – P. 1557-1561.
10. Steppacher S.D., Kowal J.H., Murphy S.B. Improving Cup Positioning Using a Mechanical Navigation Instrument // Clinical Orthopaedics and Related Research. – 2011. – N469. – P. 423-428.

Информация об авторах

Варфоломеев Денис Игоревич – врач травматолог-ортопед, слушатель кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: d.i.burdenko@yandex.ru

Самодай Валерий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: v_samodaj@mail.ru

УДК 615.015+616-001.5

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИВЕННОГО И ОРАЛЬНОГО СПОСОБОВ ВВЕДЕНИЯ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА ПРИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
© Сосин И.В.¹, Шабанов П.Д.², Побожий М.А.³

¹Смоленская областная клиническая больница, Россия, 214018, Смоленск, пр-т Гагарина, 27

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

³Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Цель. Целью исследования явилось изучение фармакокинетических различий после внутривенного и орального способов введения ципрофлоксацина в ходе периоперационной профилактики инфекционных осложнений у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Методика. В исследовании приняли участие 66 мужчин в возрасте 50 лет и старше с диагностированной доброкачественной гиперплазией предстательной железы (объём железы – 30-60 см³). Всем пациентам, которым планировалась ТУРП, проводилась периоперационная антибиотикопрофилактика (ПАП), которую осуществляли путем назначения субстанции ципрофлоксацина гидрохлорида с содержанием 99,7% активного вещества. Производителем препарата являлась компания «Чжецзян Губанг Фармасьютикал» (Китай).

Результаты. Было установлено, концентрация ципрофлоксацина в моче пациентов 1-й (в/в) группы была в 2 раза ниже, чем во 2-й (внутри) и составила 58,91 ± 39,57 мг/л, в то время как введение препарата per os обеспечило концентрацию 105,48 ± 64,32 мг/л. В последующем, в ходе наблюдения за состоянием пациентов после выполнения ТУРП, было отмечено, что профилактический приём дозы ципрофлоксацина внутрь за 90-120 мин. до операции послеоперационные сопровождался развитием инфекционных осложнений всего в 2,5% случаев в сравнении с результатами, полученными после в/в введения препарата за 30-60 мин. до операции – в этой группе осложнения возникали у 20% пациентов. Клинические результаты ПАП при изученных в исследовании путях введения ципрофлоксацина в полной мере согласовывались с данными популяционного фармакокинетического исследования.

Заключение. Полученные данные объясняют более высокую эффективность ципрофлоксацина после его введения per os с целью периоперационной антибиотикопрофилактики при проведении трансуретральной резекции предстательной железы.

Ключевые слова: ципрофлоксацин, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, периоперационная профилактика

PHARMACOKINETIC PECULIARITIES OF CIPROFLOXACIN INTRAVENOUS AND ORAL FORM IN PREOPERATIVE PROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA
Sosin I.V.¹, Shabanov P.D.², Pobozhy M.A.³

¹Smolensk regional Clinical Hospital, 27, Gagarina St., 214018, Smolensk, Russia

²S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, Academica Lebedeva St., 194044 Saint-Petersburg, Russia

³Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To study pharmacokinetic differences after intravenous and oral administration of ciprofloxacin during perioperative prevention of infectious complications in patients with benign prostatic hyperplasia.

Methods. The study involved 66 men aged 50 years and older with diagnosed benign prostatic hyperplasia (gland volume – 30-60 cm³). All patients who planned TURP, perioperative antibiotic prophylaxis (PAP) was carried out, which was carried out by prescribing the substance ciprofloxacin hydrochloride containing 99.7% of the active substance. The manufacturer of the drug was the company "Zhejiang Goban pharmaceutical" (China).

Results. It was found that the concentration of ciprofloxacin in the urine of patients of the 1st (I/V) group was 2 times lower than in the 2nd (inside) and amounted to 58.91 ± 39.57 mg/l, while the introduction of the drug per os provided a concentration of 105.48 ± 64.32 mg/l. subsequently, during the monitoring of patients after TURP, it was noted that the preventive dose of ciprofloxacin inside for 90-120 min. before surgery, postoperative was accompanied by the development of infectious complications in all 2.5% of cases compared to the results, obtained after I / V administration of the drug for 30-60 min. before surgery, 20% of patients in this group had complications. The clinical results of PAP in the study of the ways of ciprofloxacin administration were fully consistent with the data of the population pharmacokinetic study.

Conclusions. The obtained data explain the higher efficiency of ciprofloxacin after it was administered per os with the aim of perioperative antibiotic prophylaxis when performing a transurethral resection of the prostate.

Keywords: ciprofloxacin, benign prostatic hyperplasia, preoperative antibiotic prophylaxis

Введение

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы встречается у 6% мужчин. У здоровых мужчин в возрасте 46 лет риск развития данного заболевания в последующие 30 лет составляет 45%. Распространенность гиперплазии в возрасте 45-49 лет составляет 2,7%, тогда как к 80-ти годам показатель возрастает до 24% [5, 6].

Известно, что трансуретральная резекция предстательной железы (ТУРП) в лечении её доброкачественной гиперплазии является одной из наиболее распространенных операций в урологии и составляет от 69 до 93% от их общего числа [3]. И в настоящее время этот метод справедливо называют «золотым стандартом» в хирургии заболевания, так при малой травматизации он обеспечивает хорошие, в том числе и отдаленные, результаты. Вместе с тем, опыт применения ТУРП показал, что в послеоперационном периоде частота развития инфекционных осложнений, таких как пиелонефрит, простатит, эпидидимит, сепсис в значительной степени варьирует и составляет по данным исследований от 6 до 22% [7, 8]. При этом сообщается, что послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения после малоинвазивных урологических вмешательств, включая ТУРП, чаще всего проявляются острым пиелонефритом (32,4%), острым уретритом (20,6%), острым циститом (16,7%), острым орхоэпидидимитом (16,7%), острым простатитом (8,8%), а также нагноением послеоперационной раны (4,9%) [4].

Основными возбудителями инфекционных осложнений в послеоперационном периоде после ТУРП, как правило, являются энтеробактерии и энтерококки. Данные микробиологических исследований свидетельствуют о том, что инфекции мочевых путей чаще всего вызывают представители семейства *Enterobacteriaceae*, при этом наиболее распространенным уропатогеном выступает *E. Coli*, которая встречается у 76,2% пациентов. Другие уропатогены обнаруживаются значительно реже. В частности, *K. pneumoniae* выявляется в 4,8%, *P. aeruginosa* – в 3,8%, *P. mirabilis* – в 1,8%, *S. agalactiae* – в 1,5%, *S. aureus* – в 1,3% случаев. Частота обнаружения других возбудителей обычно не превышает 1% [4].

Цель исследования – изучение фармакокинетических различий после внутривенного и орального способов введения ципрофлоксацина в ходе периоперационной профилактики инфекционных осложнений у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Методика

В исследовании приняли участие 66 мужчин в возрасте 50 лет и старше с диагностированной доброкачественной гиперплазией предстательной железы (объем железы – 30-60 см³). Всем пациентам, которым планировалась ТУРП, проводилась периоперационная антибиотикопрофилактика (ПАП), которую осуществляли путем назначения субстанции ципрофлоксацина гидрохлорида с содержанием 99,7% активного вещества. Производителем препарата являлась компания «Чжецзян Губанг Фармасьютикал» (Китай).

Предварительно пациентов делили на 2 группы. Пациенты 1-й группы (n=30) получали ципрофлоксацин однократно в дозе 400 мг внутривенно (в/в) за 30-60 мин. до ТУРП. Пациенты 2-й группы (n=36) получали препарат внутрь (per os) также однократно в дозе 500 мг за 90-120 мин. до ТУРП. Интервалы введения и дозы были выбраны в соответствии с заявленными

производителем особенностями фармакокинетики препарата и данными о формировании в крови пиковых концентраций ципрофлоксацина.

Забор мочи у пациентов проводили с помощью катетера Фолея №16. Пробы крови получали из вены посредством одноразовой системы. Фрагменты ткани предстательной железы размером 5×5 мм извлекали у пациентов в ходе операции через 10-15 мин. после её начала.

Определение содержания ципрофлоксацина в биологических пробах оценивали с помощью метода жидкостной хроматографии и ультрафиолетового детектирования (Agilent 1100, США). Количественное определение содержания препарата осуществляли с помощью метода абсолютной калибровки и программного обеспечения фирмы «Agilent» (США).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием прикладных пакетов Statistica 7.0 for Windows и Excel 2013. Статистическую значимость изменения показателей внутри групп оценивали с помощью t критерия Стьюдента для попарно связанных выборок и критерия Вилкоксона для парных сравнений, статистическую значимость различий показателей между группами – с помощью t критерия Стьюдента для независимых выборок и U-критерия Манн-Уитни. Для анализа непараметрических показателей применяли метод Фишера, тест χ^2 Пирсона. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля): Me (25%; 75%). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Как было установлено, концентрация ципрофлоксацина в моче пациентов 1-й (в/в) группы была в 2 раза ниже, чем во 2-й (внутри) и составила $58,91 \pm 39,57$ мг/л, в то время как введение препарата per os обеспечило концентрацию $105,48 \pm 64,32$ мг/л (табл. 1).

Таблица 1. Концентрации ципрофлоксацина в моче, крови и ткани предстательной железы при внутривенном способе введения и введении per os

Материал	моча, мг/л		сыворотка крови, мг/л		ткань простаты, мг/л	
	в/в, 400 мг	внутри, 500 мг	в/в, 400 мг	внутри, 500 мг	в/в, 400 мг	внутри, 500 мг
Способ введения						
Количество в группе	n=30	n=36	n=16	n=12	n=27	n=33
M ± m	$58,91 \pm 39,57$	$105,48 \pm 64,32$	$0,47 \pm 0,23$	$2,15 \pm 1,15$	$1,32 \pm 0,73$	$1,94 \pm 1,30$

Примечание: M – среднее арифметическое, m – стандартное отклонение

В последующем, в ходе наблюдения за состоянием пациентов после выполнения ТУРП, было отмечено, что профилактический приём дозы ципрофлоксацина внутри за 90-120 мин. до операции послеоперационные сопровождался развитием инфекционных осложнений всего в 2,5% случаев в сравнении с результатами, полученными после в/в введения препарата за 30-60 мин. до операции – в этой группе осложнения возникали у 20% пациентов. Клинические результаты ПАП при изученных в исследовании путях введения ципрофлоксацина в полной мере согласовывались с данными популяционного фармакокинетического исследования.

В частности, определение содержания ципрофлоксацина в крови пациентов показало, что концентрация препарата после в/в введения была в 4 раза ниже, чем после введения per os – соответственно $0,47 \pm 0,23$ против $2,15 \pm 1,15$ мг/л ($p = 0,00008$).

Та же динамика была выявлена при определении концентрации ципрофлоксацина в паренхиме простаты. Установлено, что содержание препарата после в/в введения в железе было в 1,5 раза ниже в сравнении с результатами, полученными после орального применения – соответственно $1,32 \pm 0,74$ и $1,94 \pm 1,30$ мг/л ($p = 0,00008$).

Полученные данные нашли обоснование в ряде литературных источников. Например, согласно результатам Когана М.И. и соавт. (2006), в условиях ПАП с последующей трансуретральной резекцией предстательной железы частота развития инфекций мочевыводящих путей в ходе послеоперационного периода у пациентов, получавших ципрофлоксацин per os (500 мг) и в/в (400 мг) статистически достоверно уменьшалась на 7-е и 14-е сут. соответственно. Следует отметить, что полученные авторами сведения в дальнейшем позволили существенно снизить частоту

назначения антибактериальных препаратов пациентам в сравнении с больными, не получавшими антибиотикопрофилактику до ТУРП.

Эффективность периоперационной антибиотикопрофилактики были подтверждены результатами систематических обследований, а также данными мета-анализов [9, 10]. Так, согласно Berry A. и Barratt A. (2002) мета-анализ 32-х проспективных, рандомизированных, контролируемых исследований с участием более 4 000 пациентов продемонстрировал существенные преимущества ПАП при ТУРП. Преимущества заключались в уменьшении относительного риска бактериурии и бактериемии на 65% и 77% соответственно. Причем было установлено, что снижение риска бактериурии после применения фторхинолонов составило 92%, тогда как для прочих популярных препаратов – всего 55-65% [9].

В других исследованиях также была доказана высокая эффективность парентеральных и пероральных режимов ПАП при ТУРП, в том числе и с применением препаратов фторхинолонового ряда [11-13, 15, 16]. При этом авторы подчёркивали, что и в современных условиях ципрофлоксацин остаётся наиболее широко применяемым препаратом из спектра назначаемых с целью профилактики инфекционных осложнений в послеоперационном периоде у пациентов перенесших ТУРП [14].

Выводы

1. Применение оральной лекарственной формы ципрофлоксацина в условиях периоперационной антибиотикопрофилактики в дозе 500 мг за 90-120 мин. до трансуретральной резекции предстательной железы обеспечивает более высокие концентрации препарата в крови, моче и паренхиме предстательной железы по сравнению с результатами, полученными по итогам внутривенного введения препарата в дозе 400 мг за 30-60 мин. до операции.
2. Полученные данные объясняют более высокую эффективность ципрофлоксацина после его применения per os и позволяют фармакокинетически обосновать режимы периоперационной антибиотикопрофилактики инфекционных осложнений после проведения трансуретральной резекции предстательной железы.

Литература

1. Бельский Л.М. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Рига, 1963. – 116 с. Belenky L.M. *Jelementy kolichestvennoj ocenki farmakologicheskogo jeffekta*. Elements of quantitative evaluation of pharmacological effect. – Riga, 1963. – 116 p. (in Russian)]
2. Коган М.И., Рафальский В.В., Страчунский Л.С. и др. Эффективность и безопасность перорального и внутривенного применения ципрофлоксацина для антибиотикопрофилактики при трансуретральной резекции предстательной железы // *Consilium medicum*. – 2006. – № 4. – С. 12-16. [Kogan M.I., Rafalsky V.V., Strachunsky L.S. *Consilium medicum*. – 2006. – V.4. – P. 12-16. (in Russian)]
3. Мартов А. Г., Лопаткин Н. А., Гушин Б. Л., Чепуров А. К. Руководство по трансуретральной эндоскопической электрохирургии доброкачественной гиперплазии простаты. – Москва: Издательство Трондо-Х, 2006. – 144 с. [Martov A.G., Lopatkin N.A., Gushin B.L., Chepurov A.K. *Rukovodstvo po transuretral'noj jendoskopicheskoj jelektrohirurgii dobrokachestvennoj giperplazii prostaty*. Guide for transurethral endoscopic surgery benign prostatic hyperplasia. – Moscow: Throndo-X, 2006. – 144 p. (in Russian)]
4. Саркулова М.Н. Профилактика и лечение госпитальной инфекции мочевых путей при малоинвазивных урологических вмешательствах: Автореф. дис. ... д.м.н. – Москва, 2009. – 44 с. [Sarculova M.N. *Profilaktika i lechenie gospital'noj infekcii mochevyh putej pri maloinvazivnyh urologicheskikh vmeshatel'stvah* (doctoral dis.). Prevention and treatment of hospital urinary tract infection with minimally invasive urological interventions (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – Moscow, 2009. – 44 p. (in Russian)]
5. Berry A., Barratt A. Prophylactic antibiotic use in transurethral prostatic resection: a meta-analysis. // *European Urology*. – 2002. – V.167. – P. 571-577.
6. Christiano A.P., Hollowell C.M., Kim H. et al. Double-blind randomized comparison of single-dose ciprofloxacin versus intravenous cefazolin in patients undergoing outpatient endourologic surgery // *Urology*. – 2000. – V.55. – P. 182-189.
7. Cox C.E. Comparison of intravenous ciprofloxacin and intravenous cefotaxime for antimicrobial prophylaxis in transurethral surgery // *American Journal of the Medical Sciences*. – 1989. – V.87. – P. 252-263.

8. Gombert M.E., du Bouchet L., Aulicino T.M. et al. Intravenous ciprofloxacin versus cefotaxime prophylaxis during transurethral surgery // Medical Journal. – 1989. – V.87. – P. 250-252.
9. Hedelin H., Bergman B., Frimodt M., Moller C. et al. Antibiotic prophylaxis in diagnostic and therapeutic urological interventions // North Carolina Medical Journal. – 1995. – V. 110. – P. 9-25.
10. Lawson K.A., Rudzinski J.K., Vicas I., Carlson K.V. Assessment of antibiotic prophylaxis prescribing patterns for TU-P. RP: A need for Canadian guidelines?// European Urology. – 2013. – V.7. – P. 60-79.
11. Lukkarinen O., Hellström P., Leppilahti M. et al. Prospective randomized open study between ciprofloxacin and a combination of sulfadiazine and trimethoprim in antibiotic prophylaxis in connection with transurethral prostatectomy // Urology Nephrology. – 1996. – V.1. – P. 33-36.
12. Qiang W., Jianchen W., MacDonald R. et al. Antibiotic prophylaxis for transurethral prostatic resection in men with preoperative urine containing less than 100000 bacteria per ml: systematic review // European Urology. – 2005. – V.73. – P. 1175-1181.
13. Shearman C.P., Silverman S.H., Johnson M. et al. Single dose, oral antibiotic cover for transurethral prostatectomy // British Journal of Urology – 2008. – V.62, N5. – P. 434-438.
14. Verhamme K., Dieleman J.P., Bleumink G.S. et al. Incidence and Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia in Primary Care – The Triumph Project // European Urology. – 2002. – V.42, N4. – P. 323-328.
15. Vos Th., Flaxman A.D., Naghvaei M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // The Lancet. – 2012. – V.380, Iss.9859. – P. 2163-2196.
16. Wilson N.I, Lewis H.J. Survey of antibiotic prophylaxis in British urological practice // European Urology – 1985. – V.57. – P. 478-482.

Информация об авторах

Сосин Игорь Владимирович – заведующий мужским урологическим отделением ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». E-mail: sosin1979@yandex.ru

Шабанов Пётр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». E-mail: pdshabanov@mail.ru

Побожий Максим Александрович – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет». Минздрава России E-mail: mr.pobozhy@mail.ru

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.322:547.972.2].074(571.15)

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУММЫ ГИДРОКСИКОРИЧНЫХ КИСЛОТ В ЭКСТРАКТЕ СБОРА ОДУВАНЧИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ТРАВЫ И ЛОПУХА БОЛЬШОГО ЛИСТА СУХОМ
© Чистова Ю.И.

Алтайский государственный медицинский университет, Россия, 656038, Барнаул, пр. Ленина, 40

Резюме

Цель. Определение количественного содержания суммы гидроксикоричных кислот в экстракте сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа сухом.

Методика. Объект исследования – экстракт сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа сухой, полученный методом ремацерации, экстрагент – вода очищенная, соотношение «сырье/экстрагент» – 1/10. Количественное определение суммы гидроксикоричных кислот в экстракте определяли методом спектрофотометрии.

Результаты. В результате исследований установлено, что экстракт сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа сухой содержит 5,43-7,51% гидроксикоричных кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту. Проведена валидационная оценка спектрофотометрического метода определения количественного содержания суммы гидроксикоричных кислот по показателям: специфичность, линейность, аналитическая область, прецизионность, правильность.

Выводы. Содержание гидроксикоричных кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту в экстракте сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа сухом составляет от 5,43 до 7,51%. Проведена валидация методики количественного определения гидроксикоричных кислот в экстракте сбора сухом. Методика является валидной и может применяться для определения количественного содержания суммы гидроксикоричных кислот в экстракте сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа сухом.

Ключевые слова: экстракт, одуванчик лекарственный, лопух большой, сбор, хлорогеновая кислота

QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE SUM OF HYDROXYCINNAMIC ACIDS IN THE DRY EXTRACT OF DANDELION HERB AND LARGE BURDOCK LEAF SPECIE
Chistova Yu.I.

Altai State Medical University, 40, Lenina St., 656038, Barnaul, Russia

Abstract

Objective. To determine the quantitative content of hydroxycinnamic acids in the dry extract of dandelion herb and large burdock leaf specie.

Methods. The object of study is the dry extract dandelion medicinal herb and burdock large leaf, obtained by the method of rematseration, the extractant – purified water, the ratio “raw material/extractant” is 1/10. Quantitative determination of the amount of hydroxycinnamic acids in the extract were held by spectrophotometry.

Results. As a result of the research, it was established that the dry extract of dandelion medicinal herb and burdock large leaf contains 5,43-7,51% hydroxycinnamic acids in conversion to chlorogenic acid. A validation evaluation of the spectrophotometric method for determining the quantitative content of the sum of hydroxycinnamic acids were carrying out by the following indicators: specificity, linearity, analytical rage, precision, accuracy.

Conclusions. The content of hydroxycorenic acids in conversion to chlorogenic acid in the dry extract of dandelion medicinal herb and burdock large leaf was 5,43 to 7,51%. The method of quantitative determination of hydroxycinnamic acids in the dry extract were validated. The method is valid and can be

used to determine the quantitative content of the sum of hydroxycoric acids in the dry extract of specie of dandelion medicinal herb and burdock large leaf.

Keywords: extract, dandelion, burdock, specie, chlorogenic acid

Введение

Нами разработана технология получения экстракта сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа сухого методом ремацерации, экстрагентом является вода очищенная, соотношение «сырье/экстрагент» – 1/10 [7, 8]. Необходимо провести стандартизацию экстракта сбора сухого для разработки проекта нормативной документации. В ходе изучения фитохимического состава экстракта сбора сухого установлено наличие фенольных соединений: гидролизуемые и конденсированные дубильные вещества, гидроксикоричные кислоты, флавоноиды. Проведенные исследования по изучению специфической активности установили наличие противовоспалительного эффекта у экстракта сбора на модели острого и хронического воспаления. Данный эффект, по-видимому, объясняется наличием комплекса гидроксикоричных кислот [3, 6, 9].

Цель – определение количественного содержания суммы гидроксикоричных кислот в экстракте сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа сухом.

Методика

Объектом исследования является экстракт сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа сухой, полученный методом ремацерации, экстрагент – вода очищенная, соотношение «сырье/экстрагент» – 1/10.

Содержание гидроксикоричных кислот находили методом спектрофотометрии [4]. 0,5 г экстракта сбора сухого растворяли в 100 мл спирта этилового 70%, раствор фильтровали. 2 мл полученного раствора помещали в мерную колбу на 25 мл, доводили до метки спиртом этиловым 70%. Оптическую плотность данного раствора измеряли на спектрофотометре «Schimadzu UV-mini 1240» при длине волны 329 нм. Толщина рабочего слоя кюветы – 1 см.

Количественное содержание гидроксикоричных кислот определяли в пересчете на хлорогеновую кислоту. Определение проводили в пяти сериях экстракта в пяти повторениях. Статистическую обработку результатов проводили в соответствии с требованиями ГФ XIII ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов эксперимента» [5]. Затем проводили валидацию спектрофотометрической методики количественного определения гидроксикоричных кислот в соответствии с ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик». Оценивали параметры: специфичность, линейность, аналитическая область методики, правильность, прецизионность [5].

Для определения специфичности готовили спиртовой раствор экстракта сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа и раствор стандартного образца хлорогеновой кислоты («Сигма-Алдрич Рус», каталожный номер – С3878). Полученные растворы исследовали методом спектрофотометрии. Регистрацию спектров проводили в диапазоне от 200 до 500 нм. Сравнивали спектральные характеристики исследуемого экстракта сбора и стандартного образца.

Для определения линейности готовили серию разведений: в мерные колбы на 25 мл помещали по 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0 мл спиртового раствора экстракта сбора, доводили объем до метки раствором этилового спирта 70%. Измеряли оптическую плотность полученных растворов. Составляли уравнение регрессии и рассчитывали коэффициент корреляции. Аналитическую область методики находили по интервалу экспериментальных данных, полученных и удовлетворяющих линейную модель.

Для оценки правильности методики из спиртового раствора экстракта сбора готовили разведение: 1/1; 1/1,5; 1/2. Определяли количественное содержание гидроксикоричных кислот, рассчитывали открываемость (R, %) и относительное стандартное отклонение (RSD, %).

Прецизионность оценивалась по критерию повторяемости (сходимости) и воспроизводимости. Для определения повторяемости готовили 6 спиртовых растворов экстракта сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа. Определяли количественное содержание гидроксикоричных кислот в исследуемых растворах в соответствии с методикой, описанной выше. Определение проводили в одной лаборатории, в одинаковых условиях, в короткий промежуток времени. Рассчитывали относительное стандартное отклонение (RSD, %).

Воспроизводимость определяли 2 исследователя на 3-х образцах в трёх повторениях по валидируемой методике. Рассчитывали относительное стандартное отклонение (RSD, %).

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе исследования по описанной методике снимали УФ-спектры поглощения спиртового раствора экстракта сбора и стандартного раствора хлорогеновой кислоты в диапазоне 200-500 нм. Установлено, что максимумы спектров имеют одинаковые спектральные характеристики. Максимум при длине волны 329 нм и плечо при 295 нм, что также согласуется с рядом литературных источников [1, 4, 6]. Таким образом, преобладающим соединением в экстракте сбора является хлорогеновая кислота, поэтому расчет содержания гидроксикоричных кислот проводили в пересчете на хлорогеновую кислоту при длине волны 329 нм (рис. 1).

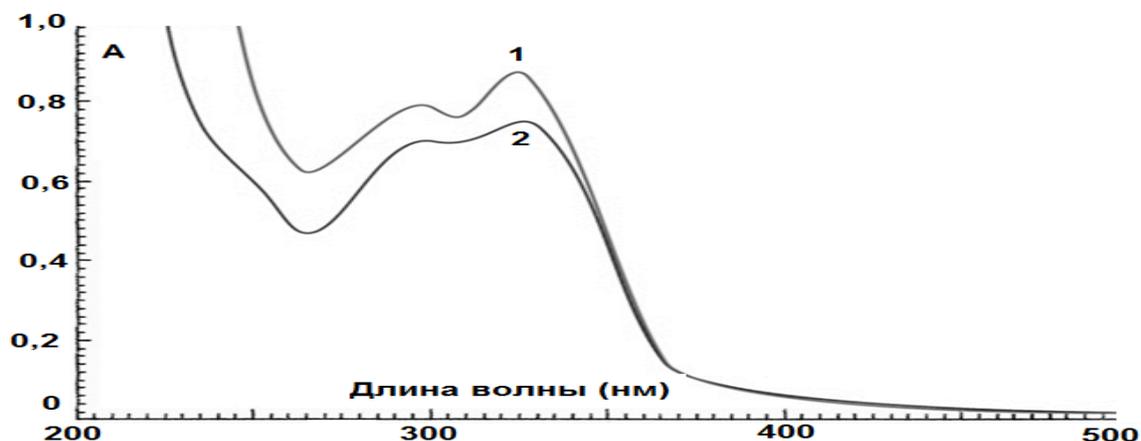


Рис. 1. Спектры поглощения СО хлорогеновой кислоты (1) и спиртового раствора экстракта сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа (2)

Далее проводили определение содержания суммы гидроксикоричных кислот в 5 сериях экстракта сбора сухого в пересчете на хлорогеновую кислоту методом спектрофотометрии. Выбор данного метода обусловлен тем, что область поглощения 325-330 нм наиболее часто используется для прямого спектрофотометрического определения гидроксикоричных кислот в растительных экстрактах [1, 2]. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты количественного определения суммы гидроксикоричных кислот в экстракте сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа сухом

Серия №	Содержание гидроксикоричных кислот (%) (n=5, P=95%, t _p =2,78)		
	$\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$	Sx	\bar{e} , %
1	5,43±0,09	0,0437	1,57
2	7,51±0,10	0,0525	1,37
3	5,88±0,08	0,0417	1,39
4	7,23±0,08	0,0424	1,15
5	6,93±0,09	0,0442	1,25

В результате исследования установлено, что экстракт сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа сухой содержит 5,43-7,51% гидроксикоричных кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту.

Для валидации методики количественного определения суммы гидроксикоричных кислот в экстракте сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа сухом оценивали следующие показатели: специфичность, линейность, аналитическая область, правильность, прецизионность в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0012.15 [5].

Специфичность оценивали путем сравнения спектров спиртового раствора экстракта сбора и стандартного образца хлорогеновой кислоты. Регистрацию спектров проводили в диапазоне 200-500 нм. Критерием приемлемости специфичности является способность однозначно определять анализируемое соединение в присутствии других соединений, содержащихся в исследуемом образце. В данном случае, это совпадение максимумов поглощения спектров хлорогеновой кислоты и раствора экстракта сбора. Полученные спектры имеют максимумы поглощения при длине волны 329 нм (рис. 1). Это подтверждает специфичность валидируемой методики.

При определении линейности в мерные колбы на 25 мл отбирали аликвоты спиртового раствора экстракта сбора, соответствующие 50 (1 мл), 75 (1,5 мл), 100 (2,0 мл), 125 (2,5 мл), 150% (3,0 мл) от номинального содержания гидроксикоричных кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту, что позволяло получить аналитические сигналы в интервале значений, используемых в спектрофотометрических измерениях. Доводили объем до метки спиртом этиловым 70%. Определяли количественное содержание гидроксикоричных кислот. Строили график зависимости оптической плотности от количественного содержания гидроксикоричных кислот (рис. 2).

Анализ полученных данные проводили методом наименьших квадратов с использованием линейной модели ($y=bx+a$, где y – величина отклика, b – угловой коэффициент, x – количество определяемого соединения, a – свободный член) и рассчитывали коэффициент корреляции (R). Если величина данного коэффициента близка к единице, то совокупность полученных данных можно описать прямой линией.

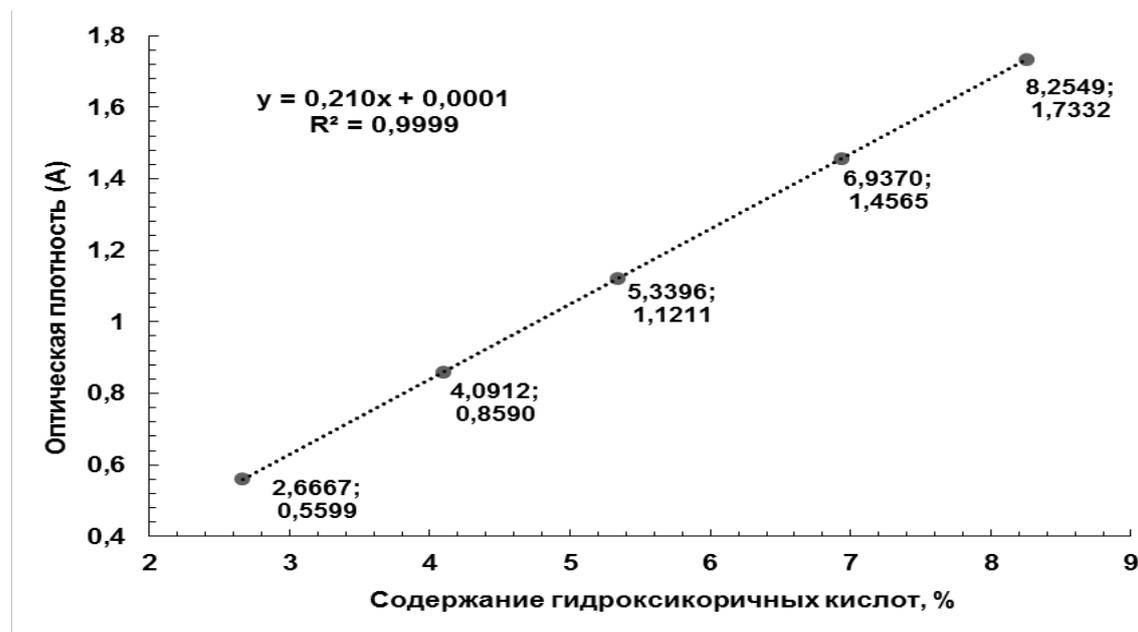


Рис. 2. График зависимости оптической плотности от содержания гидроксикоричных кислот в экстракте сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа сухом

Из данных рис. 2 видно, что экспериментальные точки лежат на одной прямой линии. Коэффициент корреляции равен 0,9999 и приближается к единице, что свидетельствует о линейной зависимости оптической плотности от концентрации гидроксикоричных кислот в исследуемых растворах экстракта сбора. Полученная зависимость аппроксимируется уравнением прямой $y=0,210x+0,0001$. Таким образом, полученные результаты, свидетельствуют о том, что методика линейна в диапазоне применяемых концентраций.

Критерием для оценки аналитической области методики является интервал от 80 до 120% от номинального значения определяемой концентрации. В данном случае, аналитическую область оценивали по диапазону данных, полученных при оценке линейности. Таким образом, аналитическая область методики находится в пределах от 50 до 150%, что удовлетворяет критерию приемлемости.

Для определения правильности из спиртового раствора экстракта сбора готовили модельные разведения на 3 уровнях концентрации, соответствующих 100, 150, 200% от номинальной концентрации гидроксикоричных кислот в испытуемом растворе. Для этого в колбы на 25 мл помещали по 2,0; 3,0; 4,0 мл раствора экстракта сбора. Доводили объем до метки спиртом этиловым 70%. В каждом разведении проводили определение содержания гидроксикоричных кислот в трех повторениях (табл. 2).

Критерием приемлемости является средний % открываемости при использовании растворов заданной концентрации, скорректированный на 100%. Его величина должна находиться в пределах $100\pm 5\%$, а величина относительной ошибки среднего результата для спектрофотометрических методов не должна превышать 2%. В результате исследований значение открываемости составило 99,59%, предел открываемости равный 97,6-102,9%, относительная ошибка среднего результата 1,6%. Полученные данные указывают на высокую степень

соответствия между значениями расчетного и полученного содержания гидроксикоричных кислот в исследуемых образцах.

Таблица 2. Результаты оценки правильности методики количественного определения гидроксикоричных кислот в экстракте сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа сухом

№ п/п	Разведение модельной смеси	Расчетное содержание гидроксикоричных кислот, %	Полученное содержание гидроксикоричных кислот, %	Открываемость, %	Метрологические характеристики
1	1/1	5,34	5,33	99,8	$\bar{x} = 99,59 \%$, $s = 1,59$ $\bar{\epsilon} = 1,24 \%$ $RSD = 1,60 \%$
2			5,21	97,6	
3			5,30	99,3	
1	1/1,5	8,01	7,92	98,9	
2			8,25	102,9	
3			7,99	99,7	
1	1/2	10,68	10,77	100,8	
2			10,45	97,8	
3			10,63	99,5	

Прецизионность методики оценивали по критериям повторяемости (сходимости) и воспроизводимости. Повторяемость (сходимость) методики определяли в шести повторениях в одном образце экстракта сбора в короткий промежуток времени одним исследователем (табл. 3). Критерий приемлемости выражается величиной относительного стандартного отклонения (RSD, %), которое не должно превышать 2%.

Таблица 3. Результаты оценки повторяемости (сходимости) методики количественного определения гидроксикоричных кислот в экстракте сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа сухом

Навеска, г	Оптическая плотность	Содержание гидроксикоричных кислот, %	Метрологические характеристики
0,5023	1,1211	5,34	$P=95\%$, $n=6$, $t_p=2,57$, $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 5,43 \pm 0,09$ $s=0,08$ $\bar{\epsilon}=1,66\%$ $RSD=1,58\% < 2\%$
0,5195	1,2032	5,45	
0,5148	1,1469	5,33	
0,5168	1,1968	5,54	
0,5067	1,1649	5,50	
0,5096	1,1481	5,39	

В результате оценки повторяемости относительное стандартное отклонение составило 1,58%, что не превышает критерий приемлемости для спектрофотометрических методов. Это свидетельствует о прецизионности методики в условиях повторяемости.

Воспроизводимость оценивали по результатам определения содержания гидроксикоричных кислот в 3 образцах 2 исследователями (табл. 4). Рассчитывали относительное стандартное отклонение (RSD, %), которое не должно превышать 2%. При оценке воспроизводимости значение относительного стандартного отклонения составило 1,78%. Из этого следует, что методика количественного определения гидроксикоричных кислот удовлетворяет требованию по прецизионности в условиях воспроизводимости.

Таким образом, подтверждены валидационные характеристики представленной методики по критериям – специфичность, линейность, аналитическая область, прецизионность, правильность. Методика является валидной и может применяться для определения количественного содержания суммы гидроксикоричных кислот в экстракте сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа сухом.

Таблица 4. Результаты оценки воспроизводимости методики количественного определения гидроксикоричных кислот в экстракте сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа сухом

Определение воспроизводимости				
Повторность	Исследователь	Содержание гидроксикоричных кислот, % (P = 95%, n = 6, t _p = 2,57)		
		Образец 1	Образец 2	Образец 3
1	1	5,51	7,65	6,81
2	1	5,34	7,54	6,98
3	1	5,46	7,35	6,75
4	2	5,41	7,43	6,86
5	2	5,39	7,56	7,02
6	2	5,44	7,71	6,91
Среднее значение		5,43	7,54	6,89
Относительное стандартное отклонение, RSD (%)		1,09	1,78	1,48

Выводы

1. Содержание гидроксикоричных кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту в экстракте сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа сухом составляет от 5,43 до 7,51%.
2. Проведена валидация методики количественного определения гидроксикоричных кислот в экстракте сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа по показателям: специфичность, линейность, аналитическая область, правильность, прецизионность. Доказано, что методика является валидной и может применяться для определения количественного содержания суммы гидроксикоричных кислот в экстракте сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа сухом.

Литература (references)

1. Абрамова А.И., Калинин Г.И., Чучалин В.С. Разработка методики количественного определения фенольных соединений в желчегонном сборе №2. // Химия растительного сырья. – 2011. – №4. – С. 265-268. [Abramova A.I., Kalinkina G.I., Chuchalin V.S. *Khimija Rastitel'nogo Syr'ja*. Chemistry of plant raw material. – 2011. – N4. – P. 265-268. (in Russian)]
2. Адиходжаева К.Б. Хроматоспектрофотометрический метод определения суммы фенолкарбоновых кислот в препарате танацин и соцветиях пижмы обыкновенной // Химико-фармацевтический журнал. – 1979. – №5. – С. 113-115. [Adihodzhaeva K.B. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. Pharmaceutical Chemistry Journal. – 1979. – N5. – P. 113-115. (in Russian)]
3. Бельтюкова С.В., Бычкова А.А. Биологически активные полифенолы и методы их определения // Пищевая наука и технология. – 2013. – №3. – С. 18-25. [Bel'tyukova S.V., Bychkova A.A. *Pishchevaya nauka i tekhnologiya*. Food science and technology. – 2013. – N3. – P. 18-25. (in Russian)]
4. Бубенчикова В.Н., Левченко В.Н. Разработка и валидация методики количественного определения суммы гидроксикоричных кислот в траве хондриллы ситниковидной // Научные ведомости белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. – №16(213). – С. 168-173. [Bubenchikova V.N., Levchenko V.N. *Nauchnye ведомosti belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya*. Belgorod State University Scientific Bulletin Medicine Pharmacy. – 2015. – N16(213). – P. 168-173. (in Russian)]
5. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издание. М., 2015. – Т.1. – 1470 с. – 31.01.19. URL:http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1_html/HTML/#1/z [Russian Federation State Pharmacopoeia XIII ed. M., 2015. – V.1. – 1470 p. – 31.01.19. URL:http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1_html/HTML/#1/z (in Russian)]
6. Лекарь А.В., Филонова О.В., Борисенко С.Н. и др. Разработка способа экстракции хлорогеновой кислоты из зерен зеленого кофе в среде субкритической воды // Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика. – 2014. – №3. – С. 21-27. [Lekar' A.V., Filonova O.V., Borisenko S.N. i dr. *Sverkhkriticheskie Flyuidy: Teoriya i Praktika*. Supercritical Fluids: Theory and Practice. – 2014. – N3. – P. 21-27. (in Russian)]
7. Федосеева Л.М., Чистова Ю.И. Разработка технологии производства экстракта сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа // Актуальные проблемы фармакологии и фармации. –

2018. – №15. – С. 100-103. [Fedoseeva L.M., CHistova YU.I. *Aktual'nye problemy farmakologii i farmacii*. Actual problems of pharmacology and pharmacy. – 2018. – N15. – P. 100-103. (in Russian)]
8. Чистова Ю.И. Определение оптимальных условий экстракции сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа методами математического планирования многофакторного эксперимента // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2019. – №8(1). – С. 24-28. [CHistova YU.I. *Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv*. Drug development & registration. – 2019. – N8(1). – P. 24-28. (in Russian)]
9. Чистова Ю.И., Федосеева Л.М. Качественный анализ экстракта сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа сухого // Молодежь – Барнаулу: материалы городской научно-практической конференции молодых ученых. Барнаул, 13 ноября 2017 г. – Барнаул, 2018. – С. 899-901. [CHistova YU.I., Fedoseeva L.M. *Molodezh' – Barnaulu: materialy XVII-XIX gorodskoj nauchno-prakticheskoy konferencii molodyh uchenyh*. Youth – Barnaul: materials of XVII-XIX municipal scientific-practical conference of young scientists. – Barnaul, 2018. – P. 899-901. (in Russian)]

Информация об авторе

Чистова Юлия Игоревна – аспирант кафедры фармации ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: juls.chistova@mail.ru

УДК 615.453:578.81

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОПТИМИЗАЦИИ СОСТАВА ПЛАСТИН ЛЕКАРСТВЕННЫХ СЕКСТАФАГ®

© Ковязина Н.А., Николаева А.М., Функнер Е.В.

Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2

Резюме

Цель. Оптимизация состава пластин лекарственных Секстафаг®.

Методика. В качестве объекта исследования использовали жидкий коммерческий препарат Секстафаг® и формообразователи – биodeградирующие полимеры природного и синтетического происхождения. Пластины лекарственные получали путем гомогенизации Секстафага и стерильного раствора полимера, с последующим сублимационным высушиванием. *Испытания пластин лекарственных* по показателям описание, pH водного извлечения, абсорбирующая способность проводили согласно требованиям ОФС 1.4.1.0024.18 «Губки лекарственные». Распадаемость по ОФС 1.4.1.0035.18 «Пленки». Литическую активность Секстафага оценивали по методу Аппельмана. Коэффициент криопротекции ($K_{кп}$) рассчитывали путем соотношения литической активности бактериофага в пластине лекарственной, выраженное в процентах к литической активности бактериофага в интегрированной полимерной системе геля до высушивания, выраженное в процентах. Релиз бактериофагов из пластин лекарственных определяли методом диффузии в гель. Оптимизацию состава пластин лекарственных Секстафаг® проводили с помощью обобщенной функции желательности Харрингтона.

Результаты. Согласно эмпирической системе предпочтений (желательности) выявлено, что оптимальными биофармацевтическими свойствами обладают формообразующие полимеры метилцеллюлозы, коллагена и желатина. Из данной группы полимеров оптимальными технологическими свойствами для создания пластин лекарственных с иммобилизованным бактериофагом обладает метилцеллюлоза, так как не разрушается при различных режимах стерилизации и переходит в гелевую форму при температуре $(8 \pm 2)^\circ\text{C}$.

Заключение. Экспериментальные данные показывают, что для конструирования высокоэффективных пластин лекарственных Секстафаг® в качестве формообразователя рационально использование метилцеллюлозы.

Ключевые слова: бактериофаг, биологическая доступность, литическая активность, пластины лекарственные, релиз

BIOPHARMACEUTICAL RESEARCHES ON OPTIMIZATION OF MEDICINAL SEKSTAFAG® PLATES STRUCTURE

Kovyazina N.A., Nikolaeva A.M., Funkner E.V.

Perm state pharmaceutical academy, 2, Polevaya St., 614990, Perm, Russia

Abstract

Objective. Optimization of medicinal Sekstafag plates structure.

Methods. As the object of the research liquid commercial medicine Sekstafag® and shape-shifter – biodegrading polymers of natural and synthetic origin were used. The medicinal plates were obtained by a homogenization of Sekstafaga and sterile solution of polymer, with the subsequent sublimation drying. Tests of the medicinal plates on the indications of the description, pH water extraction, and the absorbing ability were carried out according to the requirements of OFS 1.4.1.0024.18 "Medicinal sponges". Disintegration was assessed according to OFS 1.4.1.0035.18 "Films". The lytic activity of the Sekstafag was estimated by the Appelman's method. The cryoprotection coefficient (K_{kp}) was counted by a ratio of lytic activity of a bacteriophage in a medicinal plate, expressed in percentage to lytic activity of the bacteriophage in the integrated polymeric system of gel before drying, expressed in percentage. The release of bacteriophages from the medicinal plates was determined by diffusion method in gel. Optimization of the medicinal Sekstafag® plates structure was performed by means of the generalized function of the Harrington desirability.

Results. According to the empirical system of preferences (desirability) it was revealed that form-building polymers of methyl cellulose, collagen and gelatin have optimum biopharmaceutical properties.

From this group of polymers, the optimum technological properties for creation the medicinal plates with the immobilized bacteriophage is methyl cellulose, as it is not destructurised at various modes of sterilization and passes into a gel form at a temperature (8 ± 2) °C.

Conclusion. The experimental data show that for designing of highly effective medicinal Sekstafag® plates as a formation agent, methyl cellulose use is rational.

Keywords: bacteriophage, biological availability, lytic activity, medicinal plates, release

Введение

В настоящее время пациенты с гнойными ранами составляют 40-45% больных хирургического профиля. Высокий показатель заболеваемости связан с генерализацией инфекции и лекарственной полирезистентностью штаммов микроорганизмов. В связи с этим альтернативным методом лечения является фаготерапия [2, 4, 8]. Бактериофаги представляют собой вирусы, избирательно поражающие бактериальные клетки. Антибактериальный эффект препаратов бактериофагов обусловлен внедрением генома фага в бактериальную клетку с последующим его размножением и лизисом инфицированной клетки. Вышедшие во внешнюю среду в результате лизиса бактериофаги повторно инфицируют и лизируют другие бактериальные клетки, действуя до полного уничтожения патогенных бактерий в очаге воспаления. Бактериофаги постоянно адаптируются к современным возбудителям за счет ежегодного обновления фаговых рас и введения в производственную коллекцию свежeweделенных бактериальных штаммов [2].

Патогенетически обоснованными твердыми лекарственными формами для лечения гнойных ран являются пластины лекарственные, представляющие собой пластину определенного размера, состоящую из основы и равномерно распределенного в ней действующего вещества (веществ), предназначенную для наклеивания на раневую поверхность и оказания местного действия в течение продолжительного периода времени.

Целью работы является оптимизация состава пластин лекарственных Секстафаг®.

Методика

В качестве объекта исследования использовали жидкий коммерческий препарат Секстафаг®, представляющий собой смесь в равных соотношениях стерильных фильтратов шести фаголизатов бактерий *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, энтеропатогенных *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*.

В качестве *формообразователей* – биodeградирующие полимеры природного и синтетического происхождения: гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), желатин пищевой, карбопол, коллаген, крахмал, метилцеллюлозу (МЦ) марки 15 и 35, натрий-карбоксиметилцеллюлозу (Натрий КМЦ), натрия альгинат, оксипропилметилцеллюлозу (ОПМЦ), пектин цитрусовый, пектин яблочный, спирт поливиниловый (СПВ), полимер биорастворимый (ПБР).

Пластины лекарственные получали путем добавления к 48,5 мл Секстафага с титром по Аппельману не менее 10^5 стерильного раствора полимера, полученного путем растворения 3,0 мл исследуемого формообразователя в 48,5 мл воды очищенной с последующей термической стерилизацией. Проводили гомогенизацию полуфабрикатов, разливали в кассеты слоем 10 мм, замораживали при температуре минус 34-38°C не менее 20 ч., сублимационно высушивали в течение 46 ± 2 ч. и разрезали на пластины. Матричные системы на основе азрированного желатина структурировали лиофилизацией с предварительной аэрацией геля, путем хаотичного встряхивания до образования пенистой структуры.

Испытания пластин лекарственных по показателям описание, рН водного извлечения, абсорбирующая способность проводили согласно требованиям ОФС 1.4.1.0024.18 «Губки лекарственные». Распадаемость по ОФС 1.4.1.0035.18 «Пленки».

Специфическую (литическую) активность препарата оценивали согласно ОФС.1.7.1.0002.15 «Бактериофаги лечебно-профилактические» по методу Аппельмана. Перед титрованием в бульоне диспергировали полимерную композицию эквивалентную по объему 1 мл жидкого коммерческого препарата Секстафаг®. Для контроля каждого образца использовали по 4-8 штаммов соответствующего возбудителя с разведениями пробы $10^2\div 10^5$ [1]. Проявление лизиса культур регистрировали по четырехкрестной системе и выражали в баллах. Сопоставляя суммарное

количество баллов в опытной и контрольной пробах вычисляли процент сохранения активности фаговых компонентов и их среднее значение.

Коэффициент криопротекции ($K_{кл}$). Криопротекция – способность формообразователей защищать бактериофаги от инактивирующего действия замораживания и лиофилизации. Коэффициент криопротекции рассчитывали путем соотношения литической активности бактериофага в пластине лекарственной, выраженное в процентах к литической активности бактериофага в интегрированной полимерной системе геля до высушивания, выраженное в процентах. Коэффициент криопротекции, равный 1,0 показывает полную иммобилизацию бактериофага в полимере.

Релиз бактериофагов из пластин лекарственных определяли методом диффузии в гель. Биофармацевтический показатель высвобождения иммобилизованных бактериофагов из полимерных матриц изучали на микроорганизмах, выделенных в лабораториях лечебных учреждений г. Перми и Пермского края: *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus epidermidis*; *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus anginosus*, *Enterococcus faecalis*; *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Escherichia coli* разных серо-групп; *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*. На чашки Петри с плотной питательной средой засеивали бактериальную культуру тест-штаммов, затем накладывали образцы пластин лекарственных площадью 4 см², содержащие иммобилизованный Секстафаг®. Систему термостатировали в течении суток при температуре 37°C. Фаголизательность оценивали визуально по трехбалльной системе: «+++» – отсутствие роста (0 баллов); «++» – еле уловимые признаки роста культуры (1 балл); «+» - незначительный рост культуры (2 балла); «-» – активный рост культуры (3 балла).

Оптимизацию состава пластин лекарственных Секстафаг® проводили с помощью функции желательности Харрингтона [7]. Основой обобщения характеристик пластин лекарственных является преобразование натуральных значений частных параметров различной физической сущности и размерности в единую безразмерную шкалу желательности (предпочтительности). Назначение шкалы заключается в установлении соответствия между показателями качества и субъективными оценками желательности исследователя (предпочтительности). Соответствие между отношениями предпочтения в эмпирической и числовой системах представлены в табл. 1.

Таблица 1. Соответствие между отношениями предпочтения в эмпирической и числовой системах

Эмпирическая система предпочтений (желательность)	Наименование уровня эмпирической системы предпочтений	Числовая система предпочтений
Очень хорошо	Высокий	1,00÷0,80
Хорошо	Выше среднего	0,79÷0,64
Удовлетворительно	Средний	0,63÷0,37
Плохо	Сниженный	0,36÷0,20
Очень плохо	Низкий	0,19÷0,00

Числовая система предпочтений, представленная в табл. 1, является безразмерной шкалой желательности, разработанной Харрингтоном. Значения шкалы обозначаются d (от фр. *desirable* – желательный). Значение i -го частного отклика, переведенное в безразмерную шкалу желательности, обозначается d_i (i равно 1, 2, ..., n) и называется частной желательностью. Шкала желательности имеет интервал от нуля до единицы. Значение d_i равное 0, соответствует абсолютному неприемлемому уровню данного свойства, а значение d_i равное 1 – самому лучшему значению свойства. Значение d_i равное 0,37 обычно соответствует границе допустимых значений. Обобщенную функцию желательности (D) рассчитывают, как среднее геометрическое частных желательностей:

$$D = \sqrt[n]{d_1 \times d_2 \times \dots \times d_i \times \dots \times d_n}$$

Обобщенный показатель желательности позволяет использовать ту же шкалу предпочтительности, представленной в табл. 1.

Статистическую обработку результатов проводили согласно требованиям ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента». Результаты многократных измерений одного показателя выражали величиной доверительного интервала $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$, где:

\bar{x} – среднее арифметическое значение, характеризующее среднюю величину индивидуальных измерений (x_i) в количестве (n):

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

$\Delta\bar{x}$ – доверительный интервал среднего результата, рассчитывают по значению критерия Стьюдента (t) при $P = 99\%$, количеству измерений (n), стандартному отклонению (s).

$$\Delta\bar{x} = \frac{t(P, f) \times s}{\sqrt{n}}$$

Стандартное отклонение (s) является мерой разброса опытных данных и характеризует отклонение от среднего значения.

$$s = \sqrt{\frac{\sum_1^n x_i^2 - n \times \bar{x}^2}{n - 1}}$$

Результаты исследования и их обсуждение

Производство эффективных и качественных лекарственных препаратов определяет фармацевтическая разработка с подбором специфических переменных факторов (вспомогательные вещества, технология производства, лекарственная форма и т.д.) для придания лекарственному препарату наиболее рациональных свойств [3]. Дизайн фармацевтической разработки состава пластин лекарственных Секстафаг® включает: исследование физико-химических свойств биодеградируемых криоструктурированных полимеров [5] и биофармацевтические исследования *in vitro*, позволяющие установить влияние формообразователей на биологическую доступность бактериофагов. Алгоритм изучения влияния полимеров на биофармацевтические свойства пластин лекарственных Секстафаг® приведен на рис. 1.

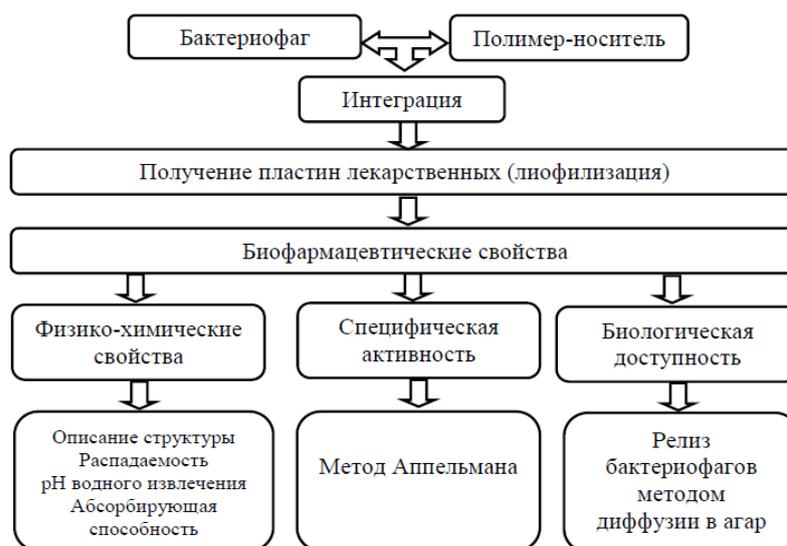


Рис. 1. Алгоритм изучения влияния полимеров на биофармацевтические свойства пластин лекарственных Секстафаг®

Бактериофаги при замораживании и высушивании в условиях вакуума (лиофилизации) подвергаются консервации, лишаясь свободной воды в условиях криогенных температур, переходят в состояние анабиоза [6]. Скрининг формообразователей осуществляли по криопротекторным свойствам, способности иммобилизовывать и высвобождать бактериофаг.

Изучение биологической доступности фагов из биодеградируемых пластин лекарственных Секстафаг® методом диффузии в агаровый гель показало, что все изученные образцы являются релиз-активными. Выявлено, что высвобождение стафилококкового бактериофага, стрептококкового, протейного, синегнойного, энтерококкового, клебсиеллезного, фага кишечной палочки происходит путем сочетания двух процессов: диффузии и биодеградации. Релиз бактериофагов из полимерных матричных систем представлен в табл. 2.

Таблица 2. Релиз бактериофагов из полимерных матричных систем

Полимер	Фаголизабельность бактериальной культуры тест-штамма						μ баллы
	<i>Staphylococcus</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>Proteus</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>E. Coli</i>	
ГПМЦ	+	+	+	+	++	++	1,33
Желатин	++	+	++	+	+++	++	1,83
Желатин аэрир	++	++	++	++	+++	++	2,17
Карбопол	++	++	++	+++	+++	+++	2,5
Коллаген	+++	+++	++	++	+++	+++	2,67
Крахмал	++	+	+	+	++	+	1,33
МЦ – 15	++	++	++	++	+++	++	2,17
МЦ – 35	+	++	++	++	+++	++	2,00
Натрий КМЦ	+++	++	++	++	+++	++	2,33
Натрия альгинат	++	++	+	+	+++	++	1,83
ОПМЦ	++	+	+	+	+++	+	1,50
Пектин цитрусовый	+	+	+	+	+	+	1,00
Пектин яблочный	+++	++	+	++	++	+	1,83
СПВ	+++	+++	++	+++	+++	++	2,67
ПБР	+	+	++	+++	+++	++	2,0

Высокий показатель высвобождения иммобилизованных бактериофагов наблюдали у матричных систем на основах – желатина аэрированного, карбопола, коллагена, метилцеллюлозы, натрий карбоксиметилцеллюлозы, спирта поливинилового и полимера биорастворимого.

Следующий этап скрининга криоструктурированных полимеров с иммобилизованным бактериофагом проводили по показателям: литическая активность, коэффициент криопротекции и физико-химические свойства. Влияние полимеров на биофармацевтические свойства пластин лекарственных Секстафаг® представлены в табл. 3.

Из представленных данных видно, что структурирующими свойствами обладают полимеры гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы и оксипропилметилцеллюлозы. Изучение литической активности пластин лекарственных Секстафаг и расчет коэффициента криопротекции показал способность желатина, карбопола, крахмала, коллагена, метилцеллюлозы и биодеструируемого полимера иммобилизовывать бактериофаг. Исследование распадаемости экспериментальных криоструктурированных образцов показало эффективность использования в качестве формообразователей для создания пластин лекарственных с пролонгирующим эффектом гидроксипропилметилцеллюлозы, коллагена, крахмала, метилцеллюлозы, оксипропилметилцеллюлозы и поливинилового спирта. Значение pH водного извлечения должно находиться в диапазоне 4,5÷7,5, данному критерию соответствуют пластины лекарственные, полученные на всех исследуемых формообразователях, кроме пектинов яблочного и цитрусового. Исследования абсорбирующей способности пластин лекарственных выявило, что способность поглощать экссудат и другие выделения из раневых поверхностей в 5-8-кратном объеме обладают желатин аэрированный, натрия альгинат и спирт поливиниловый.

Оптимизацию состава пластин лекарственных Секстафаг проводили математическим планированием – методом обобщенной функции желательности Харрингтона [7]. Критериями отбора служили: описание (d_1), литическая активность (d_2), коэффициент криопротекции (d_3), распадаемость (d_4), pH водного извлечения (d_5), абсорбирующая способность (d_6), релиз (d_7). Согласно эмпирической системе предпочтений (желательности), в качестве высокоэффективных формообразователей для получения пластин лекарственных Секстафаг® «очень хорошо» использовать желатин с аэрацией полуфабриката, коллаген и метилцеллюлозу. «Хорошо» - гидроксипропилметилцеллюлозу, желатин, крахмал, натрий карбоксиметилцеллюлозу, натрия альгинат, оксипропилметилцеллюлозу спирт поливиниловый. Неприемлемо использовать карбопол, пектины, полимер биорастворимый. Обобщенная функция желательности формообразователей пластин лекарственных Секстафаг® представлена в табл. 3 и на рис. 2.

По результатам обобщенной функции желательности Харрингтона выявлено, что оптимальными биофармацевтическими свойствами обладают формообразующие полимеры метилцеллюлозы, коллагена и желатина с аэрацией полуфабриката. Из данной группы полимеров оптимальными технологическими свойствами для создания пластин лекарственных с иммобилизованным бактериофагом обладает метилцеллюлоза, так как не разрушается при различных режимах стерилизации и переходит в гелевую форму при температуре $(8\pm 2)^\circ\text{C}$.

Таблица 3. Влияние полимеров на биофармацевтические свойства пластин Секстафаг®

Полимер	Испытания пластин лекарственных							D Желательность
	Описание	ЛА %	K _{кп}	Распадаемость, мин.	pH	Абсорбция, %	Релиз, баллы	
	d ₁	d ₂	d ₃	d ₄	d ₅	d ₆	d ₇	
ГПМЦ	Структурированная губчатая белого цвета, эластичны	48	0,79	194,50±1,45	6,9	320	1,33	0,72 Хорошо
	1,00	0,48	0,79	0,97	1,00	0,64	0,44	
Желатин	Структурированная плотная бежевого цвета, эластичность отсутствует	100	1,00	95,33±6,46	6,7	437	1,83	0,71 Хорошо
	0,37	1,00	1,00	0,48	1,00	0,87	0,61	
Желатин аэриров.	Структурированная губчатая белого цвета, эластичны, упругие при сгибе	100	1,00	93,33±4,99	6,7	544	2,17	0,80 Очень хорошо
	0,64	1,00	1,00	0,47	1,00	1,00	0,72	
Карбопол	Липкая с рыхлой поверхностью, тянется, эластичны	78	0,78	97,29±10,35	5,2	0	2,50	0,00 Очень плохо
	0,00	0,78	0,78	0,49	1,00	0,00	0,83	
Коллаген	Структурированная хрупкая желтоватого оттенка, эластичность отсутствует	98	0,98	более 200	7,3	404	2,67	0,82 Очень хорошо
	0,37	0,98	0,98	1,00	1,00	0,81	0,89	
Крахмал	Структурированная губчатая белого цвета, эластичны, упругие при сгибе	76	0,76	более 200	6,8	384	1,33	0,74 Хорошо
	0,64	0,76	0,76	1,00	1,00	0,77	0,44	
МЦ – 15	Структурированная губчатая белого цвета, эластичны	84	0,84	более 200	6,9	314	2,17	0,85 Очень хорошо
	1,00	0,84	0,84	1,00	1,00	0,63	0,72	
МЦ – 35	Структурированная губчатая белого цвета, эластичны	81	0,81	более 200	6,8	388	2,00	0,86 Очень хорошо
	1,00	0,81	0,81	1,00	1,00	0,78	0,67	
Натрий КМЦ	Структурированная губчатая белого цвета, эластичны, упругие при сгибе	72	0,88	72,00±2,27	7,2	390	2,33	0,69 Хорошо
	0,64	0,63	0,88	0,36	1,00	0,78	0,78	
Натрия альгинат	Структурированная губчатая желтоватого оттенка, эластичны, упругие при сгибе	45	0,92	101,14±11,44	6,8	618	1,83	0,70 Хорошо
	0,64	0,45	0,92	0,51	1,00	1,00	0,61	
ОПМЦ	Структурированная губчатая белого цвета, эластичны	53	0,78	более 200	6,7	328	1,50	0,75 Хорошо
	1,00	0,53	0,78	1,00	1,00	0,66	0,50	
Пектин цитрусов	Структурированная губчатая бежевого оттенка, эластичны, упругие при сгибе	0	0,00	32,33±4,68	3,3	185	1,00	0,00 Очень плохо
	0,64	0,00	0,00	0,17	0,00	0,37	0,33	
Пектин яблочный	Структурированная губчатая бежевого оттенка, эластичны, упругие при сгибе	12	0,55	9,0±1,90	3,5	170	1,83	0,00 Очень плохо
	0,64	0,12	0,55	0,05	0,00	0,34	0,61	
СПВ	Структурированная плотная белого цвета, эластичность отсутствует	64	0,91	более 200	6,8	871	2,67	0,79 Хорошо
	0,37	0,64	0,91	1,00	1,00	1,00	0,89	
ПБР	Липкая с рыхлой поверхностью, тянется, эластичны	96	0,96	95,29±9,21	6,5	0	2,00	0,00 Очень плохо
	0,00	0,96	0,96	0,48	1,00	0,00	0,67	

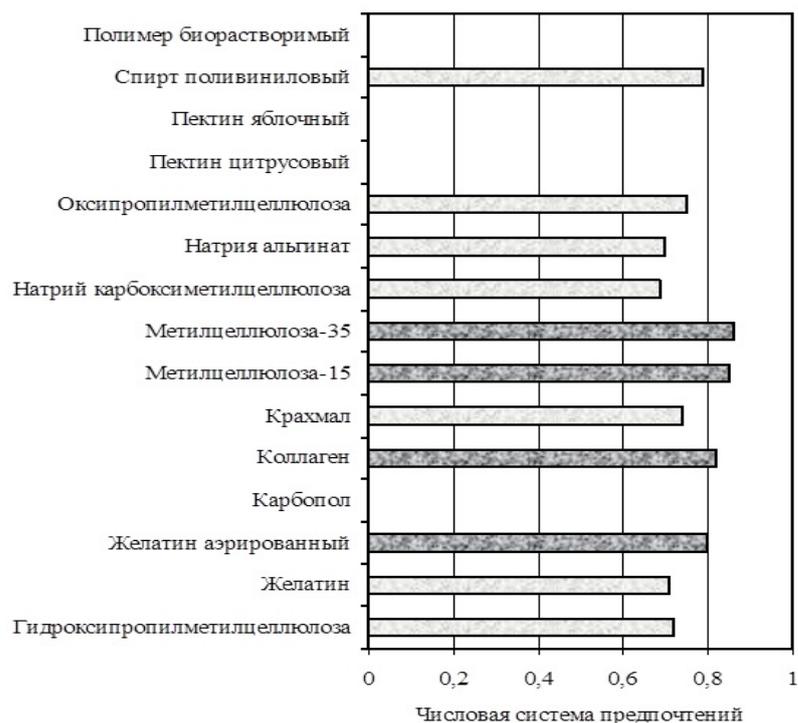


Рис. 2. Обобщенная функция желательности формообразователей пластин лекарственных Секстафаг®

Вывод

Для конструирования высокоэффективных пластин лекарственных Секстафаг® в качестве формообразователя рационально использование метилцеллюлозы.

Литература (references)

1. Адамс М. Бактериофаги. (пер. с англ.) / Под ред. А.С. Кривиского. – М.: Издательство иностранной литературы, 1961. – 527 с. [Adams M. *Bakteriophage*. Bacteriophages. – Moscow: Publishing house of foreign literature, 1961. – 527 p. (in Russian)]
2. Асланов Б.И. Бактериофаги – эффективные антибактериальные средства в условиях глобальной устойчивости к антибиотикам // Медицинский совет. – 2015. – №13. – С. 106-110. [Aslanov B.I. *Meditsinskii sovet*. Medical council. – 2015. – N13. – P. 106-110. (in Russian)]
3. Ганичева Л.М., Вдовина Г.П. Биофармацевтические аспекты разработки, производства и применения лекарственных препаратов // Вестник ВолгГМУ. – 2012. – Вып.3(43). – С. 3-9. [Ganicheva L.M., Vdovina G.P. *Vestnik VolgGMU*. Messenger of VolgGMU. – 2012. – Iss.3(43). – P. 3-9. (in Russian)]
4. Заривчацкий М.Ф., Мугатаров И.Н., Швецова Ю.А. Использование препаратов бактериофагов для лечения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей // Создание и перспективы применения медицинских иммунобиологических препаратов: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Пермь, 18-19 июня 2008 г. – Пермь, 2008. – С. 104-106. [Zarivchackij M.F., Mugatarov I.N., SHvecova Yu.A. *Sozdanie i perspektivy primeneniya medicinskih immunobiologicheskikh preparatov: Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii*. Creation and prospects of use of medical immunobiological medicines: Materials of the All-Russian Science-Practical Conference. – Perm, 2008. – P. 104-106. (in Russian)]
5. Ковязина Н.А. Исследование физико-химических свойств пластин лекарственных на основе биodeградируемых криоструктурированных полимеров // Медицинский альманах. – 2017. – №6. – С. 162-166. [Kovyazina N.A. *Medicinskij al'manah*. Medical almanac. – 2017. – N6. – P. 162-166. (in Russian)]
6. Похиленко В.Д., Баранов А.М., Детушев К.В. Методы длительного хранения коллекционных культур микроорганизмов и тенденции развития // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2009. – №4(12). – С. 99–121. [Pohilenko V.D., Baranov A.M., Detushev K.V. *Izvestiya*

- vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki. News of higher educational institutions. Volga region region. Medical sciences.* – 2009. – N4(12). – P. 99-121. (In Russian)]
7. Сосюкин А.Е., Верведа А.Б. Практические аспекты использования функции желательности при проведении психофизиологического обследования персонала аварийно-спасательных формирований // *Medline.ru.* – 2015. – Т.16. – С. 872-884. [Sosyukin A.E., Verveda A.B. *Medline.ru.* *Medline.ru.* – 2015. – V.16. – P. 872-884. (in Russian)]
 8. Хадиятов И.И., Адиев Р.Ф., Насибуллин И.М. и др. Экспериментальное применение повязки «Пемафом» и поливалентного Пиобактериофага «Секстафаг» при лечении хронической анальной трещины / *Медицинский вестник Башкортостана.* – 2014. – Т.9, №3. – С. 78-81. [Hadiyatov I.I., Adiev R.F., Nasibullin I.M. i dr. *Medicinskij vestnik Bashkortostana.* *Medical bulletin of Bashkortostan.* – 2014. – V.9, N3. – P. 78-81. (in Russian)]

Информация об авторах

Ковязина Наталья Анатольевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры промышленной технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: natanat.k@mail.ru

Николаева Алевтина Максимовна – доктор биологических наук, профессор кафедры промышленной технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: a.m.nikolaeva@perm.microgen.ru

Функнер Елена Викторовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры промышленной технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: funkner@mail.ru

ОБЗОРЫ

*УДК 615.15***РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ КОНФЛИКТОЛОГИЧЕСКОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО СПЕЦИАЛИСТА**© **Ворожцова Е.С.***Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2**Резюме*

Цель. Целью настоящего обзора явилось всестороннее рассмотрение вариантов трактовки понятий конфликтной и конфликтологической компетентностей работников для разработки модели конфликтологической компетентности фармацевтического специалиста.

Методика. Отбор литературных источников для обзора осуществлялся с использованием элементов метода контент-анализа. Для проведения поиска определены следующие ключевые понятия: конфликтная компетентность и конфликтологическая компетентность. Информационная база исследования сформирована на основе данных базы научных публикаций elibrary.

Результаты. В статье рассмотрена необходимость формирования компетентности фармацевтических специалистов в области управления конфликтами. На основании действующих нормативных правовых актов автор формулирует актуальность развития навыков управления конфликтами у специалистов фармацевтического профиля. Проведен анализ трактовки ключевых дефиниций конфликтной и конфликтологической компетентностей с точки зрения различных ученых и предложено свое определение понятия конфликтологической компетентности. Изучены результаты исследований по формированию компетентности в области управления конфликтами в разных сферах деятельности.

Заключение. Автором разработана и предложена четырехкомпонентная модель конфликтологической компетентности фармацевтического специалиста.

Ключевые слова: конфликтологическая компетентность, фармацевтический специалист, модель, управление конфликтами, фармацевтическое образование

**CREATION OF THE MODEL OF CONFLICT COMPETENCE OF A PHARMACEUTICAL SPECIALIST
Vorozhtsova E.S.***Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Polevaja St., 614990, Perm, Russia**Abstract*

Objective. The aim of the review was to comprehensively consider the interpretation of the concepts of conflict competence of workers to develop a model of conflict competence of a pharmacist.

Methods. The selection of literary sources for the review was carried out using elements of the method of content analysis. The following key concepts were identified for conducting the search: conflict competence (two words in Russian language – konfliktnaya / konfliktologicheskaya). Information base of research is formed on the basis of data from the database of scientific publications elibrary.

Results. The article discusses the need to build the competence of pharmacists in the field of conflict management. On the basis of current regulatory legal acts, the author formulates the relevance of developing conflict management skills among pharmacists. An analysis of the interpretation of key definitions of conflict competencies from the point of view of various scholars was carried out, and their own definition of the concept of conflict competence was proposed. The authors studied the results of researches on the building of competence in the field of conflict management in various fields of activity.

Conclusion. The author developed and proposed a four-component model of conflict competence of a pharmacist.

Keywords: conflict competence, pharmacist, model, conflict management, pharmaceutical education

Введение

Конфликты в фармацевтической практике явление частое, они могут возникать между сотрудниками, с администрацией и представителями других организаций. Торговый зал аптечной организации может становиться полем конфликта между фармацевтическими работниками и пациентами [4]. Последствия таких конфликтов могут негативно влиять не только на участников конфликтной ситуации, но и на результаты работы организации в целом. Неумение фармацевтического работника управлять конфликтами на рабочем месте может привести к развитию у него стресса и, как следствие, синдрома эмоционального выгорания, результатом которого может стать увольнение сотрудника или его болезнь.

Целью настоящего обзора явилось всестороннее рассмотрение вариантов трактовки понятий конфликтной и конфликтологической компетентностей работников для разработки модели конфликтологической компетентности фармацевтического специалиста.

Формирование навыков управления конфликтами – одно из требований надлежащей аптечной практики

Надлежащая аптечная практика предусматривает разработку руководителем программы адаптации для вновь принятых работников, подразумевающей регулярные проверки квалификации, знаний специалистов и направленной на развитие коммуникативных навыков и умений предотвращения конфликтов [15]. Возникает вопрос о времени формирования навыков управления конфликтами: они должны быть сформированы у фармацевтического работника до поступления на работу или должны быть приобретены в результате прохождения программы адаптации?

Федеральные государственные образовательные стандарты высшего образования по специальности 33.05.01 – фармация, утвержденные Министерством образования и науки РФ в 2016 и 2018 гг., прямо не формулируют компетенций, направленных на умение будущих фармацевтических специалистов управлять конфликтами [16, 17]. Однако федеральный образовательный стандарт принятый в 2018 г. разрешает формировать профессиональные компетенции будущих специалистов на основе требований, предъявляемых к выпускникам на рынке труда [17].

При этом профессиональный стандарт «Провизор» в рамках трудовой функции «информирование населения и медицинских работников о лекарственных препаратах и других товарах аптечного ассортимента» предполагает у специалиста, занятого оказанием фармацевтических услуг, наличие следующих навыков: разрешать конфликты с коллегами, другими работниками здравоохранения, пациентами и потребителями; работать в коллективе, толерантно воспринимая социальные, этнические, конфессиональные и культурные различия коллег, других работников здравоохранения, пациентов и потребителей [18].

Из этого можно предположить, что навыки управления конфликтами и изучение теоретических основ конфликтологии должны стать основой одной из профессиональных компетенций провизора, формируемых вузом в процессе обучения.

В свою очередь профессиональный стандарт «Специалист в области управления фармацевтической деятельностью», в рамках трудовой функции «организация работы персонала фармацевтической организации» однозначно требует, чтобы специалист имел знания в области конфликтологии [19]. Это говорит о необходимости формирования теоретических знаний и навыков в области конфликтологии во время обучения по программам ординатуры.

Правила надлежащей аптечной практики не регламентируют какие конкретно знания и навыки должны быть заложены в программе адаптации сотрудников. Поэтому перед руководителем аптечной организации встает вопрос о наполнении этой программы, способах контроля и маркерах сформированности навыков у работников.

Понятия «конфликтная компетентность» и «конфликтологическая компетентность» в трактовке различных ученых

Изученные нами публикации последних лет, посвященные конфликтологическим знаниям и навыкам фармацевтических специалистов, включали в себя либо теоретический материал о конфликтах, либо советы по выходу из конфликта [4]. Однако системное и комплексное изучение вопроса компетентности фармацевтических работников в области управления конфликтами не проводилось.

Проблеме формирования компетентности в области управления конфликтами посвящены публикации авторов в различных профессиональных сферах: педагогика, психология, социология, медицина и пр. Анализ этих публикаций позволил выявить существование двух схожих понятий: «конфликтная компетентность» и «конфликтологическая компетентность».

Основоположником понятия конфликтной компетентности является Петровская Л.А., которая рассматривала ее как компетентность человека в конфликтной ситуации, считая основными в ее формировании «Я-компетентность» (адекватная ориентация в собственном психологическом потенциале и потенциале другого участника) и «ситуационную компетентность» (готовность действовать определенным образом по отношению к себе, другим, к ситуации) [14]. Вслед за ней данный термин используют в своих работах Хасан Б.И., Башкин М.В., Рыбина Е.В., Кашапов М.М., Синякина А.В., Стребкова Н.В. и пр. [1, 7, 20, 22-24]

Анализ научной электронной библиотеки eLibrary.ru показал, что за последние 10 лет было опубликовано 348 работ, посвященных конфликтной компетентности личности, в том числе школьников, студентов и специалистов разных сфер деятельности. Стоит отметить рост числа публикаций, посвященных данной теме, почти в 2,5 раза за последние 5 лет (рис. 1). Однако за исследуемый период не выявлено ни одной публикации о конфликтной компетентности фармацевтического специалиста.

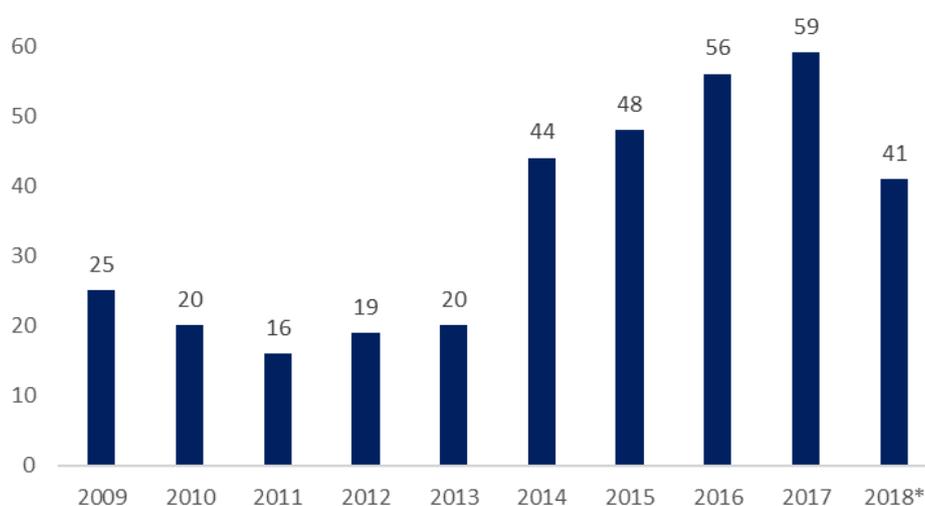


Рис. 1. Анализ публикаций электронной базы данных eLibrary по запросу «конфликтная компетентность». * – в анализ вошли публикации первых трех кварталов 2018 г.

Анализ числа публикаций о конфликтологической компетентности личности (специалиста) также показал заинтересованность отечественных авторов в данной тематике (370 публикаций за 10 лет). Количество публикаций за последние 5 лет также увеличилось в 2 раза (рис. 2). Данной теме посвящены работы Денисова О.И., Кузиной А.А., Бережной Г.С., Ощепковой О.В., Володиной С.А. и др. [2, 3, 6, 9, 13]. Но при этом не было работ, раскрывающих понятие конфликтологической компетентности фармацевтических специалистов.

Таким образом, проведенный анализ публикаций отечественных авторов показал актуальность изучения компетентности, связанной с управлением конфликтами, у специалистов разных отраслей. Подробный анализ ключевых дефиниций конфликтологической компетентности с точки зрения различных исследователей приводит в своей работе Молчанова А.А., однако автор отождествляет понятия конфликтной и конфликтологической компетентностей, подменяя одно другим [12].

Встает закономерный вопрос о соотношении данных понятий. Кашапов М.М. утверждает, что отличие конфликтной компетентности состоит в присущей ей практико-ориентированности, то есть данная компетентность подразумевает не столько «глубокую теоретическую осведомленность, сколько наличие практических умений в области разрешения конфликтов». Серафимович И.В. возражает ему и предлагает рассматривать два критерия деления компетентностей: тип знания, используемый для преобразования в профессиональные действия (умения, навыки) и способ усвоения и приобретения знаний. При этом автор также отмечает теоретическую направленность конфликтологической компетентности и практическую – конфликтной [21]. Леонов Н.И., рассматривая данный вопрос, считает, что «конфликтологическая компетентность – системное, многокомпонентное образование профессионально-важных,

социально-психологических, операциональных и поведенческих особенностей личности». В то время как, «конфликтная компетентность включает лишь осведомленность человека о диапазоне возможных стратегий поведения в конфликте и умения адекватно реализовывать эти стратегии в конкретной жизненной ситуации» [10].

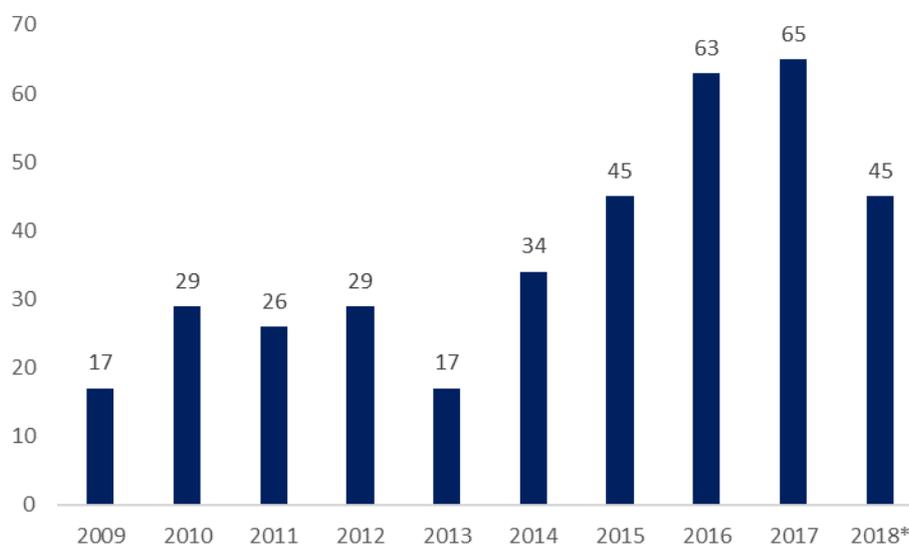


Рис. 2. Анализ публикаций электронной базы данных eLibrary по запросу «конфликтологическая компетентность». * – в анализ вошли публикации первых трех кварталов 2018 г.

Принимая во внимание все вышеизложенные позиции авторов, нами предлагается использовать термин конфликтологическая компетентность, как наиболее комплексное понятие, применительно к системе знаний и навыков управления конфликтами у фармацевтических специалистов.

Анализ зарубежной литературы показал, что авторы рассматривают навыки управления конфликтами у фармацевтических специалистов как составную часть их коммуникативной компетентности. Goodyear M. и Kimberlin C.L. предполагают, что для бесконфликтного общения фармацевтический работник должен научиться эффективной коммуникации. Не выделяя конфликтную компетентность фармацевтических специалистов как самостоятельную, авторы, однако, утверждают, что навыки управления конфликтами являются неотъемлемой частью профессиональной подготовки фармацевтического работника [28, 29].

Коллективом авторов Американской ассоциации фармацевтических колледжей разработано руководство для преподавания курсов фармацевтической коммуникации, где наряду с теоретическими знаниями о коммуникации и конфликте, представлены задания для формирования навыка разрешения конфликтов в фармацевтической практике [26].

Национальное австралийское объединение фармацевтических студентов совместно с Гильдией аптечных работников Австралии издали пособие для фармацевтических студентов «Фармацевтический студент на рабочем месте: мои права, мои обязанности». Данное пособие содержит информацию и практические рекомендации для студентов при проведении грамотной консультации пациентов и по предотвращению и успешному разрешению конфликтов [31].

В отечественной литературе также были обнаружены публикации, посвященные формированию навыков управления конфликтами в рамках формирования коммуникативной компетентности у фармацевтических специалистов. Однако по замечанию Кашапова М.М. и Желткевича О.В. со ссылкой на сайт «Федеральные государственные стандарты», раздел «Глоссарий», коммуникативная компетентность определяется как «способность личности к речевому общению и умение слушать» [8]. При рассмотрении коммуникативной компетентности, на наш взгляд, фокус внимания будет смещен с проблемы управления конфликтами на формирование прочих коммуникативных знаний и навыков, поэтому, мы считаем, что необходимо говорить о конфликтологической компетентности как о самостоятельной единице.

Понятие конфликтной компетентности (conflict competence) в зарубежной литературе рассмотрено для менеджеров и руководителей [30], а также медсестер [27]. Для всех желающих развить навыки управления конфликтами Sword D. разработала сайт, посвященный конфликтной компетентности (www.conflictcompetence.com), где автор определяет конфликтную компетентность как

способность и отношение к использованию своих знаний даже в стрессовых, конфликтных ситуациях [32]. Коллективом зарубежных авторов (Sarobianco S. et al., 2016) также разработан сайт для самодиагностики и самосовершенствования навыков управления конфликтами (www.conflictdynamics.org). Однако данные сайты и информация, представленная на них, носит общий характер, не учитывающий особенностей фармацевтической деятельности.

Принимая во внимание возможные негативные последствия конфликтов в фармацевтической деятельности, мы считаем необходимым говорить о формировании конфликтологической компетентности фармацевтического специалиста. Для разработки определения и структуры данного понятия нами были изучены модели конфликтологической компетентности специалистов разных профессиональных сфер, предложенные рядом отечественных авторов (табл. 1).

Таблица 1. Варианты моделей конфликтологической компетентности для специалистов разных сфер деятельности

ФИО автора	Год	Объект исследования	Структура компетентности
Денисов О.И. [6], опираясь на ранние работы Зазыкина В.Г.	2001	Руководители предприятий	Гностический блок Регулятивный блок Нормативный блок Рефлексивно-статусный блок Проектировочный блок Блок личностно-профессиональных качеств
Кузина А.А. [9]	2007	Школьники старших классов	Информационно-ценностный блок Мотивационный блок Интегративно-деятельностный блок
Бережная Г.С. [2]	2009	Педагоги общеобразовательной школы	Информационный блок (знания, умения) Аксиологический (совокупность личностных качеств) Операционный (поведение)
Володина С.А. [3]	2010	Классные руководители	Психолого-педагогические, этические, социологические и конфликтологические знания по упреждению и разрешению конфликтов Психолого-педагогические, этические, социологические и конфликтологические умения по упреждению и разрешению конфликтов Личный опыт их использования
Леонов Н.И. [11]	2010	Руководители предприятий	Структурные компоненты: - социально-психологические, - операционные, - поведенческие. Динамические компоненты (профессионально-важные качества)
Цой Л.Н. [25]	2012	HR-менеджеры	Рефлексивность Социальность Готовность к развитию Коммуникативность Целеполагание, целеустремленность
Вошколуп А. [5]	2016	Студенты экономического вуза	Когнитивный Мотивационный Управленческий Социальный
Ощепкова О.В. [13], опираясь на ранние работы Грищенко Е.В.	2018	Студенты ФСИН	Конфликтологические знания Владение технологиями профилактики и управления конфликтами Сформированные личностные качества

Модель конфликтологической компетентности фармацевтического специалиста

Рассмотрев различные варианты моделей конфликтологической компетентности, описанные отечественными авторами, и принимая во внимание зарубежный опыт, разработана модель конфликтологической компетентности фармацевтического специалиста. Данная модель включает 4 компонента: когнитивный, поведенческий, личностный и мотивационно-ценностный (рис. 3).



Рис. 3. Модель конфликтологической компетентности фармацевтического специалиста

Когнитивный компонент – система конфликтологических и профессиональных знаний. Данный компонент, по нашему мнению, должен содержать следующие блоки: 1) Знания нормативных правовых актов, регламентирующих фармацевтическую деятельность. Так как четкое понимание своих профессиональных действий в рамках правового поля позволяет фармацевтическим работникам не поддаваться на манипуляции пациентов и уверенно чувствовать себя в спорных ситуациях. 2) Знания типичных конфликтных ситуаций, позволяющих разработать алгоритмы поведения (стандартизированные ответы) в подобных ситуациях. Данные алгоритмы могут стать основой программы адаптации молодых специалистов в рамках требований Надлежащей аптечной практики. 3) Конфликтологические знания – совокупность теоретических знаний о конфликте, его причинах, последствиях, технологиях предотвращения и управления конфликтами в фармацевтической практике.

Поведенческий компонент отражает готовность и способность фармацевтического специалиста применять конфликтологические знания в своей профессиональной деятельности; владение технологиями прогнозирования, предотвращения и управления конфликтами в фармацевтической практике; понимание своего доминирующего стиля поведения в конфликтной ситуации и умение использовать иные стили поведения в соответствии с конкретными обстоятельствами.

Личностный компонент компетентности подразумевает совокупность и осознание личностных качеств фармацевтического специалиста (в том числе уровень личной конфликтности, агрессивности, эмоциональности, самоконтроля и пр.), знание и понимание индивидуальных способов реагирования в конфликте. Осознавая индивидуальные особенности мышления, реагирования в конфликтной ситуации (рефлексия), фармацевтический специалист может успешнее прогнозировать возникновение конфликта и эффективнее достигать конструктивного разрешения конфликтной ситуации.

Немаловажную роль в конструктивном разрешении конфликта играет мотивация оппонентов. Поэтому нами предложен мотивационно-ценностный компонент в структуре конфликтологической компетентности фармацевтического специалиста, который включает в себя определение ценности пациента (его самого и его здоровья) для фармацевтического работника, определение ценности профессиональной деятельности и стремление к успешному разрешению конфликта специалиста.

Заключение

Таким образом, мы считаем, что конфликтологическая компетентность фармацевтического работника – это система конфликтологических и профессиональных знаний и навыков, осознанных личностных и мотивационно-ценностных характеристик фармацевтического работника, направленная на эффективное управление конфликтными ситуациями в профессиональной сфере с целью минимизации рисков негативных последствий для пациента.

Разработанная нами модель конфликтологической компетентности фармацевтического специалиста может служить методической основой при подготовке студентов фармацевтического профиля, а также при разработке программы адаптации вновь принятых сотрудников организации в рамках требований надлежащей аптечной практики. Сформированная конфликтологическая компетентность позволит специалисту адекватно оценивать ситуацию, управлять своим эмоциональным состоянием, тем самым снижая риск негативных последствий конфликта.

Литература (references)

1. Башкин М.В. Конфликтная компетентность личности: Дис. ... канд. псих. наук. – Ярославль, 2009. – 242 с. [Bashkin M.V. *Konfliktnaja kompetentnost' lichnosti (kand. dis.)*. Conflict competence of the person (Candidate Thesis). – Yaroslavl, 2009. – 242 p. (in Russian)]
2. Бережная Г.С. Формирование конфликтологической компетентности педагогов общеобразовательной школы. Автореф. дисс. ... докт. пед. наук. – Калининград, 2009. – 33 с. [Berezhnaja G.S. *Formirovanie konfliktologicheskoy kompetentnosti pedagogov obshheobrazovatel'noj shkoly (doctoral dis.)*. Formation of conflict competence of teachers of secondary schools (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – Kaliningrad, 2009. – 33 p. (in Russian)]
3. Володина С.А. Конфликтологическая компетентность классного руководителя: Дис. ... канд. пед. наук. – Москва, 2010. – 141 с. [Volodina S.A. *Konfliktologicheskaja kompetentnost' klassnogo rukovoditelja (kand. dis.)*. Conflict competence of the class teacher (Candidate Thesis). – Moscow, 2010. – 141 p. (in Russian)]
4. Ворожцова Е.С., Гурьянова М.Н., Тарасевич В.Н., Новикова Н.В. Конфликт в фармацевтической деятельности // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №3. – С. 89-96. [Vorozhzcova E.S., Gur'janova M.N., Tarasevich V.N., Novikova N.V. *Konflikt v farmacevтической dejatel'nosti*. / Vestnik of the Smolensk State Medical Academy. – 2018. – V.17, N3. – P. 89-96. (in Russian)]
5. Вошколуп А. Компонентно-структурный анализ феномена «конфликтологическая компетентность будущих экономистов» // Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe. – Варшава: Новая перспектива, 2016. – С.85-94. [Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe. East European Scientific Journal. – Warsaw: Nowa Perspektywa, 2016. – P. 85-94. (in Russian)]
6. Денисов О.И. Развитие конфликтологической компетентности руководителей: Дис. ... канд. психол. наук. – М., 2001. – 168 с. [Denisov O.I. *Razvitie konfliktologicheskoy kompetentnosti rukovoditelej (kand. dis.)*. Development of the conflict competence of managers (Candidate Thesis). – Moscow, 2001. – 168 p. (in Russian)]
7. Кашапов М.М. Теория и практика решения конфликтных ситуаций. – Ярославль: Ремдер, 2003. – 183 с. [Kashapov M.M. *Teorija i praktika reshenija konfliktnyh situacij*. Theory and practice of conflict resolution. – Yaroslavl: Remder, 2003. – 183 p. (in Russian)]
8. Кашапов М.М., Желткевич О.В. Коммуникативная компетентность фармацевтических специалистов // Известия Иркутского государственного университета. Психология. – 2018. – Т.23. – С. 50-58. [Kashapov M.M., Zheltkevich O.V. *Izvestija Irkutskogo gosudarstvennogo universiteta. Psihologija*. The Bulletin of Irkutsk State University. Psychology. – 2018. – V.23. – P. 50-58. (in Russian)]
9. Кузина А.А. Воспитание конфликтологической компетентности старшеклассников: Автореф. дисс. ... канд. пед. наук. – М., 2007 – 21 с. [Kuzina A.A. *Vospitanie konfliktologicheskoy kompetentnosti starsheklassnikov (kand. dis.)*. Fostering the conflict competence of high school students (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2007 – 21 p. (in Russian)]
10. Леонов Н.И. Соотношение конфликтной и конфликтологической компетентностей // Социальный мир человека / Под ред. Н.И. Леонова. – Ижевск: ERGO, 2010. – Вып.3. – С. 7-9. [Leonov N.I. *Social'nyj mir cheloveka / Pod red. N.I. Leonova*. Human social world / Ed. N.I. Leonov. – Izhevsk: ERGO, 2010. – Iss.3. – P. 7-9. (in Russian)]
11. Леонов Н.И., Казарина Н.Г. Понятие и структура конфликтной компетентности: специфика возрастного этапа // Вестник ИжГТУ. – 2014. – № 1(61). – С.155-157 [Leonov N.I., Kazarina N.G. *Ponjatie i struktura konfliktnoj kompetentnosti: specifika voznrastnogo jetapa* // Bulletin of Kalashnikov ISTU. – 2014. – N1(61). – P. 155-157. (in Russian)]
12. Молчанова А.А. Конфликтологическая компетентность как социально-педагогическая проблема // Дни науки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского: Материалы научной конференции. Симферополь, 01-03 ноября 2017 г. – Симферополь, 2017. – С.97-101. [Molchanova A.A. Дни науки

- Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского: Материалы научной конференции. Days of Science of the Crimean Federal University. named after V.I. Vernadsky: Materials of the Scientific Conference. (in Russian)]
13. Ощепкова О.В. Формирование конфликтологической компетенции курсантов юридического вуза ФСИН России // Вестник Самарского юридического института. – 2018. – №3. – С. 116-120. [Oshhepkova O.V. *Vestnik Samarskogo juridicheskogo instituta*. Bulletin of the Samara Law Institute. – 2018. – N3. – P. 116-120. (in Russian)]
 14. Петровская Л.А. Компетентность в общении: Социально-психологический тренинг. – М.: МГУ, 1989. – 216 с. [Petrovskaja L.A. *Kompetentnost' v obshhenii: Social'no-psihologicheskij trening*. Competence in Communication: Socio-psychological Training. – Moscow: MSU, 1989. – 216 p. (in Russian)]
 15. Приказ МЗ РФ № 647н от 31.08.2016 «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» // СПС Консультант Плюс, 2019. [Prikaz MZ RF № 647n ot 31.08.2016 «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashhej aptechnoj praktiki lekarstvennyh preparatov dlja medicinskogo primeneniya». Order of the Ministry of Health of the Russian Federation N647n dated August 31, 2016 (in Russian)]
 16. Приказ Минобрнауки России от 11.08.2016 № 1037 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности 33.05.01 Фармация (уровень специалитета)» (Зарегистрировано в Минюсте России 25.08.2016 N 43406) // СПС Консультант Плюс, 2019. [Prikaz Minobrnauki Rossii ot 11.08.2016 № 1037 «Ob utverzhdenii federal'nogo gosudarstvennogo obrazovatel'nogo standarta vysshego obrazovaniya po special'nosti 33.05.01 Farmacija (uroven' specialiteta)». Order of the Ministry of Education and Science of Russia N1037 dated August 11, 2016. (in Russian)]
 17. Приказ Минобрнауки России от 27.03.2018 № 219 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования - специалитет по специальности 33.05.01 Фармация» (Зарегистрировано в Минюсте России 16.04.2018 N 50789) // СПС Консультант Плюс, 2019. [Prikaz Minobrnauki Rossii ot 27.03.2018 № 219 «Ob utverzhdenii federal'nogo gosudarstvennogo obrazovatel'nogo standarta vysshego obrazovaniya - specialitet po special'nosti 33.05.01 Farmacija». Order of the Ministry of Education and Science of Russia N219 dated March 27, 2018. (in Russian)]
 18. Приказ Минтруда России от 09.03.2016 № 91н «Об утверждении профессионального стандарта «Провизор» (Зарегистрировано в Минюсте России 07.04.2016 N 41709) // СПС Консультант Плюс, 2019. [Prikaz Mintruda Rossii ot 09.03.2016 № 91n «Ob utverzhdenii professional'nogo standarta «Provizor». Order of the Ministry of Labor of Russia N91n dated March 09, 2016. (in Russian)]
 19. Приказ Минтруда России от 22.05.2017 № 428н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист в области управления фармацевтической деятельностью» (Зарегистрировано в Минюсте России 06.06.2017 N 46967) // СПС Консультант Плюс, 2019. [Prikaz Mintruda Rossii ot 22.05.2017 № 428n «Ob utverzhdenii professional'nogo standarta «Specialist v oblasti upravlenija farmacevтической dejatel'nost'ju». Order of the Ministry of Labor of Russia N428n dated May 22, 2017. (in Russian)]
 20. Рыбина Е.В. К вопросу о структурных характеристиках конфликтной компетентности // Вестник Костромского государственного университета им. Н.А. Некрасова. – 2006. – Т.12, №1. – С. 51-55. [Rybina E.V. *Vestnik Kostromskogo gosudarstvennogo universiteta im. N.A. Nekrasova*. Bulletin of the Kostroma State University named after N.A. Nekrasov. – 2006. – N1. – P. 51-55. (in Russian)]
 21. Серафимович И.В. Влияние прогностической метакогниции на конфликтную компетентность в профессиях типа «человек – человек» // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. – 2013. – Вып.2, №34. – С. 6-14. [Serafimovich I.V. *Vestnik Cheljabinskogo gosudarstvennogo universiteta. Obrazovanie i zdravoohranenie*. Bulletin of the Chelyabinsk State University. Education and health care. – 2013. – Iss.2, N34. – P. 6-14. (in Russian)]
 22. Синякина А.В. Конфликтная компетентность борпроводников авиакомпании: исследование сформированности и предложения к разработке развивающей программы // Молодежь – науке и практике: взгляд в будущее: Материалы международной конференции. – Калуга, 12-13 декабря 2017. – Калуга, 2017. – С.188-196. [Sinjakina A.V. Молодежь – науке и практике: взгляд в будущее: Материалы международной конференции. Youth – science and practice: a look into the future. Materials of the International Conference. Kaluga, 2017. – P. 188-196. (in Russian)]
 23. Стребкова Н.В. Конфликтная компетентность как важнейшая составляющая профессионально-педагогической компетентности педагога // Образовательные инновации: опыт и перспективы: Материалы межрегиональной заочной научно-практической конференции. Саратов, 25-26 февраля 2017 г. – С. 64-67. [Strebkova N.V. Образовательные инновации: опыт и перспективы: Сборник материалов межрегиональной заочной научно-практической конференции. Educational Innovations: Experience and Prospects: Materials of the Interregional Science-Practical Conference. Saratov, 2010. – P. 64-67 (in Russian)]
 24. Хасан Б.И. Психотехника конфликта и конфликтная компетентность. – Красноярск: «Фонд ментального здоровья», 1995. – 168 с. [Hasan B.I. *Psihotehnika konflikta i konfliktnaja kompetentnost'*. Conflict psychotechnics and conflict competence. – Krasnojarsk: «Fond mental'nogo zdorov'ja», 1995. – 168 p. (in Russian)]

25. Цой Л. Современные образовательные технологии в обучении HR-менеджеров: путь к конфликтологической компетенции // Кадровик. – 2012. – №3. – С. 122-126. [Coj L. *Kadrovik*. Kadrovic. – 2012. – N3. – P. 122-126. (in Russian)]
26. Anderson-Harper H.M., Berardo D. H., Adamcik B. A., Lahoz M.R. A Handbook for Teaching: Courses in Pharmacy Communications. – Alexandria: American Association of Colleges of Pharmacy, 1994. – 208 p.
27. Edward L., Fick-Cooper L. The management moment: Building conflict competence // Journal of Public Health Management and Practice. – 2011. – V.17. – P. 187-189.
28. Goodyear M. Conflict Management in Health Care Teams: A new paradigm – Safer care: Saving costs. – Dalhousie: Dalhousie University, 2006. – 13 p.
29. Kimberlin C.L. Communicating with patients: Skills assessment in US colleges of pharmacy // American Journal of Pharmaceutical Education – 2006. – V.70(3). URL: <https://www.ajpe.org/doi/pdf/10.5688/aj700367>
30. Runde C.E., Flanagan T.A. Developing your conflict competence: a hands-on guide for leaders, managers, facilitators, and teams. – San Francisco: Jossey-Bass, 2010. – 282 p.
31. Student pharmacist in the workplace: my rights, my responsibilities. – Sidney: The Pharmacy Guild of Australia, 2010. – 44 p.
32. Sword D. Conflict competence, to do conflict better. – 26.06.2017. URL: <https://deborahsword.com/portfolio/conflict-competence-doing-conflict-better/>

Информация об авторах

Ворожцова Екатерина Сергеевна – ассистент кафедры организации, экономики и истории фармации факультета очного обучения ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: Ekaterina.vorozhtsova@yandex.ru

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 614.21-082

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОЕЧНОГО ФОНДА ГОРОДСКОЙ МНОГОПРОФИЛЬНОЙ БОЛЬНИЦЫ

© Суслин С.А.¹, Вавилов А.В.², Гиннатулина Р.И.²

¹Самарский государственный медицинский университет, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

²ГБУЗ СО Самарская городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова, Россия, 443096, Самара, ул. Полевая, 80

Резюме

Цель. Анализ динамики показателей использования коечного фонда крупной городской многопрофильной больницы №1 имени Н.И. Пирогова г. Самары для совершенствования организации медицинской помощи.

Методика. По больнице и по отделениям рассчитаны и проанализированы в динамике за 2007-2016 гг. показатели среднегодовой занятости койки, оборота койки, средней длительности пребывания за период 2007-2016 гг. Использовались статистический и аналитический методы исследования. **Результаты.** В стационаре отмечалось сокращение коечного фонда на 9,5% с 1056 до 956 коек, работающих по 17 преимущественно хирургическим профилям. Увеличились показатели среднегодовой занятости койки на 7,6% с 304 до 327 дней и оборота койки на 6,8% с 36,7 до 39,2, что свидетельствует о повышении интенсивности лечебно-диагностического процесса в стационаре. Средняя длительность пребывания в больнице оставалась стабильной на уровне 8,2-8,3 дней и на четверть ниже среднего областного показателя, что рационально с учетом преобладания экстренного характера госпитализаций, хирургической направленности стационара и внедрения технологий малоинвазивных операционных методик. В большинстве отделений средняя длительность пребывания пациентов сокращается, кроме отделений нейрохирургического и неврологического профилей, в которые в значительном объеме поступают больные в тяжелом состоянии и с наличием сопутствующей патологии.

Заключение. Показатели использования коечного фонда заметно колеблются по отделениям как в сторону низких, так и высоких значений, что требует дополнительных организационных мероприятий по дальнейшей оптимизации использования коечного фонда в структурных подразделениях и в стационаре в целом.

Ключевые слова: городская многопрофильная больница, коечный фонд, среднегодовая занятость койки, оборот койки, средняя длительность пребывания пациента

**DYNAMICS OF INDICATORS OF USING THE BONE FUND OF URBAN MULTIDISCIPLINE HOSPITAL
Suslin S.A.¹, Vavilov A.V.², Ginnyatulina R.I.²**

¹Samara State Medical University, 89, Chapayevskaya St., 443099, Samara, Russia

²N.I. Pirogov Samara City Clinical Hospital N1, 80, Polevaya St., 443096, Samara, Russia

Abstract

Objective. The purpose of the work is to analyze the dynamics of the utilization rates of the bed fund of a large city multi-profile hospital named after N.I. Pirogov in the city of Samara to improve the organization of medical care.

Methods. In the hospital and in the departments, the indicators for the average annual employment of the bed, the turnover of the bed, average length of stay for the period 2007-2016 were calculated and analyzed in the dynamics for 2007-2016. We used statistical and analytical methods of investigation.

Results. In the hospital there was a reduction in the number of beds by 9.5% from 1,056 to 956 beds on 17 predominantly surgical profiles. The indicators of average bed occupancy increased by 7.6% from 304 to 327 days and bed turnover – by 6.8% from 36.7 to 39.2, which indicates an increase in the intensity of the treatment and diagnostic process in the hospital. The average length of stay in the hospital remained stable at 8.2-8.3 days and a quarter lower than the average regional indicator, which is rational given the prevalence of emergency hospitalizations, the surgical orientation of the hospital and the introduction of minimally invasive surgical techniques. In most departments, the average length of stay of patients is

reduced, in addition to the departments of neurosurgical and neurological profiles, into which patients in a serious condition and with the presence of concomitant pathology arrive in a considerable volume.

Conclusion. The indicators of the use of hospital beds vary considerably in the departments both in the direction of low and high values, which requires additional organizational measures to further optimize the use of bed capacity in structural units and in the hospital as a whole.

Keywords: city multidisciplinary hospital, bed fund, mid-year bed occupancy, bed turnover, average length of stay of the patient

Введение

Стационарная медицинская помощь – наиболее ресурсоемкий и дорогостоящий вид медицинской помощи, поэтому важнейшим критерием медико-экономической эффективности деятельности больниц в сложившихся экономических условиях являются показатели, характеризующие использование коечного фонда [1, 8, 11].

Показатели коечного фонда связаны с качеством медицинской помощи, оцениваются как в больницах, так и страховыми медицинскими организациями. Значение данных показателей зависит от многих внешних факторов (организация преемственности между амбулаторно-поликлиническим звеном и стационарами, внедрение стационарозамещающих технологий, проведение контроля качества и безопасности медицинской помощи, увеличение продолжительности жизни и «утяжеление» контингента госпитализированных и пр.) [4, 9, 12].

Велика также зависимость показателей использования коечного фонда от внутренних факторов организации (лечебно-диагностический процесс, материально-техническая оснащенность, порядок поступления и выписки пациентов, уровень работы медицинского персонала, качество медицинской помощи, степень удовлетворенности пациентов качеством лечения и условиями пребывания в больнице и т.д.) [3, 7, 10, 13].

Цель исследования – анализ динамики показателей использования коечного фонда крупной городской многопрофильной больницы №1 им. Н.И. Пирогова г. Самары для совершенствования медицинской помощи.

Методика

Исследование проводилось на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области (ГБУЗ СО) Самарской городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова (СГКБ №1), которая является одной из старейших в городе крупной многопрофильной больницей, оказывающей преимущественно экстренную хирургическую помощь жителям г. Самары.

В ходе исследования анализировались данные коечного фонда больницы, числа выбывших пациентов и проведенных ими койко-дней. В целом по больнице и по коечным отделениям рассчитаны и проанализированы в динамике за 2007-2016 гг. показатели среднегодовой занятости койки, оборота койки, средней длительности пребывания. Показатели рассчитывались с использованием статистической формы №30 «Сведения о медицинской организации». Анализ осуществлялся с использованием программного обеспечения Microsoft Access 2000 software (Microsoft Corp., Redmond, WA) и статистического пакета SAS software, версия 8.2 (SAS Institute Inc.).

Применялись статистический и аналитический методы исследования, включая метод цепных подстановок плановых показателей, вычисленных расчетным путем, с фактическими данными по работе коек в разрезе профилей медицинской помощи, метод сплошного наблюдения и анализ временных рядов. Использовались абсолютные, относительные и средние величины, динамические ряды. Величины сравнивались путем расчета показателей темпа роста динамических рядов за 2007-2016 гг.

Результаты исследования и их обсуждение

Обоснованное рациональное использование коечного фонда имеет большое значение как в экономическом аспекте (неоптимальная работы койки увеличивает объем финансовых затрат), так и в клиническом (в плане снижения доступности эффективных технологий лечения) [2].

Количественные и функциональные изменения коечного фонда должны быть направлены на достижение наибольшей доступности населению стационарной медицинской помощи, повышение социальной, медицинской и экономической эффективности деятельности стационара [11]. Одними из научных обоснований таких организационных изменений являются результаты проведенного исследования.

В коечном фонде ГБУЗ СО СГКБ №1 представлены основные профили по 17 специальностям. Наибольшее количество коек (105) составляют койки для беременных и рожениц (11,0%). На 2 месте – койки абдоминальной хирургии (98, или 10,3%). На 3-4 местах – гинекологические и неврологические койки для взрослых (по 80, или по 8,4%), на 5 месте – урологические койки (78, или 8,2%) (рис. 1). Далее в стационаре по убывающей представлены койки патологии беременности, хирургические гнойные для взрослых, для новорожденных, ожоговые, нейрохирургические, травматологические и кардиологические для взрослых, реанимационные, сосудистой хирургии, ортопедические и хирургические для взрослых, проктологические. Следует отметить, что в структуре коечного фонда всех лечебных учреждений Российской Федерации преобладают специализированные койки или группы коек по таким специальностям, как психиатрия, хирургия, акушерство и гинекология, терапия [11].

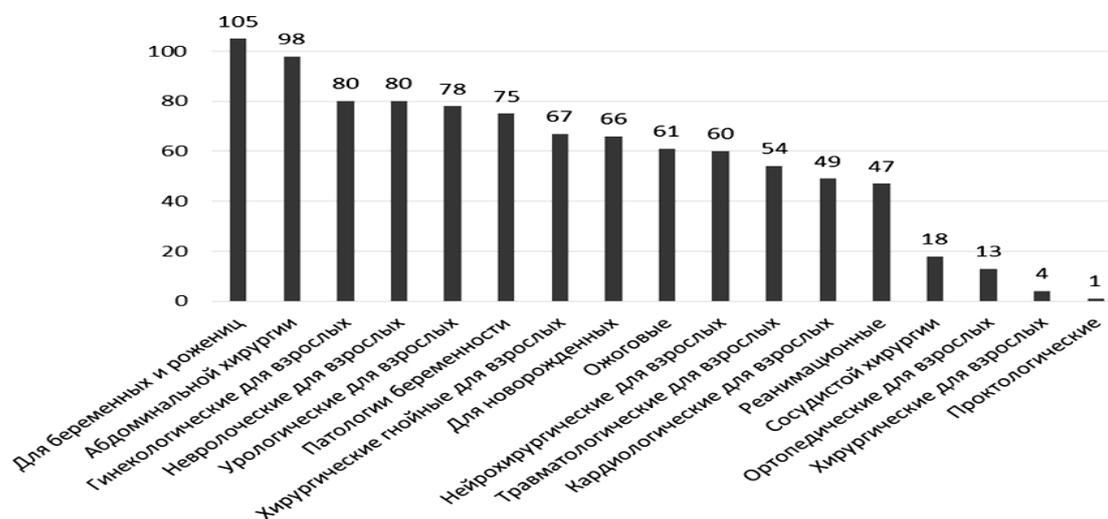


Рис. 1. Распределение коек по профилям в городской больнице

В течение 2007-2016 гг. отмечается существенная динамика основных показателей использования коечного фонда стационара, которая зависит от деятельности структурных подразделений больницы (табл. 1).

За 2007-2016 гг. количество коек в целом по стационару сократилось с 1056 до 956, или на 9,5%. В 2007 г. в больнице было развернуто 1056 коек в следующих 16 отделениях: урологическом, травматологическом для взрослых, травматологическом для детей, нейрохирургическом, двух хирургических для взрослых, гнойном хирургическом, хирургическом для детей, гнойном хирургическом для детей, ожоговом, неврологическом, гинекологическом, септическом гинекологическом, двух наблюдательных родильных, отделении новорожденных.

В 2008-2010 гг. появились новые профили коек: ортопедический, стоматологический, сосудистой хирургии, торакальный для взрослых и проктологический? было открыто кардиологическое отделение на 52 койки. К 2010 году отмечается снижение общего количества коек (до 1035) за счет их сокращения в остальных отделениях.

В 2011 г. в больнице было закрыто сразу 3 детских отделения – хирургическое, гнойное хирургическое, травматологическое, ликвидированы торакальные койки для взрослых и детей, койки проктологического профиля для детей. Эти изменения произошли в связи с переводом всех детских коек в областную больницу. В результате в больнице к 2013 г. уменьшилось общее количество коек до 979.

В 2016 г. было закрыто отделение сердечно-сосудистой хирургии, койки переведены в хирургическое отделение, вследствие сокращения коек в урологическом, травматологическом, нейрохирургическом, гинекологическом и родильных отделениях число коек в итоге уменьшилось до 956.

Таблица 1. Динамика показателей использования коечного фонда в городской больнице в 2007-2016 гг.

Показатель	2007	2010	2013	2016	2016 г. к 2007 г., в %
Количество коек на конец отчетного года	1056	1035	979	956	90,5
Число койко-дней	317983	335122	317842	293158	92,2
Число выбывших пациентов	38787	40992	38283	35396	91,3
Среднегодовая занятость койки, дней	304	324	325	327	107,6
Оборот койки	36,7	39,9	39,1	39,2	106,8
Средняя длительность пребывания больного, дней	8,2	8,1	8,3	8,3	101,2

Параллельно с сокращением коечного фонда стационара на 9,5% в 2007-2016 гг. отмечается снижение показателей количества проведенных пациентами койко-дней (с 317983 до 293158, или на 7,8%) и числа выбывших из стационара больных (с 38787 до 35396, или на 8,7%). Данный факт обусловлен приоритетом развития первичного звена здравоохранения и профилактической направленности. Развитие дневных стационаров и стационарозамещения также способствует снижению нагрузки со стационарного звена [6].

В течение десяти лет показатель среднегодовой занятости койки в целом по больнице вырос с 304 до 327 дней, или на 7,6%. Однако в Распоряжении Правительства РФ от 28.11. 2012 года N 2599-р «Об утверждении плана мероприятий («дорожной карты») «Изменения в отраслях социальной сферы, направленные на повышение эффективности здравоохранения» целевым значением работы койки на 2016 год является показатель 329,6 дней, что незначительно выше, чем в больнице [5]. Загруженность коек в различных отделениях неравномерна (табл. 2).

Таблица 2. Среднегодовая занятость койки в городской больнице по отделениям в 2007-2016 гг., в днях

Отделения	2007	2010	2013	2016	2016 г. к 2007 г., в %
Урологическое	284	348	336	362	127,5
Травматологическое	300	332	276	338	112,7
Нейрохирургическое	273	309	308	361	132,2
Хирургическое №6	332	343	337	362	109,0
Хирургическое №7	319	392	381	336	105,3
Ожоговое	318	297	268	313	98,4
Сердечно-сосудистой хирургии	-	-	413	303	-
Гинекологическое	293	346	327	318	108,5
Гнойное хирургическое	310	303	280	204	65,8
Патологии беременности	-	-	370	317	-
Гинекологическое септическое	274	311	297	338	123,4
Родильное №20	349	365	359	322	92,3
Родильное №21	327	338	365	312	95,4
Новорожденных	266	293	327	268	100,8
Кардиологическое	-	308	371	332	-
Неврологическое	308	306	320	365	118,5
Хирургическое детское	255	288	-	-	-
Гнойное хирургическое детское	342	264	-	-	-
Травматологическое детское	301	314	-	-	-
По больнице	304	324	325	327	107,6

В 2016 г. с перегрузкой работали койки неврологического (365 дней), урологического (362), хирургического №6 (362) и нейрохирургического (361) отделений. Недогружены койки гнойного хирургического отделения (204 дня), отделения новорожденных (268), сердечно-сосудистой хирургии (303), ожогового (313) и патологии беременности (317).

Наибольший темп роста занятости койки (132,2%) продемонстрировало нейрохирургическое отделение, в котором в 2007 г. использование коек было неэффективно (273 дня). После перепрофилирования пяти коек отделения в стоматологические к 2010 г. работа койки отделения увеличилась до 309 дней. К 2013 г. наблюдается тенденция к снижению анализируемого

показателя, и после закрытия коек стоматологического профиля, в 2016 г. занятость койки увеличилась.

Значительно повысилась загрузка койки в урологическом отделении (на 27,5% за 2007-2016 гг.). Низкий показатель работы койки урологического отделения в 2007 г. (284 дня) после сокращения числа коек на 30% увеличился к 2010 г. на 22,5% до 348 дней. В дальнейшем загруженность урологических коек увеличилась к 2016 г. до 362 дней, что оправдывает поэтапное увеличение количества коек. Высокие темпы роста занятости койки (123,4%) отмечаются также в гинекологическом септическом отделении, связанные прежде всего с сокращением коек, в результате чего среднегодовая занятость койки в отделении достигла в 2016 г. оптимального значения (338 дней). Койки травматологического отделения для взрослых увеличили свою работу на 12,7%. В 2013 г. койки отделения оказались недогружены вследствие неэффективной работы коек ортопедического профиля. В настоящее время занятость коек травматологического отделения для взрослых близка к оптимальной.

Сниженный уровень занятости койки в гнойном хирургическом отделении в 2007 г. (310 дней) после перепрофилирования части коек в торакальные возрос, затем загруженность отделения уменьшилась и составила в 2010 г. 303 дня. К 2016 г. при увеличении коечного фонда отделения работа койки снизилась до минимального значения 204 дня, что требует коррекции коечного фонда отделения. Койка ожогового отделения недогружена, ее занятость в среднем в течение десяти лет составляет 295 дней, что ниже нормативного значения. Этот факт требует коррекции числа ожоговых коек в сторону уменьшения.

В первые 4 года после открытия кардиологического отделения показатель работы койки рос до максимального значения в 2013 г. (371 день), в последующий период в результате оптимизации коечного фонда отделения он приблизился к норме.

Неврологические койки в 2007 г. были недогружены (308 дней). Для устранения недогрузки число коек было сокращено, в результате чего занятость койки выросла до сверхнормативного уровня. После возвращения прежнего количества коек работа койки на протяжении 2010-2013 гг. была низкой (306-320 дней), но к 2016 г. за счет увеличения числа госпитализаций койка стала работать с перегрузкой (365 дней).

Таблица 3. Оборот койки в городской больнице по отделениям в 2007-2016 гг.

Отделения	2007	2010	2013	2016	2016 г. к 2007 г. в %
Урологическое	28,7	40,9	35,8	44,0	153,3
Травматологическое	25,7	26,7	29,0	40,4	157,2
Нейрохирургическое	32,7	30,7	32,8	39,4	120,5
Хирургическое №6	41,8	38,9	44,8	48,7	116,5
Хирургическое №7	44,9	45,7	42,7	42,3	94,2
Ожоговое	14,5	13,2	12,2	18,2	125,5
Сердечно-сосудистой хирургии	-	-	25,0	25,6	-
Гинекологическое	33,8	39,7	40,6	42,2	124,9
Гнойное хирургическое	23,9	20,8	21,8	20,2	84,5
Патологии беременности	-	-	33,2	30,9	-
Гинекологическое септическое	27,8	31,6	34,5	43,7	157,2
Родильное №20	50,3	59,6	63,1	59,3	117,9
Родильное №21	53,4	67,6	62,3	60,2	112,7
Новорожденных	55,3	69,1	79,1	91,4	165,3
Кардиологическое	-	26,2	36,4	38,6	-
Неврологическое	39,8	33,8	27,9	32,4	81,4
Хирургическое детское	47,0	57,7	-	-	-
Гнойное хирургическое детское	40,6	33,4	-	-	-
Травматологическое детское	35,3	47,7	-	-	-
По больнице	36,7	39,9	39,1	39,2	106,8

Как отмечают И.А. Железнякова с соавт. (2017), при оценке эффективности функционирования коечного фонда, главенствующие позиции занимает показатель оборота койки, поскольку отражает количество больных, которых способна принять за год одна функционирующая койка [2]. Величина показателя оборота койки зависит от интенсивности лечебно-диагностического процесса, качества диагностики, лечения и ухода за пациентом, а также своевременности

госпитализации. Оборот койки имел тенденцию к росту с 2007 по 2016 г. (с 36,7 до 39,2, или на 6,8%). Оборот койки за 2007-2016 гг. повысился в большинстве отделений городской больницы, особенно в отделении новорожденных (на 65,3%), гинекологическом септическом (на 57,2%), травматологическом (на 57,2%), урологическом (на 53,3%). В то же время, по ряду отделений наблюдается снижения оборота койки: в неврологическом (на 18,6%), в гнойном хирургическом (на 15,5%), в хирургическом №7 (на 5,8%) (табл. 3).

Оборот койки по отделениям имеет колебания, обусловленные как числом госпитализированных пациентов, так и наличием развернутых коек. Максимальный оборот койки в 2016 г. отмечался в отделении новорожденных (91,4), минимальный (18,2) – в ожоговом отделении. Анализ показателя средней длительности пребывания больного в стационаре показывает его незначительную динамику за 2007-2016 гг. на уровне 8,2-8,3 дней, что даже ниже на 25,9% установленного Программой развития здравоохранения Самарской области значения в 11,2 дня. Наблюдаются различия динамики длительности пребывания в стационаре больных по отделениям (табл. 4).

Наибольшую продолжительность пребывания пациента имеет ожоговое отделение (17,1 дней в 2016 г.). Данный показатель сократился за десять лет на 21,9%. В структуре госпитализации отделения 58% пациентов составляют лица с локальными ожогами до 10% поверхности тела со средней длительностью пребывания 15 дней. Вторую группу составляют 42% пациентов с обширными ожогами от 10 до 100% поверхности тела с пребыванием в стационаре до 80 дней.

Таблица 4. Средняя длительность пребывания больного на койке в городской больнице по отделениям в 2007-2016 гг. в днях

Отделения	2007	2010	2013	2016	2016 г. к 2007 г. в %
Урологическое	9,9	8,5	9,4	8,2	82,8
Травматологическое	11,6	12,0	9,6	8,4	72,4
Нейрохирургическое	8,3	9,8	9,4	9,2	110,8
Хирургическое №6	7,9	8,8	7,5	7,5	94,9
Хирургическое №7	7,1	8,3	8,3	8,0	112,7
Ожоговое	21,9	22,4	22,0	17,1	78,1
Сердечно-сосудистой хирургии	-	-	16,5	11,8	-
Гинекологическое	8,7	8,7	8,1	7,5	86,2
Гнойное хирургическое	13,0	14,1	12,9	10,1	77,7
Патологии беременности	-	-	11,2	10,2	-
Гинекологическое септическое	9,9	9,9	8,6	7,7	77,8
Родильное №20	6,9	6,1	5,8	5,4	78,3
Родильное №21	6,1	5,4	5,9	5,2	85,2
Новорожденных	4,8	4,2	4,1	2,9	60,4
Кардиологическое	-	11,7	10,2	8,6	-
Неврологическое	7,7	9,0	11,5	11,3	146,8
Хирургическое детское	5,4	5,0	-	-	-
Гнойное хирургическое детское	8,4	7,7	-	-	-
Травматологическое детское	8,5	6,5	-	-	-
По больнице	8,2	8,1	8,3	8,3	101,2

Высокие показатели средней длительности пребывания больного отмечаются в гнойном хирургическом отделении для взрослых: за счет большой длительности пребывания на койках торакального профиля (в среднем – 18 дней). В целом в отделении показатель постепенно снизился на 22,3% до 10,1 дней.

Выше среднего больничного значения наблюдается длительность пребывания в отделении патологии беременности, которая также снизилась до 10,2 дней), и в неврологическом отделении (за десять лет показатель вырос на 46,8% – с 7,7 до 11,3 дней). Самые низкие показатели средней длительности пребывания больного отмечаются в родильных отделениях №20 и №21 (за десять лет они постепенно снижались и в 2016 г. составили 5,4 и 5,2 дней соответственно), в отделении новорожденных (снижение на 39,6% до 2,9 дней в 2016 г.).

В остальных отделениях средняя длительность пребывания больного уменьшается, что объясняется внедрением новых технологий, направленных на применение малоинвазивных операционных методик и мини-доступов. За 2007-2016 гг. в больнице удельный вес эндоскопических операций возрос с 0,1% до 3,9% ($p < 0,001$). В отделениях нейрохирургического и

неврологического профиля средняя длительность пребывания больного увеличилась, что связано с большим поступлением больных в тяжелом состоянии и с наличием сопутствующей патологии.

В обсуждениях результатов нельзя не согласиться с Н.М. Сергеевой (2018), учитывая, что снижение средней длительности лечения нельзя однозначно назвать положительным явлением. Так как с позиции эффективности использования коечного фонда, снижение длительности лечения способствует интенсификации использования коечного фонда, а с позиции пациента, недостаточное время лечения может свидетельствовать о ненадлежащем качестве медицинских услуг. Это чревато ошибками в постановке диагнозов, неполным прохождением курса лечения и ранней выпиской, что, в свою очередь, повышает риск повторной госпитализации, появления осложнений и перехода заболевания в хроническую форму [6].

Заключение

Таким образом, за период 2007-2016 гг. в крупнейшей городской многопрофильной больнице г. Самары отмечалось сокращение коечного фонда на 9,5% до 956 коек, работающих по 17 профилям. Увеличились показатели среднегодовой занятости койки на 7,6% до 327 дней и оборота койки на 6,8% до 39,2, что свидетельствует о повышении интенсивности лечебно-диагностического процесса в стационаре.

Средняя длительность пребывания в больнице оставалась стабильной на уровне 8,2-8,3 дней и на четверть ниже областного показателя, что рационально с учетом преобладания экстренного характера госпитализаций и внедрения технологий малоинвазивных операционных методик.

Показатели использования коечного фонда заметно колеблются по отделениям как в сторону низких, так и высоких значений, что требует дополнительных организационных мероприятий по дальнейшей оптимизации использования коечного фонда.

Литература (references)

1. Бакланов Т.Н., Попович В.К., Шишкина И.Б. Научно-организационные аспекты обеспечения качества оказания медицинской помощи в многопрофильной больнице // Социальные аспекты здоровья населения. – 2012. – Т.28, №6. – С. 3-7. [Baklanov T.N., Popovich V.K., Shishkina I.B. *Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. Social aspects of public health. – 2012. – V.28, №6. – P. 3-7 (in Russian)]
2. Железнякова И.А., Ковалева Л.А., Хелисупали Т.А., Войнов М.А., Омеляновский В.В. Методология оценки эффективности использования коечного фонда медицинских организаций // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2017. – №4. – С.37-43. [Zheleznyakova I.A., Kovaleva L.A., Khelisupali T.A., Voinov M.A., Omelyanovsky V.V. *Farmakoehkonomika. Sovremennaya farmakoehkonomika i farmakoehpidemiologiya*. Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. – 2017. – N4. – P. 37-43. (in Russian)]
3. Орлов А.Е. Управление коечным фондом как инструмент повышения качества медицинской помощи в городской многопрофильной больнице // Фундаментальные исследования. – 2015. – №7-2. – С. 424-427. [Orlov A.E. *Fundamental'nye issledovaniya*. Basic research. – 2015. – N7-2. – P. 424-427. (in Russian)]
4. Притько А.Г., Притько Д.А. К вопросу об интенсификации коечного фонда многопрофильного детского стационара // Здравоохранение Российской Федерации. – 2013. – №1. – С. 49-51. [Prit'ko A.G., Prit'ko D.A. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*. Health of the Russian Federation. – 2013. – N1. – P. 49-51. (in Russian)]
5. Распоряжение Правительства РФ от 28.11. 2012 года N2599-р «Об утверждении плана мероприятий («дорожной карты») «Изменения в отраслях социальной сферы, направленные на повышение эффективности здравоохранения» (с изменениями на 19 июля 2017 года) [Order of the Government of the Russian Federation dated 28.11. 2012 N2599-p "On approval of the plan of measures ("road map")" Changes in the sectors of the social sphere, aimed at improving the efficiency of health care "(with changes on July 19, 2017). (in Russian)]
6. Сергеева Н.М. Об эффективности использования коечного фонда в России // Innov: электронный научный журнал. – 2018. – №6 (39). URL: <http://www.innov.ru/science/economy/ob-effektivnosti-ispolzovaniya-koech/> [Sergeeva N.M. On the efficiency of using bed capacity in Russia *Ob effektivnosti ispolzovaniya koyechnogo fonda v Rossii* // Innov: electronic scientific journal. – 2018. – N6(39). URL: <http://www.innov.ru/science/economy/ob-effektivnosti-ispolzovaniya-koech/> (in Russian)]
7. Суслин С.А., Павлов В.В., Шешунова С.В. Современные подходы к организации медицинской помощи населению в условиях городской многопрофильной больницы // Здравоохранение Российской Федерации. – 2014. – Т.48, №4. – С. 29-33. [Suslin S.A., Pavlov V.V., Sheshunova S.V. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*. Health of the Russian Federation. – 2014. – V.48, N4. – P. 29-33. (in Russian)]

8. Суслин С.А. Характеристика основных показателей оценки медицинской деятельности стационарных учреждений // Заместитель главного врача. – 2009. – №11. – С. 7-11. [Suslin S.A. *Zamestitel' glavnogo vracha*. Deputy Chief Physician. – 2009. – N11. – P. 7-11. (in Russian)]
9. Тихилов Р.М., Лучанинов С.С., Воронцова Т.Н. Сравнительный анализ изменений показателей работы коечного фонда травматологической службы как одного из направлений (разделов) в хирургической деятельности лечебных учреждений Санкт-Петербурга в 2000 и 2008 гг. // Травматология и ортопедия России. – 2010. – №3. – С. 135-142. [Tihilov R.M., Luchaninov S.S., Voroncova T.N. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. Traumatology and Orthopedics of Russia. – 2010. – N3. – P. 135-142. (in Russian)].
10. Уразманов А.Р., Валеев Р.И., Радченко О.Р. Оценка показателей деятельности хирургического отделения и качества медицинской помощи в условиях многопрофильного стационара // Фундаментальные исследования. – 2014. – №10-8. – С. 1577-1581. [Urazmanov A.R., Valeev R.I., Radchenko O.R. *Fundamental'nye issledovaniya*. Basic research. – 2014. – N10-8. – P. 1577-1581. (in Russian)]
11. Щепин В.О. Структурно-функциональный анализ коечного фонда лечебно-профилактических организаций государственной системы здравоохранения Российской Федерации // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2014. – №1. – С. 15-19. [Shchepin V.O. *Problemy social'noj gigieny, zdravooxraneniya i istorii mediciny*. Problems of social hygiene, health and history of medicine. – 2014. – N1. – P. 15-19. (in Russian)]
12. Beech R., Larkinson J. Estimating the financial saving from maintaining the level of acute services with fewer hospital beds // International Journal of Health Planning and Management. – 1990. – N5. – P. 89-103.
13. Green L.V. How many hospital beds? // Inquiry. – 2003. – V.39, N4. – P. 400-412.

Информация об авторах

Суслин Сергей Александрович – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sasuslin@mail.ru

Вавилов Александр Владимирович – кандидат медицинских наук, директор ГБУЗ «Самарская городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова». E-mail: hospital@samara-pirogova.ru

Гинятулина Руфия Ильдаровна – заведующая отделом экспертизы качества медицинской помощи ГБУЗ «Самарская городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова». E-mail: rufa_91@mail.ru

УДК 614.25

РЕФОРМИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ РОССИИ

© Данилов А.И.¹, Бизенков А.С.²

¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²Брянская межрайонная больница, Россия, 241525, Брянская область, Брянский район, с. Глинщицево, ул. Больничная, 4

Резюме

Цель. Изучить основные этапы реформирования системы здравоохранения в современной России.

Методика. Работа выполнена в рамках обучения авторов в Смоленском и Брянском филиалах Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации. В ходе подготовки использовались Конституция Российской Федерации и опубликованные литературные источники.

Результаты. В развитии здравоохранения 1990-х годов ясно просматриваются два периода: до и после введения Закона РФ «О медицинском страховании граждан Российской Федерации». основополагающими принципами реформы первого периода были децентрализация управления, демополизация государственного сектора здравоохранения, многоукладность форм собственности организаций здравоохранения, многоканальность финансирования и внедрение рыночных механизмов в сфере медицинских товаров и услуг. Закон РФ «О медицинском страховании граждан Российской Федерации» 1993 г. в значительной степени изменил управление и финансирование отрасли, а также взаимоотношения пациентов и медицинских работников.

Заключение. В начале 1990-х в области здравоохранения произошел крутой поворот от централизованной системы управления к децентрализованной, с появлением автономно действующих региональных систем. В условиях формирования конкурентной среды в здравоохранении существенно снизилась господствующая роль производителя медицинских услуг и возросли роль пациента. Централизованное планирование здравоохранения трансформировалось в разработку политики в области охраны здоровья населения с акцентом на государственное регулирование здравоохранения и обеспечение качества медицинской помощи. При этом несмотря на определенные позитивные изменения состояния здоровья населения и деятельности системы здравоохранения РФ, остается много нерешенных проблем.

Ключевые слова: здравоохранение, продолжительность жизни, медицинское страхование

HEALTH CARE SYSTEM REFORMING IN MODERN RUSSIA

Danilov A.I., Bizenkov A.S.

¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

²Inter-district hospital in Bryansk, 4, Bol'nichnaja St., 241525, Medvedevo village, Bryansk district, Russia

Abstract

Objective. To study the main stages of Health care system reformation in modern Russia .

Methods. The work was carried out as part of the authors ' training in Smolensk and Bryansk branches of the Russian Presidential Academy of national economy and public administration. The Constitution of the Russian Federation and published literary sources were used in the preparation.

Results. In the development of health care system of the 1990-ies, two periods can be distinguished: before and after the introduction of the law of the Russian Federation "On health insurance of citizens of the Russian Federation." The fundamental principles of the reform of the first period were decentralization of management, demonopolization of the public health sector, multi-ownership of health organizations, multi-channel financing and the introduction of market mechanisms in the field of medical goods and services. Law of the Russian Federation on health insurance of citizens of the Russian Federation in 1993 year significantly changed the management and financing of the industry, as well as the relationship between patients and health care professionals.

Conclusions. In the early 1990s, the health sector took a sharp turn from a centralized system of governance to the decentralized one, with the emergence of Autonomous regional systems. In the context of the formation of a competitive environment in health care, the dominant role of the manufacturer of

medical services significantly reduced and the role of the patient increased. Centralized health planning was transformed into the development of public health policy with the focus on public health regulation and quality of care. At the same time, despite some positive changes in the health status of the population and the health system of the Russian Federation, there are many unresolved problems.

Keywords: health, life expectancy, health insurance

Введение

Здоровье – одна из высших ценностей человека. без которого утрачивается возможность пользоваться различными правами (выбор профессии, свобода передвижения и др.).

Согласно 41 статье Конституции РФ каждый имеет право на охрану здоровья и медицинскую помощь. В этой же статье отмечено, что в Российской Федерации финансируются федеральные программы охраны и укрепления здоровья населения, принимаются меры по развитию государственной, муниципальной, частной систем здравоохранения, поощряется деятельность, способствующая укреплению здоровья человека, развитию физической культуры и спорта, экологическому и санитарно-эпидемиологическому благополучию [1].

Вместе с тем, в конце 1980-х кризис политической и социально-экономической системы в нашей стране особенно сильно ударил по здравоохранению. Жизнь настойчиво требовала изменения механизмов финансирования, использования экономических методов в управлении в данной сфере, более широкого привлечения не только государственных, но и частных источников финансирования. Предстоял большой и трудный поиск новых путей развития одной из самых важных сфер, коей без сомнения является здравоохранение.

Цель – изучить основные этапы реформирования системы здравоохранения в современной России.

Основные этапы реформирования системы здравоохранения

В начале 1990-х в отрасли произошел крутой поворот от централизованной системы управления к децентрализованной, с появлением автономно действующих региональных систем. В развитии здравоохранения 1990-х годов ясно просматриваются два периода: до и после введения Закона РФ «О медицинском страховании граждан Российской Федерации».

Начальный период (1990-1993 гг.) оказался весьма хаотичным, что было связано с обретением новых политических и экономических свобод и последовавшим за этим разрушением старой административно-командной системы. основополагающими принципами реформы в этот период были децентрализация управления, монополизация государственного сектора здравоохранения, многоукладность форм собственности организаций здравоохранения, многоканальность финансирования и внедрение рыночных механизмов в сфере медицинских товаров и услуг. Вместе с тем, все эти принципы вводились бессистемно, без должной научной и правовой поддержки, поэтому в период демонтажа старой и формирования новой системы управления народнохозяйственным комплексом страны здравоохранение оказалось в глубоком кризисе.

Второй период реформ здравоохранения в 1990-х гг. относится к внедрению Закона РФ «О медицинском страховании граждан Российской Федерации» (1993 г.), который в значительной степени изменил управление и финансирование отрасли, а также взаимоотношения пациентов и медицинских работников [2].

Дальнейшим шагом в формировании идеологической и нормативно-правовой базы для реформирования здравоохранения стала «Концепция развития здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации», которая была одобрена постановлением Правительства РФ от 5 ноября 1997 г. № 1387. Ее целью были определены сохранение и улучшение здоровья населения, а также сокращение прямых и косвенных потерь общества за счет снижения заболеваемости и смертности населения [3].

Позднее распоряжением Правительства РФ от 31 августа 2000 г. №1202-р была утверждена «Концепция охраны здоровья населения Российской Федерации на период до 2005 года», которая развивала основные положения, изложенные в Концепции 1997 года. Необходимо отметить, что в этих основополагающих документах обоснование приоритетов в сфере охраны здоровья базировалось на строгом научном анализе здоровья населения и деятельности системы здравоохранения.

На основе «Концепции развития здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации» и «Концепции охраны здоровья населения Российской Федерации на период до 2005 года» был

разработан целый ряд федеральных целевых программ, таких, как «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера», «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации», «Скорая медицинская помощь», «Планирование семьи», «Безопасное материнство», «Дети России».

С 1998 г. в практику управления здравоохранением на федеральном и региональном уровнях вошло ежегодное утверждение Программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи, которая охватывала основные виды этой помощи. Это было очень важным решением, нацеленным на обеспечение баланса между обязательствами государства по предоставлению населению гарантированной (бесплатной) медицинской помощи и выделяемыми для этого ресурсами. Однако сохраняющийся дефицит ее финансирования из бюджетов всех уровней и фондов обязательного медицинского страхования не позволил в полной мере реализовать эту правильную во всех отношениях идею [4].

Определенное улучшение ситуации в здравоохранении, начиная с 2005 г., связано с реализацией приоритетного национального проекта «Здоровье». Впервые за многие годы отрасль получила значительные государственные вложения, в результате чего улучшилось оснащение учреждений здравоохранения первичной медико-санитарной помощи диагностическим оборудованием, санитарным транспортом, началось поэтапное повышение оплаты труда работников здравоохранения первичного звена, увеличился охват населения вакцинацией, расширилась программа диспансеризации работающего населения.

Нерешенные проблемы в системе здравоохранения

В начале XXI в. в центре внимания государственных структур и широкой общественности были преждевременная смертность, в первую очередь от сердечно-сосудистой патологии, травм, отравлений и других последствий воздействия внешних причин. На государственном и региональном уровнях в это время были приняты меры по преодолению неблагоприятных тенденций в здоровье населения. Результатом этого стало повышение показателя ожидаемой продолжительности предстоящей жизни [4, 5].

В последующие годы во многих регионах произошел рост основных показателей экономического и социального развития при сохранении высоких межрегиональных различий по доходам на душу населения, уровню безработицы, бюджетной обеспеченности. Все это явилось дополнительным фактором, усугубляющим региональное неравенство в состоянии здоровья населения [6].

Следует признать, что в управлении здравоохранением не удалось обеспечить рациональное разграничение полномочий и координацию действий властных структур разного уровня. Необоснованно снизилась роль федеральных органов управления здравоохранением. Системы здравоохранения субъектов РФ функционируют на основе эмпирически складывающихся региональных моделей развития. Это имеет как положительные, так и отрицательные последствия. Положительные заключаются в том, что лучше учитываются региональные особенности здоровья населения и функционирующей сети учреждений здравоохранения. Отрицательные – нарушается организационно-функциональная целостность системы здравоохранения РФ, что привело, прежде всего, к возникновению проблем в получении бесплатной медицинской помощи жителями других субъектов РФ [7].

Большое влияние на состояние общественного здоровья оказывают поведенческие факторы и вредные привычки: распространенность алкоголизма, табакокурения, отсутствие интереса к занятиям физической культурой среди значительной части населения.

Заключение

Система здравоохранения наряду с экологической обстановкой, политическим строем, экономической обстановкой и уровнем благосостояния населения в стране является одним из самых важных элементов в сохранении и укреплении здоровья людей. От того, насколько хорошо организована система, работают все ее механизмы зависит уровень здоровья граждан.

Несмотря на определенные позитивные изменения состояния здоровья населения в системе здравоохранения РФ остается много нерешенных проблем. Они касаются, прежде всего, сохраняющегося несоответствия между обязательствами государства по предоставлению гражданам бесплатной медицинской помощи и выделяемыми на эти цели финансовыми ресурсами. Нарастает коммерциализация государственного и муниципального здравоохранения из-за отсутствия эффективных действующих механизмов государственного регулирования в этой

сфере. Остаются нерешенными вопросы, связанные с социальной и профессиональной защитой медицинских работников.

Сегодня перед государством и медицинской общественностью стоит выбор пути развития системы здравоохранения РФ. Первый – дальнейшее сокращение обязательств государства по предоставлению населению бесплатной медицинской помощи и, как следствие этого, увеличение доли частного сектора в медицине. Второй – усиление роли государства в управлении и финансировании здравоохранения и, таким образом, обеспечение в полном объеме конституционных прав граждан на получение гарантированной бесплатной медицинской помощи. От этого выбора во многом зависит судьба РФ как социального государства, политика которого направлена на создание условий, обеспечивающих достойную жизнь и свободное развитие человека.

Литература (references)

1. Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993) (с учетом поправок, внесенных Законами РФ о поправках к Конституции РФ от 30.12.2008 N 6-ФКЗ, от 30.12.2008 N 7-ФКЗ, от 05.02.2014 N 2-ФКЗ, от 21.07.2014 N 11-ФКЗ) // Правовая база Консультант Плюс. – 06.02.19. URL:http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28399 [The Constitution of the Russian Federation (adopted by popular vote 12.12.1993) (subject to amendments made by the Laws of the Russian Federation on amendments to the Constitution of 30.12.2008 N 6-FKZ, from 30.12.2008 N 7-FKZ, from 05.02.2014 N 2-FKZ, from 21.07.2014 N 11-FKZ). Legal database Consultant Plus. 06.02.19. URL:http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28399. (in Russian)]
2. Евстафьева Ю.В. Формирование организационно-правовых подходов по оказанию платных медицинских услуг в России (обзор литературы) // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – №4. – С. 209-222. [Evstafieva Y.V. Formation of organizational and legal approaches to the provision of medical services in Russia (review of the literature). *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. Transbaikal medical Bulletin. – 2017. – N4. – P. 209-22. (in Russian)]
3. Барановский Г.В. Становление и развитие финансово-экономических отношений современной системы здравоохранения Российской Федерации // Современные тенденции в экономике и управлении: новый взгляд. – 2013. – №21. – С. 102-106. [Baranovsky G.V. Formation and development of financial and economic relations of the modern health care system of the Russian Federation. *Sovremennye tendencii v ehkonomike i upravlenii: novyj vzglyad*. Modern trends in Economics and management: a new view. – 2013. – N21. – P. 102-106. (in Russian)]
4. Щепин О.П. О развитии здравоохранения Российской Федерации // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2013. – №5. – С. 3-7. [Shchepin O.P. About development of health care of the Russian Federation. *Problemy social'noj gigieny, zdavoohraneniya i istorii mediciny*. Problems of social hygiene, health care and history of medicine. – 2013. – N5. – P. 3-7. (in Russian)]
5. Степанова Я.В. Управление здравоохранением в субъектах Российской Федерации // Вестник Сибирского университета потребительской кооперации. – 2014. – №2(9). – С. 102-106. [Stepanova Y.V. Health management in the subjects of the Russian Federation. *Vestnik Sibirskogo universiteta potrebitel'skoj kooperacii*. Bulletin of the Siberian University of consumer cooperation. – 2014. – N2(9). – P. 139-141. (in Russian)]
6. Садыкова Ю.Ж. Современное состояние системы здравоохранения Российской Федерации // Экономика, статистика и информатика. Вестник УМО. – 2014. – №6. – С. 139-141. [Sadykova Y.J. Modern health care system of the Russian Federation. *Ehkonomika, statistika i informatika. Vestnik UMO*. Economics, statistics and Informatics. Bulletin of UMO. – 2014. – N6. – P. 139-141. (in Russian)]
7. Сизова Е.С. Предложения по совершенствованию условий реализации проектов государственно-частного партнерства сферы здравоохранения в субъектах Российской Федерации // Бизнес в законе. Экономико-юридический журнал. – 2015. – №1. – С. 200-206. [Sizova E.S. Proposals to improve the conditions for the implementation of public-private partnership projects in the field of healthprotection in the subjects of the Russian Federation. *Biznes v zakone. Ehkonomiko-yuridicheskij zhurnal*. Business in law. Economic and legal journal. – 2015. – N1. – P. 200-206. (in Russian)]

Информация об авторах

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

Бизенков Андрей Сергеевич – врач-хирург ГБУЗ «Брянская межрайонная больница». E-mail: andrey.bizenkov@mail.ru

УДК 614.2+616-71+616-082

НАВИГАЦИОННАЯ СИСТЕМА КАК КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ПРОСТРАНСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ, ОКАЗЫВАЮЩЕЙ ПЕРВИЧНУЮ МЕДИКО-САНИТАРНУЮ ПОМОЩЬ

© Курмангулов А.А., Брынза Н.С., Решетникова Ю.С., Княжева Н.Н.

Тюменский государственный медицинский университет, 625023, Россия, Тюменская область, Тюмень, ул. Одесская, 54

Резюме

Цель. Изучить современные представления о системе навигации как части визуализации пространства медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь.

Методика. В статье представлены результаты обзора литературных источников по базам e-library, Medline, Scopus, Pub Med, The Cochrane Library и РИНЦ.

Результаты. Визуализация является классическим методом бережливого производства, активно внедряемого в систему здравоохранения РФ в настоящий момент. Системы навигации медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, являются видом визуализации. Одним из критериев соответствия новой модели медицинской организации признается критерий качества пространства, в целом, и система навигации, в частности. Основы навигации складывается из архитектурно-планировочного решения, дизайна пространства и элементов навигации. Основная функция навигационной системы заключается в создании комфортных условий пребывания пациентов в медицинской организации с быстрой ориентацией в пространстве и возможностью самостоятельно выбрать оптимальный маршрут своего передвижения по медицинской организации. Возможности отдельных видов навигации могут позволять их использовать в процессе оптимизации системы здравоохранения на основе принципов бережливого производства.

Заключение. Квалиметрия систем навигации медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, в настоящий момент доказательно не представлена. Разработка количественных и качественных критериев оценки навигационных систем требует комплексного подхода с обязательным учетом особенностей сложившейся ситуации в области архитектурно-планировочных решений медицинских организаций РФ.

Ключевые слова: новая модель медицинской организации, бережливое производство, бережливые технологии, визуализация, навигация

NAVIGATION SYSTEM AS A CRITERION FOR ASSESSING THE QUALITY OF MEDICAL ORGANIZATION'S SPACE PROVIDING PRIMARY HEALTH CARE

Kurmangulov A.A., Reshetnikova Y.S., Brynza N.S., Knyazheva N.N.

Tyumen State Medical University, 54, Odesskaja St., 625023, Tyumen, Russia

Abstract

Objective. To study modern ideas about the navigation system as part of the visualization of the space of a medical organization that provides primary health care.

Methods. The article presents the results of a review of references in the databases of e-library, Medline, Scopus, Pub Med, The Cochrane Library and RINSC.

Results. Visualization is a classic method of lean manufacturing, actively being introduced into the Russian health care system at the moment. Navigation systems of medical organizations providing primary health care are a type of visualization. One of the criteria for compliance with the new model of medical organization is the criterion of the quality of space, in general, and the navigation system, in particular. Basics of navigation consist of the architectural planning solution, space design and navigation elements. The main function of the navigation system is to create comfortable conditions for patients to stay in a medical organization with a quick orientation in space and the ability to independently choose the best route for their movement through the medical organization. The capabilities of certain types of navigation can allow them to be used in the process of optimizing the health system based on the principles of lean manufacturing.

Conclusion. Evidence-based qualimetry of the navigation systems of medical organizations that provide primary health care is not currently represented conclusively. The development of quantitative and qualitative criteria for assessing navigation systems requires an integrated approach with the mandatory consideration of the peculiarities of the current situation in the field of architectural and planning decisions of medical organizations of the Russian Federation.

Keywords: new model of medical organization, lean manufacturing, lean technologies, visualization, navigation

Введение

Совершенствованию организации первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) населению за последние годы стало уделяться особо пристальное внимание как со стороны научного сообщества организаторов здравоохранения, так и со стороны органов исполнительной власти [2, 12, 27]. В мае 2018 г. президентом РФ Путиным В.В. был подписан Указ №204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года», в котором правительству РФ совместно с органами государственной власти субъектов РФ была поставлена задача подготовить двенадцать национальных проектов (программ) для «осуществления прорывного научно-технологического и социально-экономического развития РФ, увеличения численности населения страны, повышения уровня жизни граждан, создания комфортных условий для их проживания, а также условий и возможностей для самореализации и раскрытия таланта каждого человека» [25].

Бережливое производство и система здравоохранения РФ

В рамках национального проекта «Здравоохранение» профильным министерством определены восемь федеральных проектов, включая проект «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи», среди задач которого, в первую очередь, – завершение формирования сети медицинских организаций (МО) первичного звена здравоохранения. Таким образом, указанный федеральный проект стал логичным продолжением другого приоритетного проекта 2017 г. Министерства здравоохранения РФ, поддержанного Советом при Президенте РФ по стратегическому развитию и приоритетным проектам – «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» [10]. Цель проекта по созданию новой модели МО состоит в повышении удовлетворенности населения качеством оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях до 60% к 2020 г. и до 70% к 2022 г. [12]. В свою очередь, основой данного приоритетного проекта стала управленческая концепция бережливого производства (lean production), активно внедряемая в систему здравоохранения с 2016 года при помощи национального пилотного проекта «Бережливая поликлиника» с участием государственной корпорации по атомной энергии «Росатом» [11, 12].

Инструментарий бережливого производства в здравоохранении

Основоположниками концепции бережливого производства (БП) считаются японские инженеры Тайити Оно (Taiichi Ohno) и Сигео Синго (Shigeo Shingo), которые в 50-е годы XX в. на автомобильном заводе Toyota стали трансформировать бизнес-процессы компании на основе повышения ценности для потребителя, выявления и сокращения потерь, постоянного улучшения всех видов деятельности и вовлечения в развитие компании персонала [7, 19]. Постепенно БП стало внедряться в другие сектора экономики (оборонно-промышленный комплекс, авиастроение, металлургия, пищевая промышленность и др.) как в Японии, так и в других странах [9, 19].

Расширение области применения БП способствовало добавлению к базовым принципам и методам новых средств (инструментов) и действий (шагов) из других управленческих концепций и практик [20]. В то же время в ГОСТе Р 56407 2015 «Бережливое производство. Основные методы и инструменты» эксперты рабочей группы от ведущих предприятий РФ в области внедрения бережливых технологий выделили всего 8 основных методов БП: стандартизация работы, организация рабочего пространства, картирование потока создания ценности, быстрая переналадка, защита от непреднамеренных ошибок, канбан, всеобщее обслуживание оборудования и визуализация [5, 15].

Метод визуализации занимает особое положение среди инструментария БП. В отличие от многих других методов визуализация признается, с одной стороны, как один из восьми основных методов БП, а с другой – как один из двенадцати основных принципов БП, таких как приоритет обеспечения безопасности, сокращение потерь, постоянное улучшение, соблюдение стандартов и др. [5, 8].

Метод визуализации

В ГОСТе Р 56907 2016 «Бережливое производство. Визуализация» термин «визуализация» раскрывается как «расположение всех инструментов, деталей, производственных стадий и информации о результативности работы производственной системы таким образом, чтобы они были четко видимы, и чтобы каждый участник производственного процесса моментально мог оценить состояние системы» [6]. В связи с определенной смысловой полнотой и сложностью производственной лексики в качестве возможного варианта трактовки метода визуализации для системы здравоохранения авторы данной статьи предлагают собственное определение термина «визуализация»: представление в наглядной форме информации для наилучшего зрительного восприятия и принятия верного решения.

Классическими способами и инструментами визуализации в БП считаются маркировка, оконтуривание, разметка, цветовое кодирование и информационные стенды [6, 22]. Некоторые исследователи выделяют в отдельные элементы метод дорожных знаков, метод «было-стало», маркировка краской [1, 3, 24]. Сазонова А.В. и соавт. добавляет к этому списку метод «графические рабочие инструкции» [22].

Среди всех способов визуализации наибольшее распространение в МО получили информационные стенды, на которых размещается информация о самой МО (структура, органы управления, контактные телефоны, график прием граждан руководителем и пр.), о видах оказываемой медицинской помощи, о страховых медицинских организациях, осуществляющих деятельность на территории субъекта РФ, об оказании медицинской помощи отдельным категориям граждан в соответствии с законодательством РФ, о льготном лекарственном обеспечении, о правилах предоставления платных медицинских услуг (образец договора), о здоровом образе жизни и др. К отдельной категории информационных стендов относятся навигационные стенды, являющиеся составной частью системы навигации МО.

Виды навигаций

Слово «навигация» имеет латинское происхождение от «navigo» — «плыть на судне» и изначально применялось к судоходству: в течение многих столетий основным видом перемещения людей на большие расстояния оставался водный транспорт [4]. По этой причине под навигацией понимали, прежде всего, теоретическое обоснование и практические приемы вождения судов в акватории рек, водоемов, морей и океанов. В XX в. с бурным развитием науки и техники стали появляться новые объекты и технологии навигации [16]. В отдельные виды были выделены автомобильная, воздушная, космическая, подземная, информационная навигация и др. [26]. Это привело к существенному расширению смыслового значения термина.

В настоящий момент под навигацией понимают процесс управления объектом, имеющим собственные методы передвижения, в определенном пространстве передвижения. Система навигации состоит из теоретического обоснования и практического применения методов управления объектом – маршрутизации, выбора оптимального пути следования объекта в пространстве. При этом к объектам навигации стали относить не только технические средства передвижения, но и предметы, людей и информацию [21]. В частности, в настоящее время широко используется компьютерная навигация в области информационных ресурсов, электронных образовательных технологий и, в целом, в WEB-пространстве [13].

Навигация как часть визуальной системы в здравоохранении

Навигация является важной частью визуальной системы МО. Благодаря навигационным элементам пациенты могут ориентироваться среди помещений и коридоров, правильно определять необходимый маршрут и перемещаться по МО по выбранному маршруту без существенных отклонений [24]. Планирование перемещений и управление навигационной системой МО неразрывно связано с необходимостью определения координат местоположения пациентов и параметров ориентации, осуществляемого в реальном масштабе времени [16]. Развитие средств навигационной системы МО так или иначе сопряжено с оценкой рассогласования текущего и заданного положения пациента, оценкой текущего отклонения пациента от заданной траектории движения, оценкой текущего значения скорости движения и определения параметров пространственного расположения объектов внешней среды на пути движения пациента [30].

С точки зрения БП навигационная система МО нацелена на избавление или сокращение лишних перемещений со стороны пациентов, относящихся к одному из семи основных видов потерь [9]. Результаты первых проектов, реализованных по программе «Бережливая поликлиника» в РФ, демонстрируют исходно большие перемещения пациентов по МО в процессе получения

различных медицинских услуг из-за отсутствующей или несовершенной навигационной системы [2, 27]. В то же время следует отметить, что достаточно часто причинными факторами больших перемещения со стороны пациентов по МО являлись неправильная логистика расположения отдельных кабинетов и структурных подразделений и несовершенная, а зачастую и полностью отсутствующая, маршрутизация пациентов.

Оценка навигации медицинской организации при анализе качества пространства

Создание новых систем навигации для МО и оценка действующих систем как средств создания современной модели поликлиники с ориентацией на формирование ценности для пациента и максимального уменьшения потерь приобретает все большую актуальность. 7 декабря 2018 года в рамках видеоселекторного совещания всех 85 субъектов РФ с представителями Центра организации ПМСП и экспертами из государственной корпорацией по атомной энергии «Росатом» впервые публично представлен проект категорий критериев новой модели МО, оказывающей ПМСП. Согласно данному проекту, при оценке МО будут учитываться 9 категорий критериев: потоки пациентов, качество пространства, управление запасами, стандартизация процессов, качество медицинской помощи, доступность медицинской помощи, вовлеченность персонала в улучшения процессов, формирование системы управления и эффективность использования оборудования. Качество пространства предлагается оценивать по показателям количества мест в зоне пребывания пациентов, системе навигации в МО, доли рабочих мест, обустроенных по системе 5С и системы информирования в поликлинике. Для оценки системы навигации предлагается визуальный осмотр, движение по потоку и картирование процесса движения по потоку.

Появление критериев новой модели МО, оказывающей ПМСП, было прогнозируемо и даже ожидаемо. На фоне всеобщего концептуального понимания новой модели со стороны практического здравоохранения существовал запрос на объективные и измеримые критерии производимых изменений. В то же время предложенные в проекте критериев показатели, целевые значения и источники информации требуют определенных комментариев и пояснений. Рассмотрим более подробно критерий системы навигации МО.

Поиск в системе Российского индекса научного цитирования показал употребление термина «качество пространства» в подавляющем большинстве в контексте экономического или градостроительного пространства [14, 28]. Так, под качеством городского пространства подразумевается способность городской среды удовлетворять объективные потребности и запросы жителей города в соответствии с общепринятыми в данный момент времени нормами и стандартами жизнедеятельности [18]. Очевидно, качество любого пространства в масштабах города, населенного пункта или здания, в частности, МО является составным понятием. При его оценке необходимо учитывать не только навигацию, но и внутреннюю архитектуру здания, ремонт и дизайн помещений, инженерно и соответствующее меблирование.

Уровни навигационной системы медицинской организации

Навигационная система МО состоит из трех основных уровней: архитектурно-планировочное решение, дизайн пространства и непосредственно элементы навигации, такие как схемы, планы этажей, указатели, информационные панели, информеры и т.д.

Основой любой навигации является архитектурно-планировочное решение здания. С точки зрения БП объемно-планировочная структура здания МО должна обеспечивать поточность (последовательность) основных и вспомогательных процессов, оптимизацию путей движения основных потоков пациентов и персонала, предметов и документов с целью сокращения основных потерь [23]. В РФ к настоящему времени сложилась ситуация смешанного типа архитектурных проектов МО, оказывающих ПМСП. Часть МО, построенных преимущественно еще в советское время, представляют собой классические архитектурные типовые (павильонные, блочные, централизованные) здания. В 90-е годы XX в. основной вектор урбанистики сместился в направлении уплотнения уже застроенных районов, где использование типовых проектов было затруднительно, во-первых, из-за необходимости учитывать градостроительные особенности участка, во-вторых, в связи с тем, что внутренняя структура поликлиник, набор и мощность различных отделений должны быть приспособлены к потребностям конкретного района. Следует понимать, что именно архитектурный образ здания (расположение несущих стен, колонн, типы соединения помещений, варианты общих зон и т.п.) во многом, определяет особенности перемещения пациентов и персонала МО внутри самого здания. В случае сложного, запутанного планирования внутреннего пространства зданий МО с глобальными архитектурными просчетами даже самые современные технологические навигационные решения не смогут привести к приемлемому уровню ориентации пациентов внутри МО.

При рассмотрении вопроса навигации чаще всего понимается внутренняя система ориентации в МО (indoor навигация): помещения, коридоры, холлы и др. [17]. В то же время к другим уровням ориентации навигации уделяется существенно меньшее внимание. Данные о промежуточной системе ориентации (движение по окружающей территории, парковку, выезды с территории МО и др.) и внешней системе ориентации (расположение на карте населенного пункта, других МО, структуры управляющих органов и др.) в настоящий момент в проектах по БП не представлены. Самой вероятной причиной отсутствия аналитики по другим системам ориентации является особенность изучения выбираемых процессов – началом картирования процесса служит физический вход пациента в здание МО без учета времени и маршрута перемещения пациента по прилегающей к МО территории [27].

Дизайн пространства МО заключается в создании условий, обеспечивающих удобное, функциональное и приятное с эстетической точки зрения взаимодействие пациента и персонала МО в процессе нахождения в МО. Проектирование дизайна системы визуальной навигации состоит из анализа объекта и составление технического задания на оформление, включающего в себя: цветовое решение, графическое решение, технологическое решение, эскизы-чертежи типовых изделий, схему размещения элементов визуальной коммуникации на объекте [3]. Стилистическое оформление интерьера МО может включать в себя и стиль системы навигации. В этом случае навигационная система МО будет выполнять не только прямую функцию – ориентация в пространстве, но и дополнительную – информирование пациентов о бренде/образе МО.

Элементы и средства навигационных систем медицинских организаций

Среди основных конструкций, используемых для создания системы навигации, можно назвать пилоны, световые панели, пластиковые таблички и другие напольные и подвесные конструкции [30]. При создании систем навигации часто используются изображения планов помещения и пиктограммы, размещаемые на указателях в целях упрощения восприятия информации. Навигационные элементы могут быть настенными, напольными, подвесными конструкциями или могут представлять собой отдельно стоящие конструкции (баннер-растяжка, стойка-путеводитель, световой стритбокс и др.) [3, 17].

Средства навигационных систем МО в настоящий момент представлены в основном визуальными устройствами, менее распространены тактильные устройства и являются большой редкостью звуковые устройства. В то же время возможности современных технологических решений позволяют воздействовать не только на зрительный анализатор, но и другие органы чувств [14]. Так тактильные устройства в МО могут быть представлены информационными стендами с выпуклыми надписями или шрифтом Брайля при входах в помещения, направляющими поручнями в коридорах, рельефными поэтажными планами на лестничных площадках, в вестибюлях и лифтовых холлах, изменяемыми по фактуре типами покрытий пола перед препятствиями и местом изменения направления движения (входами, подъемами, лестницами, лифтами, поворотами коридоров и т.п.) [23]. Звуковые устройства навигационных систем являются звуковые маяки при входах, пересечениях путей движения, радиотрансляция в лифтовых кабинах, во вспомогательных помещениях.

Заключение

Метод визуализации, с одной стороны, находит широкое применения в различных сферах системы здравоохранения, а с другой – признается одним из основных инструментариев и принципов БП. Навигационная система МО является важной частью системы визуализации и одним из критериев характеристики качества пространства. Основы навигации складывается из архитектурно-планировочного решения, дизайна пространства и элементов навигации. Основная функция навигационной системы заключается в создании комфортных условий пребывания пациентов в МО с быстрой ориентацией в пространстве и возможностью самостоятельно выбрать оптимальный маршрут своего передвижения по МО. В то же время квалиметрия систем навигации не только МО, но и любых других зданий и помещений в настоящий момент доказательно не представлена. Разработка количественных и качественных критериев оценки навигационных систем МО требует комплексного подхода с обязательным учетом особенностей сложившейся ситуации в области архитектурно-планировочных решений МО РФ.

Литература (references)

1. Бурькин И.М., Вафин А.Ю., Хафизьянова Р. Х. Повышение эффективности менеджмента учреждений здравоохранения в современных условиях на основе принципов бережливого производства // Фундаментальные исследования. – 2013. – №7-3. – С. 523-529 [Burykin I.M., Vafin A.Yu., Khafizyanova R. Kh. *Fundamental'nye issledovaniya*. Basic research. – 2013. – N7-3. – P. 523-529. (in Russian)]
2. Валиуллина Л.А., Зайцева Е.А. Внедрение принципов бережливого производства в систему здравоохранения ХМАО-Югры // Вестник Сургутского государственного университета. – 2017. – №2 (16). – С. 32-35. [Valiullina L.A., Zaitseva E.A. *Vestnik Surgutskogo gosudarstvennogo universiteta*. Bulletin of Surgut State University. – 2017. – N2 (16). – P. 32-35. (in Russian)]
3. Вахрушева А.А. Актуальные принципы наземной навигации // Интерэкспо Гео-Сибирь. – 2016. – №1. – 24.12.18. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-printsiipy-nazemnoy-navigatsii> [Vakhrusheva A.A. *Interjekspos Geo-Sibir'*. Interehkspos Geo-Sibir'. – 2016. – N1. – 24.12.18. URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/aktualny> (in Russian)]
4. Глазунов А.С. Спутниковые и компьютерные технологии для прикладной навигации // Интерактивная наука. – 2017. – №3(13). – С. 12-15 [Glazunov A.S. *Interaktivnaja nauka*. Interactive science. – 2017. – N3(13). – P. 12-15 (in Russian)]
5. ГОСТ Р 56407-2015 Бережливое производство. Основные методы и инструменты. – М.: Стандартиформ, 2015 [GOST R 56407-2015 *Berezhlivoe proizvodstvo. Osnovnyye metody i instrumenty*. Lean production. Basic methods and tools. – M.: Standartinform, 2015 (in Russian)]
6. ГОСТ Р 56907-2016 Бережливое производство. Визуализация. – М.: Стандартиформ; 2017 [GOST R 56907-2016 *Berezhlivoe proizvodstvo. Vizualizatsiya*. Lean production. Visualization. – Moscow: Standartinform, 2017. (in Russian)]
7. Гродзенский С.Я., Еманакон И.В., Овчинников С.А. Бережливое производство - прошлое и настоящее // Инновационные, информационные и коммуникационные технологии. – 2016. – №1. – С. 204-207 [Grodzensky S.Ya., Emanakov I.V., Ovchinnikov S.A. *Innovacionnyye, informacionnyye i kommunikacionnyye tehnologii*. Innovative, Information and Communication Technologies. – 2016. – N1. – P. 204-207. (in Russian)]
8. Давыдова Н.С. Бережливое производство: монография. – Ижевск: изд-во Института экономики и управления ГОУ ВПО «УдГУ», 2012. – 138 с [Davydova N.S. *Berezhlivoe proizvodstvo: monografiya*. Lean production: the monograph. – Izhevsk: publishing house of the Institute of Economics and Management of GOU VPO "UdGU", 2012. – 138 p. (in Russian)]
9. Джонс Д., Вумек Д. Бережливое производство. Как избавиться от потерь и добиться процветания вашей компании. – Москва: Олимп, Бизнес, 2016. – 476 с [Jones D., Vumek D. *Berezhlivoe proizvodstvo. Kak izbavit'sya ot poter' i dobit'sya procvetaniya vashej kompanii*. Lean production. How to get rid of losses and achieve prosperity of your company. – Moscow: Olympus, Business, 2016. – 476 p. (in Russian)]
10. Карайланов М.Г. Внедрение бережливого производства в медицинские организации, оказывающие первичную медико-санитарную помощь // Интернаука. – 2018. – №1 (35). – С. 7-9 [Karailanov M.G. *Internauka*. Internauka. – 2018. – N1 (35). – P. 7-9. (in Russian)]
11. Курмангулов А.А., Решетникова Ю.С., Багиров Р.Н. Фабрика процессов – новый формат организации образовательного процесса в высшем учебном заведении // Высшее образование в России. – 2018. – №5. – С. 37-41. [Kurmangulov A.A., Reshetnikova Yu.S., Bagirov R.N. *Vysshee obrazovanie v Rossii*. Higher Education in Russia. – 2018. – N5. – P. 37-41. (in Russian)]
12. Курмангулов А.А., Решетникова Ю.С., Багиров Р.Н., Фролова О.И., Брынза Н.С. Возможности диаграммы Исикавы в качестве инструментария бережливого производства в здравоохранении Российской Федерации // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 3. – С. 37-45 [Kurmangulov A.A., Reshetnikova Yu.S., Bagirov R.N., Frolova O.I., Brynza N.S. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. Transbaikalian Medical Journal. – 2018. – N3. – P. 37-45. (in Russian)]
13. Курмангулов А.А., Фролова О.И., Соловьева С.В. Перспективы внедрения электронного обучения в образовательный процесс медицинского вуза // Высшее образование в России. – 2017. – №8-9. – С. 116-120. [Kurmangulov A.A., Frolova O.I., Solov'eva S.V. *Vysshee obrazovanie v Rossii*. Higher education in Russia. – 2017. – N8-9. – P. 116-120. (in Russian)]
14. Лазарева О.Д. Динамический подход в анализе качества городского пространства // Творчество и современность. – 2017. – №1(2). – С. 79-86 [Lazareva O.D. Dynamic approach in analyzing the quality of urban space // Creativity and Modernity. *Tvorchestvo i sovremennost'*. Bulletin of the Novosibirsk State Pedagogical University. – 2017. – N1(2). – P. 79-86. (in Russian)]
15. Латуха О.А. Применение международного опыта бережливого производства в концепции устойчивого развития медицинской организации // Вестник Новосибирского государственного педагогического университета. – 2018. – Т.8, №1. – С. 239-254 [Latukha O.A. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*. Bulletin of the Novosibirsk State Pedagogical University. – 2018. – V.8, N1. – P. 239-254. (in Russian)]
16. Матвеев В.В., Распопов В.Я. Основы построения бесплатформенных инерциальных навигационных систем // СПб.: ГНЦ РФ ОАО «Концерн «ЦНИИ «Электроприбор», 2009. – 280 с. [Matveev V.V., Rasporov

- V.Ya. *Osnovy postroeniya besplatformennyh inercial'nyh navigacionnyh sistem*. Basics of building strapless inertial navigation systems. – Saint-Petersburg: SSC RF Concern TsNII Elektropribor, 2009. – 280 p. (in Russian)]
17. Монгуш А.В., Кикин П.М. Обзор технологий indoor-навигации // Интерэкспо Гео-Сибирь. 2017. – №1. – 24.12.18. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/obzor-tehnologiy-indoor-navigatsii> [Mongush A.V., Kikin P.M. *Interjeksno Geo-Sibir'*. Interexpo Geo-Siberia. 2017. – №1. – 24.12.18. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/obzor-tehnologiy-indoor-navigatsii> (in Russian)]
 18. Петровская Е.И. Градостроительный регламент, средовые коды и критерии качества городского пространства // Architecture and Modern Information Technologies. – 2017. – №2(39). – С. 268-283 [Petrovskaya EI. *Architecture and Modern Information Technologies*. – 2017. – N2(39). – P. 268-283. (in Russian)]
 19. Погребняк С.И. Бережливое производство: формула эффективности. – Москва: Триумф, 2013. – 99 с. [Pogrebnyak S.I. *Berezhlyvoe proizvodstvo: formula effektivnosti*. Lean production: the formula for efficiency. – Moscow: Triumph, 2013. – 99 p. (in Russian)]
 20. Полковникова Е.Е. Использование технологий бережливого производства в аэрокосмической отрасли // Актуальные проблемы авиации и космонавтики. – 2017. – Т.3, №13. – 395-396. [Polkovnikova E.E. *Aktual'nye problemy aviatsii i kosmonavtiki*. Actual problems of aviation and cosmonautics. – 2017. – V.3, N13. – P. 395-396. (in Russian)]
 21. Рейтор К. О сущности навигации // Межотраслевой журнал навигационных технологий: электронный научный журнал. – 2017. – №1. – 24.12.18. URL: <http://vestnik-ghonass.ru/stati/o-sushchnosti-navigatsii/> [Reytor K. *Mezhotraslevoj zhurnal navigacionnyh tehnologij: jelektronnyj nauchnyj zhurnal*. Intersectoral Journal of Navigation Technologies: an electronic scientific journal. – 2017. – N1. – 24.12.18. URL: <http://vestnik-ghonass.ru/stati/o-sushchnosti-navigatsii/> (in Russian)]
 22. Сазонова А.В., Кудрявенкова О.Л. Визуальный менеджмент как решение проблемы аттестации рабочих мест на современных предприятиях. // Экономика и управление: новые вызовы и перспективы. – 2013. – №5. – С. 196-198 [Sazonova A.V., Kudryavenkova O.L. *Jekonomika i upravlenie: novye vyzovy i perspektivy*. Economy and management: new challenges and prospects. – 2013. – N5. – P. 196-198. (in Russian)]
 23. Свод правил 158.13330.2014 Здания и помещения медицинских организаций. Правила проектирования (с Изменением №1). 24.12.18. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200110514> [Set of rules 158.13330.2014 *Zdaniya i pomeshcheniya medicinskih organizacij. Pravila proektirovaniya*. Buildings and premises of medical organizations. Design rules (with Amendment # 1). 12.24.18. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200110514> (in Russian)]
 24. Такеда Х. Синхронизированное производство. Пер. с англ. – М.: Институт комплексных стратегических исследований, 2008. – 288 с. [Takeda H. *Sinhronizirovannoe proizvodstvo*. Synchronized production. – Moscow: Institute for Comprehensive Strategic Studies, 2008. – 288 p. (in Russian)]
 25. Ташбулатова А.Н., Ташбулатова Л.Р. SWOT-анализ современного состояния сферы здравоохранения в контексте обеспечения национальной безопасности Российской Федерации // Вектор экономики. – 2018. – Т.6, №24. – С. 58. [Tashbulatova A.N., Tashbulatova L.R. *Vektor jekonomiki*. Vector Economy. – 2018. – V.6, N24. – P. 58. (in Russian)]
 26. Тэппинг Д. Бережливый офис: Устранение потерь времени и денег. Пер. с англ. / Дон Тэппинг, Энн Данн. – М.: Альпина Паблишер, 2011. – 322 с. [Tapping D. *Berezhlivyj ofis: Ustranenie poter' vremeni i deneg*. Lean office: Eliminate the loss of time and money. Ann Dunn. – Moscow: Alpina Publisher, 2011. – 322 p. (in Russian)]
 27. Урванцева И.А., Мигунова С.Г., Кожокар К.Г. Реализация концепции бережливого производства на примере работы поликлинической службы кардиологического диспансера (опыт БУ «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии») // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. – 2018. – №2(15). – С. 3-14 [Urvantseva I.A., Migunova S.G., Kozhokar K.G. *Zdravoohranenie Jugry: opyt i innovacii*. Healthcare Ugra: experience and innovation. – 2018. – N2(15). – P. 3-14. (in Russian)]
 28. Устинова О.Е. Оценка состояния (качества) экономического пространства во взаимодействии участников инновационного процесса // Инновационное развитие экономики. – 2018. – №3(45). – С. 110-117. [Ustinova O.E. *Innovacionnoe razvitie jekonomiki*. Innovative development of the economy. – 2018. – N3(45). – P. 110-117. (in Russian)]
 29. Хворостов Д.А. Традиции и инновации в современном преподавании дизайна // Вестник Омского государственного педагогического университета. Гуманитарные исследования. – 2015. – №4(8). – С. 105-109. [Khvorostov D.A. *Vestnik Omskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. Gumanitarnye issledovanija*. Bulletin of Omsk State Pedagogical University. Humanities research. – 2015. – N4(8). – P. 105-109. (in Russian)]
 30. Lee M.H., Chen Y.J., Li T.H.S. Sensor fusion design for navigation and control of an autonomous vehicle // Systems, Man, and Cybernetics (SMC), 2011 IEEE International Conference on. IEEE. – 2011. – P. 2209-2214.

Информация об авторах

Курмангулов Альберт Ахметович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kurmangulovaa@tyumsmu.ru

Решетникова Юлия Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: reshetnikovays@tyumsmu.ru

Брынза Наталья Семеновна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: brynzans@tyumsmu.ru

Князева Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: knyazhevann@tyumsmu.ru

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 614.2:613.6(09)

ИНДУСТРИАЛЬНАЯ РЕВОЛЮЦИЯ КОНЦА XVIII-XIX ВЕКОВ И НОВЫЕ РИСКИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ
© Киценко О.С., Киценко Р.Н.

Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1

Резюме

Цель. Заключается в выявлении факторов риска для здоровья, появившихся в европейских странах и Российской империи в связи с индустриальной революцией конца XVIII-XIX вв.

Методика. В работе использованы историко-генетический и историко-сравнительный методы исследования. Источниками исследования послужили труды российских и зарубежных учёных-медиков, а также материалы медицинского законодательства.

Результаты. Индустриальная революция, охватившая в XIX в. европейские страны, привела к существенным изменениям в образе жизни людей, обусловив новые риски для их здоровья, зафиксированные практикующими врачами. Механизация труда и продолжительный рабочий день стали факторами производственного травматизма. Развитие химической промышленности обусловило массовые токсические поражения на производстве и в быту. Распространение пищевых токсикоинфекций было связано с проблемами доставки и хранения продовольствия в городах, а также с практикой фальсификации пищевых продуктов.

В крупных индустриальных центрах сложились условия для распространения инфекционных заболеваний: перенаселенность, недостаточное питание, отсутствие канализации. «Чумой XIX в.» стала холера, вспышки которой наблюдались в Европе на протяжении столетия. Широкое распространение получили туберкулез и брюшной тиф. Урбанизация и высокая плотность населения создали новые риски для детского здоровья: врожденные заболевания, болезни пищеварения, рахит. Появление яслей и приютов привело к распространению детских инфекций: дифтерии, скарлатины, кори. Тяжелый многочасовой рутинный труд, неудовлетворительные жилищные условия, низкая заработная плата обусловили распространение в пролетарской среде алкоголизма и связанных с ним заболеваний.

Заключение. Индустриальная революция поставила новые проблемы перед врачами, общественностью и правительствами индустриальных стран. Распространение инфекционных заболеваний определило развитие микробиологии, иммунологии, эпидемиологии, гигиены. Выявление социальных факторов заболеваемости обусловило тенденцию общественного и правительственного контроля за санитарными условиями, охраной труда, материнства и детства.

Ключевые слова: индустриальная революция, урбанизация, риски для здоровья

INDUSTRIAL REVOLUTION AT THE END OF XVIII-XIX CENTURIES AND NEW HEALTH RISKS

Kitsenko O.S., Kitsenko R.N.

Volgograd State Medical University, 1, Square of Pavshikh bortsov, 400131, Volgograd, Russia

Abstract

Objective. The purpose of the study is to identify health risk factors that emerged in European countries and the Russian Empire in connection with the industrial revolution of the late XVIII-XIX centuries.

Methods. The study used historical-genetic and historical-comparative research methods. Sources of research were the works of Russian and foreign scientists, as well as materials of medical legislation.

Results. The industrial revolution that embraced the European countries in the 19th century led to significant changes in people's way of life, causing new health risks. Mechanization of labor and a long working day became factors of industrial injuries. The development of the chemical industry caused massive toxic damage at work and at home. The spread of foodborne diseases was associated with the problems of food delivery and storage in cities, as well as with the practice of food falsification.

In large industrial centers, conditions for the spread of infectious diseases developed: overcrowding, undernourishment, and lack of sanitation. Cholera became «the plague of the XIX century», outbreaks of

which were observed in Europe throughout the century. Tuberculosis and typhoid became widespread. Urbanization and high population density created new risks for children's health: congenital diseases, digestive diseases, and rickets. The appearance of nurseries and orphanages led to the spread of acute childhood infections: diphtheria, scarlet fever, measles, whooping cough. Heavy long hours of routine work, unsatisfactory housing conditions, low wages caused the spread of alcoholism and related diseases in the proletarian milieu.

Conclusions. The industrial revolution posed new problems for doctors, the public and the governments of industrialized countries. The spread of infectious diseases determined the development of microbiology, immunology, epidemiology, hygiene. The identification of social factors of morbidity led to a tendency of public and government control over sanitary conditions, labor protection, motherhood and childhood.

Keywords: industrial revolution, urbanization, health risks

Введение

Вся история человечества демонстрирует влияние социально-экономических условий на здоровье людей. Смена ступеней цивилизационного развития сопровождалась изменением образа жизни, занятий, бытовых условий, социальных отношений, что определяло те или иные факторы риска для здоровья. Так аграрная (неолитическая) революция X-IV тыс. до. н.э. стала первым технологическим скачком в мировой истории: на смену собирательству и охоте пришли земледелие и скотоводство. По мнению современных антропологов, эти изменения обусловили ряд новых рисков для здоровья: распространение инфекционных болезней, в т. ч. зоонозов (факторы: оседлый образ жизни и domestикация); увеличение рождаемости и сокращение интервалов между рожденьями (факторы: преобладание углеводов в рационе, снижение двигательной активности женщин и сокращение периода грудного вскармливания); снижение иммунитета и угроза голода (связанные с переходом к монокультуре и отсутствием разнообразия пищи) [3, 19].

Промышленная революция стала вторым крупным технологическим скачком: аграрную эпоху сменила индустриальная. Начавшись в Великобритании во второй половине XVIII в., в первой половине XIX в. она охватила страны Европы и США. С 1830-1840-х гг. отсчёт индустриальной эпохи начался в Российской империи. Механизация производства и внедрение парового двигателя в различные сферы хозяйства дополнились новыми источниками энергии (нефть, газ, электричество) и новыми типами двигателей в последней трети XIX - начале XX вв. Процесс разработки и внедрения этих технологий получил у ряда исследователей название второй промышленной революции.

Цель исследования состоит в выявлении факторов риска для здоровья, появившихся в европейских странах и Российской империи в связи с индустриальной революцией конца XVIII – XIX вв.

Методика

На основе историко-генетического метода проведен анализ изменений образа жизни людей в индустриальную эпоху, определено влияние этих изменений на здоровье. С помощью историко-сравнительного метода выявлены общие факторы заболеваемости в различных регионах, охваченных индустриализацией и урбанизацией в XIX в.е. Источниковой базой исследования послужили труды российских и зарубежных учёных-медиков XIX - начала XX вв. (Ф.Ф. Эрисмана, Н.С. Бокариуса, Р. Дегквица и др.), а также материалы медицинского законодательства.

Результаты

Индустриализация привела к грандиозным изменениям в образе жизни людей. Рост промышленного производства сопровождался притоком сельского населения в города. Небывалые темпы урбанизации первой продемонстрировала Великобритания. В 1750 г. здесь 15% населения проживало в городах, а в 1880 г. – 80%. Если в 1801 г. в Лондоне было 800 тыс. жителей, то в 1901 г. – 7 млн. [18]. Европейские столицы (Берлин, Париж, Вена) в конце столетия также перешагнули «миллионную» отметку. Рост городского населения наблюдался и в Российской империи, вставшей на путь индустриализации: в середине XIX в. в Москве насчитывалось 350 тыс. жителей, в Петербурге – 534 тыс., а в начале XX в. – соответственно 1,1 млн. и 1,3 млн. [1].

Индустриализация и урбанизация резко изменили условия труда, быта, питания, характерные для аграрной эпохи. На смену сезонному труду сельского жителя пришел каждодневный рутинный многочасовой труд в закрытом помещении с использованием сложных механизмов, физических и химических процессов. Деревенскую избу сменили ночлежка, каморка или «угол» в плотно населенном рабочем квартале. В условиях города крестьяне лишились личного хозяйства, были вынуждены покупать продукты на городских рынках. Широкое использование в фабричном производстве женского труда обусловило определение детей из пролетарских семей в ясли и детские сады. Все эти изменения существенным образом отразились на здоровье граждан государств, шагнувших в индустриальную эпоху.

Факторы риска для здоровья на промышленном производстве

Фабричное производство XIX в. предполагало применение быстро движущихся машин (паровых двигателей, ткацких станков, трепальных машин), что усилило риск *производственного травматизма* по сравнению с аграрной эпохой. Чаще всего несчастные случаи происходили на металлургических заводах и текстильных фабриках. Наиболее распространенными были травмы конечностей в результате попадания их внутрь механизмов, а также ранения осколками металла, ожоги у плавильных печей, повреждения глаз и дыхательных путей металлической пылью. Фридрих Энгельс, наблюдая рабочих Манчестера, писал: «Наряду со множеством калек в Манчестере встречаешь также огромное число изувеченных: один лишился всей или половины руки, другой – ступни, у третьего нет половины ноги; так и кажется, что живёшь среди инвалидов, вернувшихся с войны...» [10]. За период с 12 июня по 3 августа 1843 г. газета «Manchester Guardian» сообщила о 6 смертельных случаях, связанных с производственными травмами. В манчестерской больнице в 1843 г. лечилось 962 рабочих, травмированных на производстве (других несчастных случаев в 1848 г. было зафиксировано 2426, т.е. производственные травмы составляли около 1/3 всех травм) [10]. Нередким последствием травм было развитие столбняка.

Согласно данным фабричной инспекции Российской империи за 1901-1902 гг. на 1/6 всех фабрик было зафиксировано 25 тыс. несчастных случаев, из них 400 – со смертельным исходом, 140 – с полной потерей трудоспособности, 4 тыс. – с частичной потерей трудоспособности. При этом 1/2 всех производственных травм происходила на производстве по обработке металлов, 1/5 – по обработке дерева, 1/6 – на химических производствах [1]. Продолжительность рабочего дня (до 14-16 часов) являлась важным фактором травматизма: в трудах гигиенистов был зафиксирован рост числа травм накануне обеденного перерыва и в конце рабочего дня, тогда как утром и после обеда травм фиксировалось в 2 раза меньше. Широкое использование детского труда и работа в ночное время также увеличивали риск травматизма.

Негативное влияние на здоровье рабочих оказывали замкнутость и теснота производственных помещений, загрязненных пылью, патогенными микроорганизмами и токсинами. Болезни дыхательных путей, в т. ч. туберкулёз, были характерны для шахтёров, рабочих текстильных фабрик и металлургических заводов. Уже в 1815 г. английский врач Томас Юнг предположил, что туберкулёз являлся причиной 1/4 случаев преждевременной смерти [18]. По данным немецких врачей, в конце XIX в. из 100 рабочих, контактировавших с пылью (металлической, минеральной и др.), больных туберкулезом было 13-28%, а среди рабочих, не имевших контакта с пылью – 11% [11]. Смертность от заболеваний дыхательных путей среди рабочих текстильных фабрик в 2-3 раза превышала смертность среди лиц, работавших на открытом воздухе (крестьян, рыбаков). Высокая смертность от заболеваний лёгких наблюдалась среди камнетёсов, шлифовальщиков стекла, гончаров. Будущий разработчик ВСГ-вакцины, французский врач Альбер Кальметт, возглавивший в 1895 г. отделение Института Пастера в Лилле, был настолько поражен распространенностью чахотки в рабочих кварталах, что это надолго определило его научные поиски и общественную деятельность. В Германии в 1894 г. от туберкулёза умерло почти 124 тыс. челов., в то время как от других инфекционных заболеваний, вместе взятых – 117 тыс. Поражая молодых людей, обычно семейных, туберкулёз превращался в угрозу для их домочадцев, в социально опасное заболевание. Среди работников текстильных фабрик был распространен биссиноз, среди шахтёров – пневмокониоз и силикозы. Гигиенистами были определены методы профилактики заболеваний дыхательных путей: вентиляция, минимальный объем воздуха на 1 работника, борьба с запыленностью. Однако эти методы медленно входили в фабричную жизнь. Так, в Российской империи нормы, установленные гигиенистами в конце XIX в., предполагали минимум 2,5 куб. сажени воздуха на 1 рабочего, однако на ткацких и прядильных фабриках он часто не превышал 1 куб. сажени (9,7 куб. м. – авт.) [1].

Успехи химии XIX в. определили широкое применение различных химических соединений в производственном процессе. Массовые токсические поражения (соединениями свинца, ртути, фосфора, хлора и др.) стали характерным явлением индустриальной эпохи. Токсичные красящие вещества использовались в текстильной промышленности. В 1860-70-е гг. для окраски тканей употреблялась т.н. «швейнфуртская зелень» (30% окиси меди, 60% мышьяковистой кислоты и

10% уксусной кислоты). В ней отсутствовали фиксирующие вещества, поэтому она оставалась на руках портных и, вдыхаемая с пылью, вызывала интоксикацию. Подобному риску подвергались и владельцы платьев. Гигиенистами было подсчитано, что 1 платье содержало около 60 г. мышьяковистой кислоты [12]. Появившиеся в 1880-е гг. анилиновые красители также содержали мышьяк и вызывали токсические поражения у портных.

Свинец применялся в производстве керамики, красок, свинцовых труб, на стекольных заводах и в типографиях. Использование свинца в производственном процессе обусловило случаи массового отравления, вызвавшие внимание врачей. В 1831 г. французский врач Рене Лазанек открыл явление анемии среди лиц, подвергнувшихся воздействию свинца. В 1839 г. симптомы хронической интоксикации свинцом описал другой французский врач – Луи де Танкверель Планш. Изучив истории болезни 1200 пациентов больницы Шарите в Париже, он заключил, что отравление происходило из-за вдыхания паров свинца на производстве, а в 1840 г. британский врач Генри Бартон описал типичный признак отравления свинцом – сине-фиолетовую линию десен у края зубов [15].

Отравления хлором наблюдались на производстве соды, сернистый и аммиачный газы образовывались при добывании т.н. «светильного газа», который использовался в освещении улиц. На спичечном производстве широко применялся белый фосфор. Пары фосфора вызывали тяжелые токсические поражения, прежде всего, фосфорный некроз челюсти. В Британии «phossy jaw» («фосфорная челюсть») стала характерным признаком «matchworker», рабочих спичечных фабрик [18]. Исследования спичечного производства выявляли 9-12% рабочих с поражением костей. В России в 1890-е гг. было 240 спичечных фабрик, на которых использовали белый фосфор. Публикации в печати о вреде белого фосфора привели к постепенной замене его малотоксичным красным фосфором («шведские спички»). Так, в Российской империи в начале XX в. из 90 спичечных фабрик лишь на 28 использовали белый фосфор [1].

Ртуть использовалась на производстве красок, в шляпных мастерских, фотоателье, на зеркальных фабриках. Из числа рабочих на зеркальном производстве около 20% заболели в течение первого года, те или иные признаки ртутной интоксикации наблюдались более чем у 50% работающих. На фабриках термометров отравления парами ртути проявлялись у 86% [1].

Токсические поражения на производстве и в быту были связаны с появлением газового освещения и керосиновых ламп. Шахтеры подвергались риску отравления газами в угольных шахтах. Отходы промышленных предприятий (серная кислота, хлор, аммиак, азот) попадали в городские колодцы, речную воду. Особую роль в загрязнении водоёмов играли фабрики анилиновых красителей и содовые заводы, производившие в качестве побочного продукта серную кислоту. В Англии небольшая речка Брэдфорд-Бэк принимала сточные воды 330 фабрик, в т. ч. химических. По свидетельству Ф.Ф. Эрисмана, загрязнение Темзы фабричными отходами в 1855 г. достигло такой степени, что предмет белого цвета, погруженный в реку на глубину 1 дюйма, не был виден с поверхности: в 1865 г. специальная комиссия парламента была вынуждена начать организацию работ по очистке реки. Правительство Франции проводило масштабную очистку Сены в 1870 и 1875 г., т.к. в районах промышленных стоков исчезла не только рыба, но и растительность [11].

Строительство дамб, каналов, железных дорог сопровождалось распространением малярии и нехарактерных для Европы паразитарных заболеваний. Две большие вспышки анкилостомоза («египетская бледная немочь») наблюдались при строительстве Сен-Готардского и Симплонского тоннелей. Болели шахтеры, рудокопы, каменщики (паразиты развивались в лужах каменноугольных шахт).

Бытовые условия, характер питания и заболеваемость

Помимо производственных рисков, на здоровье жителей промышленных центров негативно сказывались жилищные условия. Рабочие кварталы обычно располагались близко к фабрикам, что приводило к загрязнению отходами производства воздуха, воды и почвы. Фиксировались случаи загрязнения водоемов и городских колодцев мышьяком, хлором, серной кислотой. Кроме того, приток сельского населения в города обусловил высокий спрос на жильё и, как следствие, его дороговизну. Рабочие с семьями вынуждены были снимать «угол» и пребывать в тесном бытовом контакте с часто менявшимися и такими же бедными соседями. По данным английского Статистического общества в 1840 г. в приходах Сент-Джонс и Сент-Маргарет в Вестминстере проживало 5366 пролетарских семей (26830 чел.), из них $\frac{3}{4}$ занимали только 1 комнату; в Бристоле из обследованных 2800 семейств в 1 комнате проживало 46% [10]. В похожих условиях жили рабочие и в других районах Лондона (Уайтчепел, Бетнал-Грин, Сент-Джайлс): семья из 5-7 чел. нередко ютилась в одной комнате площадью несколько кв. метров. Застройка рабочих районов не предусматривала вентиляции, водопровода и канализации, отсюда по всему городу распространялись инфекционные заболевания. Описывая улицу, состоящую сплошь из жилых подвалов в ирландском Анкотсе, один из английских врачей отмечал: «Холера не пощадила ни

одного дома на этой улице» [10]. В 1843 г. парламентская комиссия определила, что главным фактором высокой смертности в британских городах были неудовлетворительные жилищные условия [7].

Исследования рабочих кварталов показывали, что смертность, особенно от чахотки, находилась в прямой зависимости от тесноты жилищ: «В бедных и тесных квартирах умирает в 2-3 раза больше людей, чем в просторных и хороших» [1]. В рабочих кварталах Петербурга на 1 жильца часто приходилось менее 1 куб. сажени (9,7 куб. м.) воздуха. По данным Московской городской управы в 1899 г. в городе насчитывалось более 16 тыс. каморочных квартир, в которых проживало 175 тыс. чел. Почти в 30% случаев на 1 квартиранта приходилось менее 1 куб. сажени воздуха, в 40% – не более 1,5 сажени: «При 4 аршинах (2,8 м. – авт.) высоты комнаты это выходит на каждого рабочего по 3 аршина (2,1 м. – авт.) пола в длину и по 2-3 аршина в ширину, иногда меньше, т.е. в общем столько места, сколько покойнику полагается в могиле» [1].

Существенным отличием жизни в индустриальных центрах стало изменение характера питания. В отличие от крестьян, не все из которых питались досыта и разнообразно, но производили потребляемые продукты самостоятельно и могли оценить их качество и свежесть, горожане покупали продукты на городских рынках. Доставка, хранение и обеспечение доброкачественности продуктов приобрели особое значение. Между тем приёмы, выработанные производителями и продавцами пищевых продуктов в целях придания им товарного вида, часто оказывали негативное влияние на здоровье. Так, в производстве конфет, пряников, мармелада, пастилы и мороженого применялись красители, вред которых был отмечен во второй половине XIX в. [8]. Несвежее мясо мясники намазывали свежей кровью и «надували» путем закачивания воздуха с помощью специальной трубки или прямо ртом, что создавало риски распространения инфекционных заболеваний и ускоряло порчу мяса. Виленский врач Карл Гелинг в 1842 г. писал: «Надутое мясо имеет грязный вид, от давления пальцами хрустит и очень упруго, будучи проколото и слегка сжимаемо, оно испускает воздух, а обмываемо водою, морщится» [2]. В целях сбыта некачественного мяса промышленники использовали копчение, соление, «изкрошение». Для уничтожения неприятного запаха использовали раствор соды, хлорной извести, пряности; для придания красного цвета – селитру. Несвежую птицу посыпали мукой или продавали неошипанной. В январе 1844 г. газета «Manchester guardian» опубликовала материал о судебном процессе над 11 мясниками, продававшими испорченное мясо накануне Рождества: все они были оштрафованы, а их товар конфискован [10]. Однако из-за небольшого размера штрафных сумм и отсутствия регулярного контроля проблема сбыта некачественных продуктов оставалась нерешённой.

Попытки обеспечить длительное хранение путем термической обработки или просола не всегда были удачны и влекли новые риски. Так, в Германии широкое распространение получило отравление «колбасным ядом». По свидетельствам врачей, наиболее часто оно происходило от кровяных и ливерных колбас («Blut- und Leberwurst») из-за образующегося в них «колбасного яда» – *venenum botulinum* [2]. Так были описаны первые вспышки ботулизма, которые и дали название нозологической форме. В России главным источником ботулизма была соленая и вяленая рыба. Во второй половине XIX в. в медицинской документации в качестве причины смерти пациентов часто указывалось «отравление рыбным ядом». Карл Гелинг упоминал, что отравления, как правило, вызывала солёная рыба: например, белуга вызывала «припадки отравления и скоростижную смерть, когда употребляется в пищу по просоле, сырая; варёная же безвредна» [2]. Он указывал на риск отравления при употреблении селёдки, вяленой камбалы и малосоленого карпа. Кроме того, в XIX в. общеизвестным был способ ловли рыбы «оглушением» с помощью токсичных веществ: куклеванца или «рыболовной ягоды» (в Англии известной как «fishberry») – семян тропического кустарника *anamirta cocculus*, а также плодов чилибухи («рвотные орешки», содержавших стрихнин). Естественно, рыба, выловленная таким способом, вызывала массовые отравления.

Умышленная фальсификация пищевых продуктов в индустриальную эпоху, по-видимому, стала массовым явлением. Получили распространение всевозможные пищевые добавки, иногда лишь снижающие питательную ценность, иногда – наносящие серьезный вред здоровью. Так, для увеличения веса сливочного масла к нему подмешивали песок, мел, сало, соль; для улучшения цвета добавляли морковный сок, цветы календулы, сок чистотела. В муку продавцы добавляли молотые кости, мел, гипс, свинцовые белила, в хлебное тесто – поташ, птичий помет, квасцы [2]. Окрашивание соединениями меди кофейных зерен позволяло продавцам сбывать их как ценный сорт, потребители же приобретали риск отравления. Опасность представляли алкогольные напитки: в пиво, кроме хмеля, добавляли уже упомянутый куклеванец, дурман, табачные листья, белену, маковые головки. Газета «Liverpool Mercury» писала в 1844 г.: «Отбросы производства, получаемые при мыловарении, также смешивают с другими веществами и продают под видом сахара... Портвейн попросту фабрикуют (из красящих веществ, спирта и т. д.), потому что

общеизвестно, что в одной Англии выпивается больше портвейна, чем могут дать все виноградники Португалии...» [10].

Плотность населения в рабочих кварталах определило проблему скопления мусора и нечистот («клоачной жидкости»). Выгребные ямы пропускали содержимое в подпочвенную воду, что определяло распространение холеры, брюшного тифа, дизентерии. Исследования воды в колодцах крупных немецких и английских городах в середине XIX в. показали превышение содержания азота, что указывало на проникновение в колодезную воду городских нечистот. Устройство водопровода в Берлине в 1860 г. позволило увеличить потребление воды и даже устроить ватерклозеты, однако огромное количество грязной воды при отсутствии канализации привело к загрязнению почвы и росту числа инфекционных заболеваний. Так, если в 1854-1861 гг. смертность от инфекционных заболеваний в Берлине составляла 21% от общей смертности, то в 1862-1871 – 30% [11]. Эти изменения врачи связывали с загрязнением почвы при отсутствии канализации. Позднее немецкий врач Макс Петтенкофер отметил корреляцию уровня почвенных вод со вспышками брюшного тифа и холеры. В Петербурге грязная вода спускалась прямо в Неву [6].

Загрязнение источников воды стало главным фактором распространения «азиатской холеры», неизвестной европейцам до начала XIX в. Первая пандемия холеры (1817-1823), начавшись в низовьях Ганга (отсюда и название – «азиатская»), достигла Российской империи. Вторая пандемия (1826-1837) охватила европейские страны, проникнув через Россию в Пруссию и Австрию. В 1832 г. холера достигла Северной Америки: Нью-Йорка и восточного побережья, а в 1834 г. распространилась в Мексике и Южной Америке [18]. Всего в течение XIX в. наблюдалось 5 пандемий холеры. Высокая плотность населения, отсутствие канализации и контроля за источниками воды сыграли решающую роль в распространении холеры. В 1866 г. ею были охвачены почти все европейские государства. В Великобритании за 3 летних месяца 1866 г. холера унесла жизни 4 тыс. чел. [17]. В 1892 г. заболеванием было охвачено 267 немецких и 35 австрийских города, 20 департаментов Франции [9].

Важным фактором эпидемий были городские рынки и ломбарды, осуществлявшие продажу вещей, бывших в употреблении, а также промышленная переработка старых тканей. Ф. Ф. Эрисман описывал эпидемию оспы в Германии в 1871-1872 гг., после Франко-прусской войны: причиной эпидемии стали попавшие на рынки личные вещи пленных французов [12]. Кроме оспы, старая одежда являлась потенциальным источником сыпного и возвратного тифов, туберкулёза. Острую врачебную критику вызывал тряпичный промысел. Старая одежда, собираемая старьевщиками, подвергалась переработке в трепальных машинах, ткани из нее были непрочными (английские рабочие называли ее «devil's dust» – «чёртова пыль»), но в силу дешевизны пользовались спросом. Санитарная статистика выявила, что смертность от инфекционных болезней (тифа, оспы) в районах тряпичного промысла была в 1,5 раза больше, чем в местностях, где он отсутствовал [1].

Риски для детского здоровья

Промышленная революция принесла ряд новых рисков для детского здоровья. В крупных городах большое число детей рождалось вне брака: 10-20% всех новорождённых [1]. Смертность в этой группе была в 2-3 раза выше, чем среди детей, рожденных в браке: внебрачные дети поступали в сиротские приюты, часто переполненные и не обеспечивавшие должного ухода. Значительное число детей, поступавших в приюты, страдали врожденным сифилисом, туберкулёзом, расстройствами пищеварения.

Использование женского труда на фабричном производстве существенно повлияло не только на женское, но и на детское здоровье. Страх потерять рабочее место заставлял работниц оставаться у станка вплоть до родов и потом сразу возвращаться на фабрику. Напряженный труд во время беременности и невозможность грудного вскармливания отражались на детском здоровье (если в сельском быту грудное вскармливание было затруднено только в период полевых работ, то в городе – круглогодично). Так, причиной смерти 70% грудных детей в городах являлось расстройство питания, связанное с отсутствием грудного вскармливания [1]. Недостаточное и неправильное питание приводило к развитию рахита. Кроме того, женская занятость определяла высокий травматизм среди детей, остававшихся без присмотра. Известно, что в английских рабочих кварталах для ограничения подвижности детей, в качестве «успокоительного» применялись алкоголь и настойки опиума (например, «укрепляющая микстура Годфри» – «Godfrey's Cordial») [10].

В условиях крупного города легко распространялись детские инфекции: корь, коклюш, дифтерия, скарлатина. Перенаселенность рабочих кварталов, появление яслей и приютов способствовали тесным контактам детей. По данным английских врачей, в 1830-40-е гг. смертность от детских

инфекций в городах в 3-4 раза превышала смертность в деревне [10]. За 1877-1886 гг. в Великобритании было зарегистрировано 37 тыс. летальных исходов дифтерии, в Германии эпидемия 1886-1888 гг. унесла жизни 10 тыс. (из 41 тыс. заболевших) [16]. Корь, будучи высококонтагиозным заболеванием, стала настоящим бичом в больших городах. Так, за 1906-1913 гг. в Париже смертность от кори составила 23,5 на 100 тыс. челов., в городах Франции с населением до 30 тыс. челов. – 10,4, а в населенных пунктах с числом жителей менее 5 тыс. – 6,6 [4]. В Вене за 1907-1910 гг. от кори погибло больше детей, чем от скарлатины, дифтерии и коклюша, вместе взятых. Смертность от кори в Москве на рубеже веков составляла ежегодно 200-300 случаев на 100 тыс. детей до 14 лет [5]. Высокая смертность от кори была связана с её особой контагиозностью и охватом наиболее уязвимых групп – детей младше 5 лет. Немецкие и австрийские педиатры отмечали, что в рабочих кварталах число летальных исходов кори было в 10-20 раз выше, чем в богатых районах (в Вене в 1900 г. эти показатели составляли 10,9% и 0,55% соответственно) [14]. Это объяснялось тем, что дети рабочих посещали ясли и детские сады, где контактировали с источниками кори в младшем, наиболее уязвимом возрасте, а дети из состоятельных фамилий воспитывались дома и избегали опасных контактов. Корь, по определению немецких врачей, стала болезнью «Proletarietkinder».

Широкое использование детского труда на предприятиях влекло риск инвалидизации в результате травм или чрезмерной нагрузки. В середине XIX в. в Великобритании продолжительность рабочего дня детей 9-12 лет составляла 6,5 ч., 13-18 лет – 12 ч. [10]. Постоянная работа в положении стоя приводила, по мнению английских врачей, к деформации позвоночника, костей таза, бедренных костей. Загрязненность воздуха фабричных помещений, плохое питание были причинами анемии, болезней органов дыхания, восприимчивости к инфекционным заболеваниям.

Алкоголизм и связанные с ним заболевания

Еще одной проблемой в индустриальных странах стало увеличение потребления алкоголя. Так, по данным медицинской статистики, на рубеже XIX-XX вв. во Франции выпивалось 36 бутылок (0,6 л. – авт.) спирта в год – в расчете на 1 жителя, в Италии – 22, Англии – 17, Германии – 14. Тесную связь индустриализации и алкоголизации продемонстрировала российская статистика начала XX в.: в среднем по России (т.е. в аграрных районах) на 1 жителя приходилось 5 бутылок спирта в год, на 1 жителя индустриальных Петербурга и Москвы – соответственно 20 и 18 бутылок [1]. Наиболее значимыми причинами алкоголизма медики того времени считали социально-экономические факторы: напряженный, монотонный труд; продолжительность рабочего дня до 14-15 ч., низкая зарплата, неудовлетворительные жилищные условия. Важную роль играло местоположение питейных заведений: действуя по законам рынка, виноторговцы вели торговлю в непосредственной близости к промышленным районам. В английских городах во второй половине XVIII в. появились улицы, состоявшие только из кабаков. В Глазго и Манчестере в 1840 г. на 10 жилых домов приходился 1 кабак [10].

Влияние алкоголя на здоровье было хорошо известно в медицине того времени. Показательно, что английские общества страхования жизни предоставляли скидки клиентам, не употребляющим алкоголь. В Англии в конце XIX в. от последствий алкоголизма умирало 40 тыс. челов. в год. В России употребление большого количества крепкого алкоголя часто само по себе являлось причиной летального исхода. По числу смертей непосредственно от алкогольной интоксикации Москва и Петербург занимали первые места среди всех европейских городов [1].

Алкоголизм вкупе с распространением законов спроса и предложения на интимную сферу способствовал росту числа венерических заболеваний. Отчёты врачей английского госпиталя Св. Варфоломея (Barts) в 1850-1860-е гг. демонстрировали, что из числа принятых ими амбулаторных больных почти половина страдала венерическими заболеваниями [13]. Особенное распространение сифилис и гонорея получили среди солдат и матросов. Согласно отчету медицинского департамента британской армии, в 1860-1865 гг. из каждой тысячи солдат 325 страдало венерическими болезнями (т.е. каждый третий) [13]. Сохранение боеспособности армии и флота стало одним из главных факторов, обусловивших введение в европейских странах медико-полицейского надзора за публичными домами. Во второй половине XIX в. такой надзор действовал во Франции, Великобритании, Пруссии, Австрии, Бельгии, Российской империи.

Несмотря на преимущественно половую передачу сифилиса, 10-20% городского населения заражались бытовым способом, т.к. крестьянские традиции (использование общей посуды, полотенец и др.) приносились бывшими сельскими жителями в городскую среду. Сифилис распространялся в банях и цирюльнях, в местах оживленной торговли и ремесленных мастерских: «На фабриках и в разных мастерских случайное заражение происходит иногда во время работы от употребления общих инструментов. На стеклянных заводах, например, выдувальщиками стекла приходится брать в рот концевик выдувальной трубки. В мастерских сапожников и обойщиков бывают случаи заражения от привычки брать в рот много гвоздей, а потом выбрасывать

неизрасходованные снова в общий ящик. Подобная же привычка брать в рот пуговицы, крючки и булавки есть у портных и у швей во время их работы» [1].

Заключение

Промышленная революция поставила новые проблемы перед врачами, общественностью и правительствами индустриальных стран. Широкое распространение инфекционных заболеваний определило приоритеты научного поиска и последующее развитие микробиологии, иммунологии, эпидемиологии, санитарно-гигиенических исследований. Социально-экономические факторы заболеваемости обусловили дискуссии в прессе, давление общественности (в т. ч. медицинской) на правительственные круги, ответственные за санитарное состояние городов и положение рабочего класса. Британский «Public Health Act» (1848) стал точкой, определившей тенденцию общественного и правительственного контроля за санитарными условиями. Другим важным шагом стало введение законов об охране труда, фабричной инспекции и страховых больничных касс на предприятиях.

Литература (references)

1. Бокариус Н.С., Браунштейн Е.П., Георгиевский К.Н. Народная энциклопедия научных и прикладных знаний. – Т. V. Медицина. – М.: Тип. Тов-ва И.Д. Сытина, 1910. – 788 с. [Bokarius N.S., Braunshtejn E.P., Georgievskij K.N. *Narodnaya ehnciklopediya nauchnyh i prikladnyh znaniy*. People's Encyclopedia of Scientific and Applied Knowledge. – V.V. Medicine. – Moscow: Publishing house of I.D. Sytin, 1910. – 788 p. (in Russian)]
2. Гелинг К. Опыт гражданской медицинской полиции, примененной к законам Российской Империи. – Т. I. – Вильна: Тип. А. Марциновского. – 1842. – 592 с. [Geling K. *Opyt grazhdanskoj medicinskoj policii, primenenoj k zakonam Rossijskoj Imperii*. The experience of the civilian medical police applied to the laws of the Russian Empire. – V.I. – Vilna: Publishing house of A. Marcinovskij. – 1842. – 592 p. (in Russian)]
3. Даймонд Дж. Ружья, микробы и сталь. Судьбы человеческих обществ. – М.: АСТ, 2010. – 752 с. [Dajmond Dzh. *Ruzh'ya, mikroby i stal'. Sud'by chelovecheskih obshchestv*. Guns, Germs, and Steel: The Fates of Human Societies. – Moscow: Publishing house «AST», 2010. – 752 p. (in Russian)]
4. Киценко О.С., Киценко Р.Н., Мяконький Р.В., Каплунов К.О. Серотерапия и серопрфилактика детских инфекций в конце XIX – начале XX в.: на пути к успеху // История науки и техники. – 2015. – №1. – С. 46-58 [Kicenko O.S., Kicenko R.N., Myakon'kij R.V., Kaplunov K.O. *Seroterapiya i seroprofilaktika detskih infekcij v konce XIX – nachalo XX v.: na puti k uspehu* // *Istoriya nauki i tekhniki*. History of science and Engineering. – 2015. – N1. – P. 46-58 (in Russian)]
5. Корь // Большая медицинская энциклопедия. / Под ред. Н.А. Семашко. – М.: Советская энциклопедия, 1930. – Т.14. – С. 30-71. [Measles // *Bol'shaya medicinskaya ehnciklopediya*. The Great Medical Encyclopedia. Ed. N.A. Semashko. – Moscow: Publishing house «Soviet Encyclopedia», 1930. – V.14. – P. 30-71. (in Russian)]
6. Поддубный М.В., Шерстнева Е.В., Егорышева И.В. История здравоохранения дореволюционной России (конец XVI – начало XX в.). – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2014. – 248 с. [Poddubnyj M.V., SHerstneva E.V., Egorysheva I.V. *Istoriya zdravooxraneniya dorevolucionnoy Rossii (konec XVI – nachalo XX v.)*. The history of health care in pre-revolutionary Russia (late XVI - early XX century). – Moscow: Publishing house «GOENTAR-Media», 2014. – 248 p. (in Russian)]
7. Складорова Е.К. Здравоохранение городов Великобритании и Ирландии в первой половине XIX в. // Гуманитарные и социальные науки. 2015. – №3. – С. 2-10. [Sklyarova E.K. *Gumanitarnye i social'nye nauki*. Humanities and social sciences. – 2015. – N3. – P. 2-10 (in Russian)]
8. Устав врачебный. Т. XIII. – СПб: Государственная типография, 1905. – 349 с. [Ustav vrachebnyj. *Statutory medical*. V. XIII. – Sankt-Peterburg: State printing house, 1905. – 349 p. (in Russian)]
9. Холера азиатская // Энциклопедический словарь. Под ред. И.Е. Андреевского, К.К. Арсеньева, Ф.Ф. Петрушевского. – СПб: Тип. Акц. Общ. Брокгауз-Ефрон, 1903. – С.507-515. [EHnciklopedicheskij slovar. Encyclopedic Dictionary. Ed. Andreevskij I.E., Arsen'ev K.K., Petrushevskij F.F. – Sankt-Peterburg: Publishing house of Brokgaуз-Efron Company, 1903. – P. 507-515 (in Russian)]
10. Энгельс Ф. Положение рабочего класса в Англии. По собственным наблюдениям и достоверным источникам // Маркс К., Энгельс Ф. Сочинения. – М.: Гос. изд-во полит. лит-ры, 1955. – С.231-517. [EHngel's F. *Polozhenie rabochego klassa v Anglii*. The Condition of the Working Class in England // Marks K., EHngel's F. *Sochineniya*. Compositions. – Moscow: State publishing of political literature, 1955. – P. 231-517 (in Russian)]
11. Эрисман Ф.Ф. Курс гигиены. Т. I. – М.: Типография А.А. Карцева, 1887. – 521 с. [EHrisman F.F. *Kurs gigeny*. – Hygiene course. V.I. – Moscow: Publishing house of A.A. Karcev, 1887. – 521 p. (in Russian)]

12. Эрисман Ф.Ф. Курс гигиены. Т. II. – М.: Типография А.А. Карцева, 1887. – 184 с. [Ehrisman F.F. *Kurs gigiyeny*. Hygiene course. V. II. – Moscow: Publishing house of A.A. Karcev, 1887. – 184 p. (in Russian)]
13. Acton W. Prostitution, considered in its moral, social and sanitary aspects, in London and other large cities and garrison towns with proposals for the control and prevention its attendant evils. – London: John Churchill and sons, 1869. – 302 p.
14. Degkwitz R. Die Masernprophylaxe und Ihre Technik. – Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1923. – 36 s.
15. Hernberg S. Lead Poisoning in a Historical Perspective // *American Journal of Industrial medicine*. – 2000. – N38. – P. 244-254.
16. Linton D. Emil von Behring: Infectious Disease, Immunology, Serum Therapy. – Philadelphia: American Philosophical Society, 2005. – 580 p.
17. Luckin W. The final catastrophe – cholera in London, 1866 // *Medical History*. – 1977. – V.21. – P. 32-42.
18. Porter R. The greatest benefit to mankind. A Medical History of Humanity from Antiquity to the Present. – London: Fontana Press, 1999. – 833 p.
19. Schultz E., Lavenda R. *Cultural Anthropology: A Perspective on the Human Condition*. Second Edition. Oxford University Press, 2008. – 512 p.

Информация об авторах

Киценко Ольга Сергеевна – кандидат исторических наук, доцент кафедры истории и культурологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: olga_kicenko@mail.ru

Киценко Роман Николаевич – кандидат философских наук, доцент кафедры истории и культурологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: krn27@mail.ru

ЮБИЛЕИ

К 100-ЛЕТИЮ СМОЛЕНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ ПЛАЗМЕННОГО СКАЛЬПЕЛЯ**Деев Л.А.**

HISTORY OF THE PLASMA SCALPEL CREATION

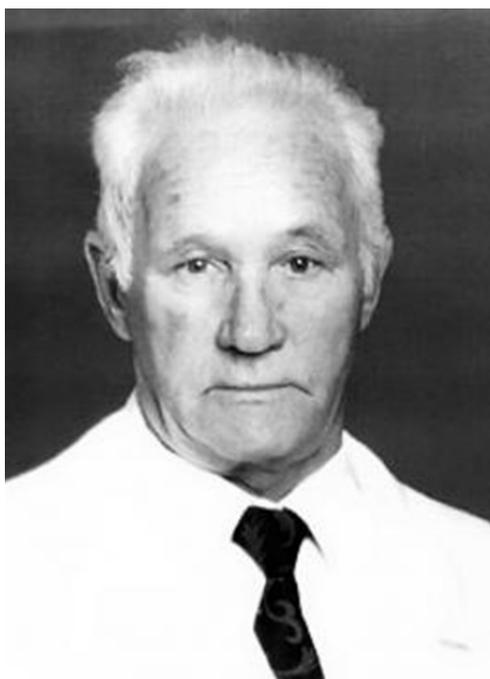
Deev L.A.

В ноябре 1978 г. инженер-конструктор Смоленского авиационного завода (САЗ) Алексей Сергеевич Береснев находился в хирургическом отделении БСМП г. Смоленска «Красный крест». Во время дежурства асс. кафедры госпитальной хирургии СМИ Абрамов Ефим Кузьмич познакомился с Бересневым А.С. Они разговорились, и Береснев рассказал Абрамову о своем изобретении.



Береснев А.С.
(24.10.1930 - 13.01.2014)

На следующий день Абрамов рассказал о разговоре зав. кафедрой профессору Морозову Юрию Ивановичу. Морозов загорелся идеей применения изобретения Береснева в хирургии на основе микроплазмы. Через некоторое время проф. Морозов Ю.И. пришел на прием к ректору медицинского института профессору Козлову Николаю Борисовичу с идеей использовать сконструированный на основе микроплазмы режущий инструмент для резания биологических тканей. Идея в принципе понравилась ректору, и для воплощения её в жизнь было решено встретиться для переговоров с представителями авиационного завода. В этой встрече участвовали директор авиазавода Леонид Афанасьевич Серых, А.С. Береснев, ректор медицинского института профессор Н.Б. Козлов и профессор Ю.И. Морозов.



Морозов Ю.И.
(11.08.1929 - 03.04.1999)

10.07.1979 г. был заключен договор о творческом содружестве между институтом и авиазаводом. Договор подписали: со стороны СМИ проф. Ю.И. Морозов – руководитель и канд.мед. наук. Е.К. Абрамов – исполнитель. Со стороны САЗ директор Л.А. Серых – руководитель, А.С. Береснев – исполнитель. Договор утвержден ректором СМИ проф. Козловым Н.Б. и директором САЗ Серых Л.А. Договор оговаривал: в период с 1 сентября 1979 г. по 31 декабря 1980 г. провести экспериментально-клинические исследования применения аппарата «плазменный нож» в хирургии и онкологии. 14 декабря 1979 г. профессор Ю.И. Морозов утвердил План-график экспериментальных исследований по теме «Плазменный нож».



Серых Л.А.
(06.11.1928 - 21.01.2012)

Эксперименты, проведённые на животных, показали высокую гемостатическую эффективность при резании не только паренхиматозных органов, но и других органов торакальной и абдоминальной полостей. При этом было отмечено увеличение скорости процессов репарации по сравнению с другими способами резания.

Уже 19.07.1979 г. в статье «Точки прицела плазмы», опубликованной в областной газете «Рабочий путь», А.С. Береснев писал: «Нами создан новый способ получения микроплазмы... Сейчас на базе этого способа получения микроплазмы по настоятельным просьбам профессоров СМИ Морозова Ю.И. и Козлова Н.Б. и по инициативе секретаря обкома КПСС Л.Г.Блохина, директора завода Л.А.Серых, главного инженера Э.С. Комбая впервые в стране создана установка «Плазменный скальпель».

В 1980 г. А.С. Бересневым, Л.А. Серых и проф. Ю.И. Морозовым была подана заявка в Государственный Комитет СССР по делам изобретений и открытий от 23 мая 1980 г. К 1981 г. было произведено 60 экспериментов на животных по резанию печени и ряда экспериментов по резанию поджелудочной железы, селезенки, кишечника. Учитывая большую перспективность указанного метода, в январе 1981 г. ректором Н.Б. Козловым было направлено письмо №52-01-04/03 от 9 января Министру здравоохранения СССР Буренкову С.П. с просьбой предоставить возможность доложить Ученому Совету МЗ СССР о новом способе плазменной резки биологических тканей и о полученных результатах. Одновременно о проведённой работе было доложено Министру здравоохранения РСФСР В.В. Трофимову, который рекомендовал отдать аппарат «Плазменный скальпель» для апробации и ускорения в получении отзыва главному хирургу РСФСР академику В.С. Савельеву.

По распоряжению ректора проф. Козлова Н.Б. и при согласии зам.начальника ГУНИИ Н.И. Демидова и начальника отдела Н.Е. Порочкиной, профессором Ю.И. Морозовым и А.С. Бересневым установка была доставлена в клинику академика В.С. Савельева и доложены результаты исследований, полученные в Смоленске.



Козлов Н.Б.
(21.11.1924 - 06.08.2001)

16.02.1982 г. на имя ректора мединститута профессора Н.Б. Козлова пришло письмо из МЗ РСФСР за подписью Демидова Н.И., зам. начальника Главного управления научно-исследовательских институтов и координации научных исследований, в котором говорится, что ГУНИИ и КНИ считает, что изобретение Серых Л.А. и др. «Плазматрон для резки биологических тканей» по заявке № 2948148/13 найдет применение в медицинской практике. Предлагаемое устройство позволяет получать плазму, эффективно и бескровно рассекающую биологические

ткани, может быть использовано в хирургии в качестве нового вида термального ножа «Плазменного скальпеля». Важность этого момента состояла в том, что в течение ряда лет в США производились опытные работы по созданию аппарата по резке биотканей и коагуляции сосудов. «Плазменный скальпель» был создан в 1966 г. Однако после многочисленных экспериментов американцы отказались от клинического применения «плазменного скальпеля», т.к. 50% оперируемых животных погибло от газовой эмболии. В 1976 г., не добившись положительных результатов, работы по созданию подобного аппарата в США были прекращены. Тем значимые были успехи Смоленских ученых. В 1978 г. на Смоленском авиационном заводе была создана первая модель «Плазменного скальпеля» «СУПР-М». «Плазменный скальпель» отечественного производства по всем основным техническим характеристикам значительно превзошел «Плазменный скальпель» США. Его тепловая и электрическая мощность были больше в 10 раз, что позволило уменьшить зону травматизации биоткани вдоль разреза с 2,5 мм до 1 мм. Рабочее давление газа при этом снизилось с 10-15 атм., по сравнению со скальпелем США, до 2 атм. Это полностью устранило возможность развития газовой эмболии. Температура плазменной струи повысилась с 3-х тыс. градусов до 10-20 тыс. Увеличилось также её теплосодержание, так как плазматрон США мог работать только на аргоне или в смеси аргона с гелием. Конструкция плазматрона установки «СУПР -М» позволяла работать не только на аргоне, но и на чистом гелии, что обеспечило более высокое теплосодержание плазменной струи. Несомненно, это был прорыв в области создания новых технологий XX в.

На кафедре хирургии СМИ продолжалась работа по усовершенствованию аппарата, и 28 марта 1982 г. был заключен новый договор о творческом содружестве между институтом и авиазаводом. Договор подписали: со стороны СМИ проф. Н.Б. Козлов – руководитель, проф. Ю.И. Морозов – руководитель, ординатор В.М.Мухин – исполнитель. Со стороны САЗ директор Л.А. Серых – руководитель, А.С. Береснев – исполнитель. Договор утвержден ректором СМИ проф. Козловым Н.Б. и директором САЗ Серых Л.А. Договор оговаривал в период с 1 апреля 1982 г. по 1 июля 1983 г. провести экспериментально-клинические исследования по усовершенствованию аппарата «Плазменный нож». Разработка и определение оптимальных режимов резания в эксперименте и клинике.

21.06.1984 г., т.е. через 5 лет от начала работ в Смоленске, состоялось заседание комитета по новой медицинской технике МЗ СССР по рассмотрению предложения 2-го ММИ и Смоленского авиационного завода о целесообразности разработки плазменного скальпеля (сообщение акад. В.С.Савельева). В принятом решении указывается, что проводимая в течение 3-х лет на кафедре факультетской хирургии лечебного факультета 2-го ММИ научно-исследовательская работа показала принципиальную возможность применения плазменного скальпеля для операций на паренхиматозных органах и т.д. Далее указывалось, что предложение выдвинуто 2-м ММИ и что нигде данная работа не выполнялась. О Смоленском мединституте – ни слова.

В связи с этим, Н.Б. Козлов обратился в Смоленский обком КПСС. От имени первого секретаря обкома И.Е. Клименко было отправлено письмо Министру здравоохранения СССР С.П. Буренкову, где была кратко изложена история разработки «плазменного скальпеля», описана сущность проводимых экспериментов и сообщено, что рассечение паренхиматозных органов плазменным лучом происходит практически бескровно, зона поражения равна сотым долям миллиметра, заживление происходит без явлений воспаления нежным рубцом. Иван Ефимович Клименко написал, что считает возможным об этом весьма странном деле проинформировать отдел науки ЦК КПСС. В ответ на это письмо 03.10.1984 г. №55/238 был получен ответ министра здравоохранения СССР Сергея Петровича Буренкова, в котором говорится, что «приоритет в СССР в идее создания «Плазменного скальпеля» для разрезания биологических тканей принадлежит САЗ и представителю СМИ профессору Ю.И.Морозову, так как только представителям этих организаций было выдано Госкомизобретений первое в СССР авторское свидетельство на «Плазматрон для резки биологических тканей» (авторское свидетельство №1072306 с приоритетом от 23 мая 1980 г.). В ответе присутствовала интересная фраза, что по решению специальной комиссии Комитета по новой медицинской технике от 22.11.1984 г. протокол №7, опытный образец «плазменного скальпеля» направлен на клинические испытания в СМИ. Это позволило в разработку данной проблемы включить ряд кафедр института: оперативной хирургии, общей хирургии, невропатологии, хирургических болезней №1.

В то же время, справедливости ради, следует отметить, что ещё до официального разрешения на клинические испытания, задолго до того, как в центральной печати (Медицинская газета от 28 февраля 1986 г. №18 (4567) стр. 3) появились сообщения о первой операции с использованием плазменного скальпеля, проведенной академиком В.С.Савельевым, в нашем институте был проведен ряд подобных операций профессором Ю.И.Морозовым. Очевидцем этих операций является ныне здравствующая профессор Маргарита Михайловна Петрова.

Такова краткая история разработки «плазменного скальпеля», которая подтверждает, что этот

инструмент действительно рожден благодаря творческому содружеству коллективов Смоленского авиационного завода и сотрудников Смоленского медицинского института. Нельзя не учитывать роль сотрудников 2-го МОЛГМИ в его совершенствовании и модернизации.

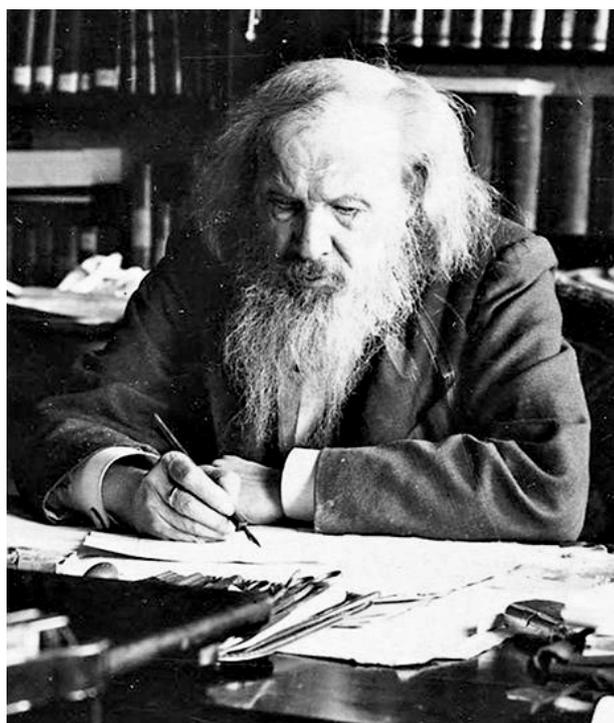
Постановлением Совета Министров СССР №230/481/БМ 65712 от 27.12.1986 г. Смоленский авиационный завод определен базовым разработчиком «Плазменного скальпеля» в стране, а 2-й Московский и Смоленский медицинские институты – его медицинскими исполнителями. С 1987 г. на Смоленском авиационном заводе установки «СУПР-М» (Смоленская Установка Плазменной Резки – Медицинская) выпускаются серийно.

**ПЕРИОДИЧЕСКАЯ ТАБЛИЦА ЭЛЕМЕНТОВ Д.И. МЕНДЕЛЕЕВА
(К 150-летию периодического закона)**

Фаращук Н.Ф., Бабков А.В.

**MENDELEEV'S PERIODIC TABLE OF ELEMENTS
(For sesquicentennial of Periodic Law)**

Farashchuk N.F., Babkov A.V.



Дмитрий Иванович Менделеев
(1834-1907)

В конце прошлого года Генеральной ассамблеей ООН 2019 г. провозглашен Международным годом Периодической таблицы химических элементов. Это событие посвящено 150-летию открытия периодического закона и первой публикации периодической таблицы химических элементов Д.И. Менделеевым, который внес, без преувеличения, неоценимый вклад в дальнейшее развитие химии. Периодический закон химических элементов и по сей день не теряет актуальности и значения для развития науки. Последнее десятилетие ознаменовалось открытием ряда химических элементов, завершающих седьмой период таблицы. Это достаточно убедительные основания, чтобы еще раз обозреть историю открытия и последующего развития периодического закона и периодической таблицы химических элементов Д.И. Менделеева.

К истории открытия

На протяжении XIX в. были достигнуты большие успехи в химии, которая лишь в предшествующем веке окончательно поднялась над алхимией. В 1860 г. состоялся международный химический конгресс в Карлсруэ, подведший итоги становления химии как науки. Постоянно открывались новые химические элементы. К началу XIX в. их было известно 32, а к 1869 г. – году открытия периодического закона – 63, т.е. на протяжении 69 лет XIX в. число известных элементов почти удвоилось. В этот период перспективы дальнейшего открытия

элементов были совершенно не ясны. Только теперь мы знаем, что их числу предстояло еще раз почти удвоиться до 118 элементов на конец 2016 г.

Ко времени открытия периодического закона элементы первых трех периодов были известны все, кроме благородных газов гелия, неона и аргона. В четвертом периоде недоставало рассеянных элементов скандия, галлия, германия и газа криптона, а в пятом – технеция и ксенона. В шестом периоде не были известны гафний, рений и неустойчивые элементы конца периода полоний, астат и радон. Среди лантаноидов были известны только лантан, церий, эрбий и дидим, оказавшийся впоследствии смесью четырех лантаноидов. Из 32 элементов последнего седьмого периода были известны только торий и уран.

В этот период вопросы взаимосвязей между элементами и их классификации не просто интересовали химиков, но и были очень актуальны практически. Химия представлялась крайне сложной областью науки, имеющей много фактов и мало обобщений. Поэтому трудным делом было как изучение, так и научные исследования в химии. Видимо, уже тогда слово «химия» могло стать синонимом чего-то запутанного и мало доступного пониманию.

Наличие сходства между разными элементами было очевидно. Например, галогены хлор, бром и йод химически активны, соединяются с металлами и неметаллами, образуя одну химическую связь, имеют запах и окраску, хорошо растворяются в органических жидкостях. Среди металлов хороший пример представляют похожие один на другой кальций, стронций и барий. Они химически активны, быстро реагируют с водой, выделяя водород, тускнеют на воздухе, каждый из них присоединяет два атома любого из галогенов. Еще ряд примеров подобного сходства между элементами привели немецкого химика И. Дёберейнера к идее группировки химических элементов в «триады» (1829). Эта идея была довольно плодотворна, но не все элементы вписывались в триады. Находились и более обширные группы сходных элементов (O, S, Se, Te и N, P, As, Sb, Bi).

Английский химик Дж. Ньюлендс, работавший в промышленности, заметил (1865) наличие сходства в свойствах каждого восьмого элемента при расположении их в порядке увеличения атомных весов (масс), например:

H	Li	Be	B	C	N	O	F	Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl	K	Ca...
1	2	3	4	5	6	7	8(1)	2	3	4	5	6	7	8(1)	2	3...

Элементы с одинаковым номером в октаве (восьмерке элементов) являются аналогами. Это было первым обнаружением периодичности в свойствах элементов. Ньюлендс назвал обнаруженную закономерность законом октав. В группировке элементов по октавам Ньюлендс допустил немало произвола, но все же его октавы внесли идею периодичности свойств элементов. Использование Ньюлендсом музыкального термина октава, по-видимому, помешало химикам Королевского Общества оценить его идею. Профессором Дж. Фостером был даже задан вопрос, не пробовал ли автор расположить химические элементы по алфавиту? Но через 17 лет Ньюлендсу все же была присуждена медаль Дэви Английского Королевского Общества за открытие периодичности.

До Д.И. Менделеева наибольшего успеха в построении системы элементов достиг немецкий химик Лотар Мейер (1830-1895). В своей книге [10] он поместил таблицу элементов, расположенных в порядке возрастания атомных весов, и разделенных на 6 столбцов по валентности (табл. 1).

В таблице Мейер поместил 44 элемента из 63, известных к тому времени. В ней нет водорода, группа бора вообще отсутствует. Следует обратить внимание на точки на месте неизвестных элементов под кремнием, теллуром и йодом. Фактически, эта далекая от совершенства таблица могла явиться для Мейера, и не только для него, средством предсказания неизвестных химических элементов и их свойств. Прояви этот крупный ученый необходимую интуицию, воображение и смелость, и честь создания периодической таблицы элементов и открытия периодического закона могла бы достаться ему.

Ученый, обладавший такими дарованиями, уже был в России – Д.И. Менделеев. Пятью годами позднее Мейера, 1 марта 1869 г. он опубликовал периодическую таблицу (табл. 2) [5], более логичную и полную, чем таблица Мейера.

Первая таблица Менделеева включает все известные элементы, но она еще не окончательна. Не найдены правильные места для ртути, золота, таллия и свинца. Необычна разбивка элементов на периоды. Не вписывались в таблицу индий, иттрий и уран с ошибочными атомными весами. Но Менделеев понял, что таблица отражает реальный закон периодичности в свойствах элементов, и дал формулировку закона: Свойства элементов, а потому и свойства образуемых ими простых и сложных тел, стоят в периодической зависимости от их атомного веса¹.

¹ В современной формулировке атомный вес заменен на заряд ядра атома элемента.

Таблица 1. Таблица элементов Л. Мейера (1864 г.)

Валентность	4	3	2	1	1	2
Элемент	Li	Be
Вес					7,03	(9,03)
Элемент	C	N	O	F	Na	Mg
Вес	12,0	14,4	16,00	19,0	23,5	24,0
Элемент	Si	P	S	Cl	K	Ca
Вес	28,5	31,0	32,0	35,46	39,13	40,0
Элемент	As	Se	Br	Rb	Sr
Вес		45,6	78,8	79,97	85,4	87,0
Элемент	Sn	Sb	Te	J	Cs	
Вес	117,6	120,6	128,3	126,8	133,0	
Элемент	Pb	Bi	Tl	Ba
Вес	207,0	208,0			(204,0?)	137,1
Элемент	Mn	Ni	Co	Zn	Cu	
Вес	55,1	58,7	58,7	65,0	63,5	
Элемент	Fe					
Вес	56,0					
Элемент	Ru	Rh	Pd	Cd	Ag	
Вес	104,3	104,3	106,0	111,9	107,94	
Элемент	Pt	Ir	Os	Hg	Au	
Вес	197,1	197,1	199,0	200,2	196,7	

Продолжая развивать новые идеи, Менделеев в 1870-1871 гг. публикует обширные статьи о периодичности. Особенно значимым результатом его напряженной работы было подробное предсказание свойств неизвестных элементов, обнаружившихся в структуре таблицы. Для доказательства закона периодичности Менделеев предложил научный метод прогноза свойств неизвестных химических элементов, и предсказал свойства элементов с атомными весами 45 (экабор, будущий скандий), 68 (экаалюминий, будущий галлий), и 70 (экасилиций, будущий германий) [6]. Это был гениальный шаг в науке. Прогнозы подтвердились открытием новых элементов, и этим утвердилась слава Менделеева как первооткрывателя закона, а сам закон получил безусловное, и даже восторженное признание.

Мейер, упустивший открытие, пытался отстаивать свой приоритет. Он работал над улучшением таблицы, но дальше этого не шел. За Мейером в качестве главной заслуги в области периодичности осталось обнаружение периодической зависимости атомного объема простого вещества² от атомного веса.

Таблица 2. Таблица Менделеева, 1 марта 1869 г.

			Ti = 50	Zr = 90	? = 180
			V = 51	Nb = 94	Ta = 182
			Cr = 52	Mo = 96	W = 186
			Mn = 55	Rh = 104,4	Pt = 197,4
			Fe = 56	Ru = 104,4	Ir = 198
			Ni=Co = 59	Pl = 106,6	Os = 199
H = 1			Cu = 63,4	Ag = 108	Hg = 200
	Be = 9,4	Mg = 24	Zn = 65	Cd = 112	
	B = 9,4	Al = 27,4	? = 68	Ur = 116	Au = 197
	C = 12	Si = 28	? = 70	Sn = 118	
	N = 14	P = 31	As = 75	Sb = 122	Bi = 210?
	O = 16	S = 32	Se = 79,4	Te = 128?	
	F = 19	Cl = 35,5	Br = 80	J = 127	
Li = 7	Na = 23	K = 39	Rb = 85,4	Cs = 133	Tl = 204
		Ca = 40	Sr = 87,6	Ba = 137	Pb = 207
		? = 45	Ce = 92		
		?Er = 56	La = 94		
		?Yt = 60	Di = 95		
		?In = 75,6	Th = 118?		

Примечание. Позднее были изменены символы некоторых элементов: Pl→Pd; Ur→U; J→I; Yt→Y; Di – элемент мнимый

² Атомный объем – это отношение атомной массы к плотности простого вещества.

Менделеев продолжал работу по устранению вопросов, касающихся расположения элементов в таблице. Некоторые исправления были внесены Менделеевым на основе собственных экспериментов (определение теплоемкости церия).

Работа наталкивалась на трудности, связанные с неточным определением атомных весов многих элементов. Ошибки могли быть связаны с несовершенством химико-аналитических методов, наличием примесей в веществах и с принятым неправильным значением валентности элемента. Возьмем для примера атомные веса (массы) в триаде осмия, иридия и платины:

	Os	Ir	Pt
1870 г.	199	198	197
2017 г.	190,23	192,217	195,084

Менделеев, считая, что атомные веса будут уточнены, поменял местами осмий и платину, учитывая сходство в вертикальных триадах Fe-Ru-Os и Ni-Pd-Pt, и оказался прав.

В случае принятого ошибочного значения валентности, вычисленная атомная масса отличается от истинной в несколько раз. Такие решительные изменения атомного веса сделаны для церия, иттрия, индия и урана. Для последнего принятый атомный вес 116 преобразовался в 240. Уран стал последним и самым тяжелым элементом в тогдашней таблице. По мере уточнения, все отклонения от последовательного возрастания атомных весов были устранены, за исключением пар Co-Ni и Te-I. Эта неясность в таблице была объяснена с созданием теории атомного ядра и открытием изотопов.

После статей Менделеева, опубликованных в 1870-1871 гг. в науке наступил несколько затянувшийся период молчания по поводу периодического закона. Требовалось подтверждение периодического закона, и оно состоялось в результате открытия в горных породах трех предсказанных химических элементов. Первым оказался экаалюминий. Французский химик П. Лекок де Буабодран в 1875 г. опубликовал в Докладах Парижской Академии сообщение об открытии нового элемента, названного галлием, и о важнейших его свойствах. Прочитав это сообщение и увидев, что свойства галлия практически совпадают со свойствами предсказанного им экаалюминия, Менделеев написал письмо своему французскому коллеге, и тот признал, что обнаружившееся совпадение предсказания с реальными свойствами элемента рассеивает все сомнения в справедливости предложенной системы элементов. Это было началом признания периодического закона. Затем Л. Нильсоном (1879) и К. Винклером (1886) были открыты ещё два элемента, получившие названия скандий и германий. Их свойства совпали с предсказанными Менделеевым экабором и экасилицием. Сопоставим прогнозируемые Менделеевым свойства экасилиция и определенные практически свойства германия (табл. 3).

Таблица 3. Предсказанные свойства экасилиция и свойства германия

Экасилиций, Es	Германий (современные данные)
Атомный вес 72	Атомная масса 72,64
Темносерый, тугоплавкий	Светлосерый, $t_{пл}$ 938°C
Удельный вес 5,5	Плотность 5,32 г·см ⁻³
Валентность 4	Валентность 4 и 2
Удельный вес оксида EsO ₂ 4,7	Плотность GeO ₂ 4,25 г·см ⁻³
$t_{кип}$ EsCl ₄ ниже 100°C	$t_{кип}$ GeCl ₄ 86,55°C
Удельный вес EsCl ₄ 1,9	Плотность GeCl ₄ 1,88 г·см ⁻³
Образует Ge(C ₂ H ₅) ₄	$t_{кип}$ Ge(C ₂ H ₅) ₄ 164,5°C
$t_{кип}$ 160°C, удельный вес 0,96	Плотность Ge(C ₂ H ₅) ₄ 1,199 г·см ⁻³

Очевидно, что в большинстве пунктов совпадение прогноза с экспериментом очень хорошее. Германий и есть экасилиций. После этих открытий периодический закон Менделеева был безоговорочно признан химическим сообществом. Периодический закон стал и остается основным законом химии.

Ещё раз отметим, что первая таблица Менделеева была опубликована в 1869 г., а прогнозы свойств не открытых элементов в 1871 г. Еще раньше была опубликована таблица Мейера. Любой химик мог выступить с аналогичными прогнозами на основе этих таблиц на протяжении 6 лет с 1885 по 1870 г. Однако, никто не заметил возможностей, скрытых в таблицах, и предсказаний не сделал. Материал, ведущий к такому открытию, пролежал 6 лет, не привлекая внимания химиков!

Совершенно очевидно, что Менделеев как химик и мыслитель действительно стоял выше современных ему химиков, и его успех закономерен.

Заполнение периодической таблицы недостающими элементами

Формулировка периодического закона, данная Д.И. Менделеевым сохранила свой принципиальный смысл и даже словесное выражение до настоящего времени. В то же время содержание и форма таблицы Менделеева продолжали постоянно изменяться по мере открытия новых химических элементов и прогресса химии и физики, явившейся ключом к раскрытию причины периодичности, и давшей методы получения не существующих в природе (на Земле) химических элементов.

В 1871 г. Менделеев опубликовал короткопериодную форму таблицы, в которой все известные элементы, кроме эрбия заняли свои естественные позиции [4]. Имелись строчки (периоды, ряды) и колонки (группы) элементов. Информация об элементе состояла из его символа и атомного веса, разделенных знаком равенства. Позднее, в статье для энциклопедии в 1904 г. Менделеев дает таблицу [7] с клетками для каждого элемента.

После открытия трех предсказанных Менделеевым элементов, в XIX в. были открыты все элементы семейства лантана (редкоземельные элементы), кроме прометия и лютеция. Из-за неясности с размещением, редкоземельные элементы не спешили включать в таблицу. Австрийский (чешский) химик Б. Браунер в 1902 г. предложил размещать их в одной клетке после лантана как особую интерпериодическую группу.

В 1895-1898 гг. в атмосфере были открыты благородные газы аргон, неон, криптон и ксенон, а в урановых минералах открыто присутствие гелия. Эти элементы не были первоначально предсказаны на основе периодического закона. Однако, после открытия аргона и гелия было предположено, что аналогичные им элементы должны находиться в каждом периоде таблицы, что и помогло открытию неона, криптона и ксенона. Открытие совершенно новой группы элементов не подорвало доверия к таблице, а наоборот, укрепило его. Казалось вполне логичным, что переход от галогена в 7-й группе к активному щелочному металлу в первой группе происходит не с головокружительным скачком, а через находящийся между ними химически недействительный элемент – благородный газ. Отсутствие химической активности благородных газов ассоциировалось с нулевой валентностью. Поэтому для новых элементов создали нулевую группу, и поместили ее в таблице слева перед щелочными металлами. В результате этого, гелий оказался во втором периоде, а водород остался в одиночестве в первом периоде. Этот не очень удачный вариант таблицы был позднее исправлен переносом всей нулевой группы в концы периодов. Гелий перешел в 1-й период, неон во 2-й и т.д. Еще позднее нулевую группу включили в восьмую (после 1960 г.), и, наконец, по нумерации ИЮПАК она стала восемнадцатой.

Неожиданное открытие целой новой группы элементов, закономерно вписавшейся в периодическую таблицу, создало возможность для Менделеева стать номинантом на присуждение Нобелевской премии [2]. Его поддерживали видные ученые в Швеции и в др. странах. Присуждение премии могло состояться в 1907 г., но в феврале этого года Менделеев умер.

В те же годы конца XIX в. А. Беккерелем было открыто явление радиоактивности. Изучая радиоактивность урана, выдающаяся французская ученый Мария Кюри в 1898 г. выделила из природного урана продукты его распада радиоактивные полоний и радий. В следующем году А. Дебьерном был открыт актиний. Открытие радиоактивных элементов имело огромные последствия, в том числе и для обнаружения новых химических элементов.

Дальнейшее пополнение и совершенствование периодической таблицы опиралось на достижения физики в области исследования микромира. Последние годы XIX в. и начало XX отмечены великими открытиями в физике атома и природе излучения. Менее чем за 30 лет была доказана атомная структура вещества; раскрыта структура атома и его ядра, определены границы периодической системы элементов.

Атом оказался сложной частицей, образованной, как думали сначала, электронами и протонами. Первыми были открыты электроны в 1897 г. Дж. Томсоном; потом атомное ядро Э. Резерфордом в 1911 г. Резерфорд открыл также протон как составную часть ядра. Выяснилось также, что масса ядра больше, чем масса протонов, придающих ему положительный заряд. Правильное объяснение этого было найдено значительно позднее с открытием незаряженных частиц нейтронов (Чедвик, 1932). Одновременно стало понятным и явление изотопии, т.е. существование атомов одного химического элемента, имеющих разную массу. В ядрах атомов-изотопов разное число нейтронов. У элемента, имеющего несколько природных изотопов, определяемая практически атомная масса имеет среднее значение, зависящее от массы и доли отдельных изотопов. Этим объясняются случаи нарушения в последовательном возрастании атомных масс. В паре элементов Co-Ni у

кобальта в природе один изотоп с точным значением массы 58,92. У никеля 5 изотопов, из которых только один легче кобальта, но на него приходится наибольшая доля 68%. В результате, средняя атомная масса никеля 58,69 меньше, чем у кобальта. Аналогичная ситуация и в паре Те-I.

В развитии учения о химических элементах важную роль сыграло изучение рентгеновских спектров атомов. Как установил молодой английский ученый Г. Мозли (1913), длина волны λ характеристических линий излучения в рентгеновских спектрах зависит от природы атома, причем найдена линейная зависимость функции $1/\sqrt{\lambda}$ от порядкового номера элемента в таблице. Порядковый номер приобрел физический смысл. Сопоставление ряда известных фактов привело к выводу, что порядковый номер равен положительному заряду ядра и числу электронов, образующих с ядром нейтральный атом. В настоящее время порядковый номер называют атомным номером. Открытие, сделанное Мозли, позволило определить заряды ядер всех элементов, обнаружить наличие пропусков, соответствующих номерам еще неизвестных элементов, установить число элементов в каждом периоде и в семействе лантаноидов.

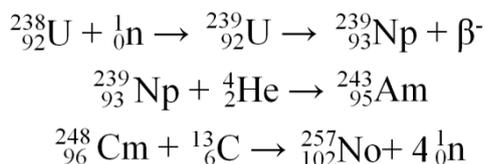
Неизвестным и несуществующим в природе оказался элемент №43 между молибденом и рутением. В 1937 г. его удалось обнаружить по излучению образца молибдена, облученного интенсивным потоком нейтронов. Атомы молибдена, поглотившие нейтроны, претерпевали β -распад, превращаясь в атомы элемента-43. Этот радиоактивный элемент был назван технецием, что подчеркивает его искусственное получение.

В свободных клетках таблицы могли оказаться как радиоактивные, так и устойчивые, но очень редкие элементы. Таковыми оказались элементы 6-го периода №72 (аналог титана и циркония) и №75 (аналог марганца и еще не известного технеция). Элемент-72 открыт в 1923 г. Костером и Хевеши в циркониевых рудах и назван гафнием. Элемент-75 был открыт в 1926 г. Ноддаком и Такке, и назван рением. Это последний по времени открытия устойчивый химический элемент. Последним радиоактивным элементом в окружении устойчивых оказался прометий №61, открытый в 1945 г. среди осколков распада урана в ядерных реакторах.

Радиохимическими методами были открыты радон (1911), протактиний (1918), франций (1939) и астат (1940) [8]. Таким образом, были заполнены все пустые клетки в таблице Менделеева до урана. В СССР, в изданиях до 1950 г. в таблице Менделеева были помещены только радиоактивные элементы, открытые ранее 1937 г.

Существовал вполне понятный вопрос – каковы верхняя и нижняя границы периодической таблицы? До открытия сложной структуры атома допускалась возможность существования элементов более легких, чем водород. Когда обнаружилось, что у водорода атомный номер равен единице, поиск более легких элементов стал бессмысленным. Но позднее некоторыми учеными высказывалась идея о том, что химическим элементом следует считать нейтрон с атомным номером 0 (проф. Г.С. Воздвиженский, 1948 г.). Возражение против этого состояло в том, что химический элемент должен образовывать вещество. Нейтрон же неустойчив и вещества не образует. Однако, открытие звезд, состоящих из нейтронов, дает аргумент в пользу нейтрона как химического элемента. Вопрос остается открытым.

Нижняя граница таблицы Менделеева пока не может быть точно определена, т.к. зависит от возможности получения и идентификации неустойчивых тяжелых атомных ядер. Элементы, следующие, за ураном называют трансурановыми. Они получают в результате захвата нейтронов и α -частиц (ядер гелия) тяжелыми ядрами, а также в результате воздействия ускоренных ядер легких элементов на ядра тяжелых элементов. Примеры:



В направлении от урана к более тяжелым элементам периоды полураспада быстро уменьшаются. Их ядра, состоящие из большого числа протонов и нейтронов, приближающегося к 300, становятся все менее устойчивы. Тяжелые атомы трудно накопить в большом количестве и трудно осуществлять исследование при их быстром распаде. Последним элементом, который удалось получить в граммовом количестве, является кюрий (№ 96). Следующий за ним берклий получен в количестве порядка $\sim 10^{-6}$ мг.

У последнего элемента 7-го периода оганесона период полураспада удручающе мал – менее 0,1 мс. Вероятно, будут зарегистрированы и более тяжелые атомы, но пока мы отмечаем завершение седьмого периода.

Трансурановые элементы названы в честь земель и городов, где находятся исследовательские ядерные центры, а также в честь ученых, сделавших выдающиеся научные открытия или участвовавших в получении новых элементов:

- М. Кюри и П. Кюри – №96 кюриий, 1898 г.
 А. Эйнштейн – №99 эйнштейний, 1952 г.
 Э. Ферми – №100 фермий, 1952 г.
Д.И. Менделеев – №101 менделевий, 1955 г.
 А. Нобель – №102 нобелий, 1958 г.
 Э. Лоуренс – №103 лоуренсий, 1961 г.
 Э. Резерфорд – №104 резерфордий, 1969 г.
 Г. Сиборг – №106 сиборгий, 1974 г.
 Н. Бор – №107 борий, 1981 г.
 Л. Мейтнер – №109 мейтнерий, 1992 г.
 В. Рентген – №111 рентгений, 2004 г.
 Н. Коперник – №112 коперниций, 2009 г.
 Г.Н. Флёрв – №114 флеровий, 2012 г.
 Ю.Ц. Оганесян – №118 оганесон, 2016 г.

Физическая основа периодичности

Все химические элементы выстраиваются в ряд по увеличению заряда ядра (атомного номера) от единицы до 118. Этот ряд естественно расчленяется на отрезки разной длины, начинающиеся активным одновалентным металлом (только №1 – неметалл водород), и заканчивающиеся благородным газом. Эти отрезки, как известно, называются периодами. Причина периодичности обнаружилась в особом характере движения и изменения энергии электронов, образующих электронную оболочку атомного ядра.

Для объяснения устойчивого движения электронов в атомах понадобилось создание квантовой теории, основы которой заложили М. Планк (1858-1947) и Н. Бор. Квантовая теория сначала была успешно применена к атому водорода, а потом с некоторыми дополнениями и ко всем другим атомам. Оказалось, что устойчивые (стационарные) орбиты электронов должны удовлетворять условиям квантования энергии – электрон на каждой орбите (орбитали) имеет определенную энергию.

Все электроны атома должны находиться в разных состояниях, и в порядке повышения заполнять орбитали с разными энергетическими и пространственными характеристиками. На орбитали может находиться один или два электрона. Орбитали группируются в т.н. подуровни *s* (одна орбиталь), *p* (три орбитали), *d* (пять орбиталей) и *f* (семь орбиталей). Подуровни объединяются в энергетические уровни, обозначаемые цифрами 1, 2, 3 и т.д. Принадлежность подуровня к определенному уровню задается цифрой. Например, $3p$ – это *p*-подуровень третьего уровня. По виду заполняющегося подуровня химические элементы группируются в *s*-, *p*-, *d*- и *f*-блоки. Порядок возрастания энергии подуровней представлен на рисунке.

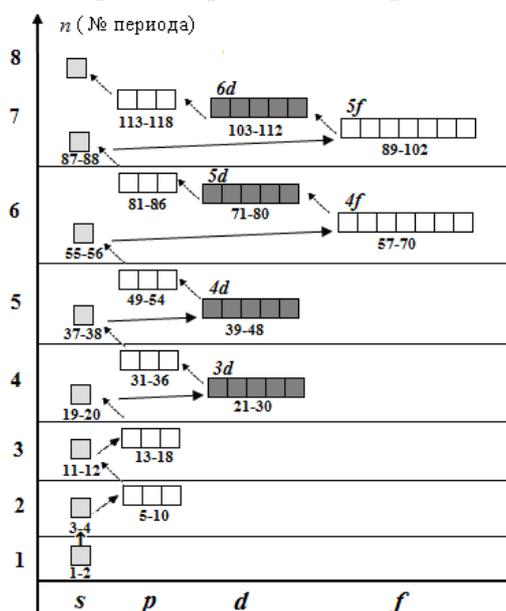


Рис. Порядок возрастания энергии подуровней

Подуровни изображены в виде прямоугольников с разным числом клеток-орбиталей. Под фигурами вставлены атомные номера элементов, у которых данный подуровень является самым высоким по энергии, т.е. внешним; у этих элементов идет его заполнение электронами. Это стандартная последовательность, полностью соответствующая периодической системе элементов. Цифры по вертикальной оси диаграммы обозначают номера периодов. Номера *d*- и *f*-подуровней не совпадают с номером периода; их обозначения вписаны над левым углом фигуры. У отдельных элементов возможны отклонения от стандартной последовательности, но в периодической таблице они не учитываются.

При сопоставлении рисунка с таблицей Менделеева (табл. 4) оказывается, что атомные номера в фигурах с одинаковым фоном соответствуют элементам в блоках таблицы с таким же фоном. В последовательных группах таблицы слева направо добавляется по одному электрону, и в каждой группе элементы имеют одинаковое число внешних (валентных) электронов. В этом и кроется причина появления химически сходных элементов по мере перехода от периода к периоду.

Таблица 4. Периодическая система химических элементов Д.И. Менделеева (блоковый вариант)

Номера групп по IUPAC																			
1	2		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Обозначения групп традиционные																			
	IA	IIA		IIIB	IVB	VB	VIB	VII B	VIII B	IB	II B	IIIA	IVA	VA	VIA	VIIA	VIIIA		
	<i>s</i> -блок		<i>f</i> -блок	<i>d</i> - блок								<i>p</i> - блок							
1	1 H	(He)															2 He		
2	3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne	
3	11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar	
4	19 K	20 Ca		21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
5	37 Rb	38 Sr		39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
6	55 Cs	56 Ba	* Ln	71 Lu	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
7	87 Fr	88 Ra	** An	103 Lr	104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Rg	112 Cn	113 Nh	114 Fl	115 Mc	116 Lv	117 Ts	118 Og

f-блок элементов – лантаноиды (Ln) и актиноиды (An)

*Ln	57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb
**An	89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No

Мысленно пройдем по последовательности химических элементов. Следом за №1 водородом идет гелий. Энергетический уровень $n=1$ у гелия заполнен, и с лития начинается второй период. Электрон появляется на подуровне $2s$; у бериллия на этом же подуровне добавляется второй электрон. После этого у бора начинается заполнение подуровня $2p$. У следующих за ним элементов подуровень $2p$ заполняется до шести электронов: №10 Ne – $1s^2 2s^2 2p^6$. Неон – это благородный газ, подобный гелию. Второй период завершен, и с натрия, похожего на литий, начинается третий период. В нем тоже 8 элементов. Очевидна периодичность изменения свойств. Четвертый период удлинён до 18 элементов, т.к. после подуровня $4s$ ближайшим по энергии оказывается подуровень $3d$. Появляется семейство из десяти металлов *d*-блока (переходные металлы). Этот ряд заканчивается на цинке, после чего заполняется подуровень $4p$, и появляются элементы от галлия до криптона – аналоги *p*-элементов 2-го и 3-го периодов. Та же последовательность заполнения электронами $5s \rightarrow 4d \rightarrow 5p$ повторяется в пятом периоде.

Шестой период, как видно из рисунка и таблицы Менделеева, удлинён еще на 14 элементов от лантана до иттербия заполнением $4f$ -подуровня. По предложению В. Гольдшмидта (1925) их стали называть лантаноидами (лантанидами). Аналоги лантаноидов в седьмом периоде названы актиноидами. Лантаноиды были своеобразной химической загадкой вплоть до 20-х годов прошлого столетия. Загадка сводится к проявлению всеми элементами семейства одной степени окисления +3, независимо от числа электронов на заполняющемся $4f$ -подуровне. Это означает

участие в формировании валентности двух электронов $6s$ -подуровня и только одного электрона $4f$ -подуровня. Лишь некоторые лантаноиды имеют добавочные менее устойчивые степени окисления $+2$ (Sm, Eu, Yb) и $+4$ (Ce, Pr, Tb). Из-за химического сходства разделение лантаноидов оказалось труднейшей технологической задачей. Лантаноиды долго не имели «постоянной прописки» в таблице. У лантана нет электрона на $4f$ -подуровне (сокращенная электронная формула $[\text{Kr}]6s^25d^1$), и его считали d -элементом. Логичнее отнести лантан к f -элементам, рассматривая отсутствие $4f$ -электрона как отклонение от стандартной последовательности. Есть и другие примеры подобных отклонений. У палладия нет электронов на внешнем s -подуровне, его электронная формула $[\text{Kr}]4d^{10}5s^0$. У следующих за ним элементов этот подуровень заполняется: Ag – $[\text{Kr}]4d^{10}5s^1$, Cd – $[\text{Kr}]4d^{10}5s^2$. Однако серебро и кадмий считаются не s -, а d -элементами.

Следом за лантаноидами идет лютеций, тоже похожий на них, и включаемый в число лантаноидов, но относящийся к d -элементам. Химическое сходство лютеция с лантаноидами мешает видеть принципиальное различие между ними. У лютеция степень окисления $+3$ равна суммарному числу электронов на внешних $6s$ - и $5d$ -подуровнях. Электроны заполненного $4f$ -подуровня в образовании связей не участвуют. У лантаноидов степень окисления $+3$ возникает с участием одного электрона $4f$ -подуровня (исключения лантан и гадолиний), вне зависимости от общего числа электронов на этом подуровне. Большинство химиков согласны с включением лютеция в d -блок, но есть сторонники и старой точки зрения [3].

Седьмой период таблицы Менделеева аналогичен шестому. Электроны заполняют подуровни $7s \rightarrow 5f \rightarrow 6d \rightarrow 7p$ с некоторыми отклонениями от стандартной последовательности.

В современной таблице Менделеева элементы f -блока заняли равноправное положение наряду с остальными элементами, и не задвигаются в «одну большую клетку» [1, 9]. Вынос лантаноидов и актиноидов в отдельные ряды под таблицей делается с единственной целью удобства печатания таблицы. В большинстве книг и отдельных изданий таблица Менделеева приводится в форме т.н. таблицы IUPAC с рекомендованной нумерацией групп от 1 до 18. Обычными сведениями об элементах, приводимыми в клетках таблицы, являются атомный номер, название, символ и атомная масса в дальтонах (Да). Эти сведения часто дополняются электронными конфигурациями атомов, степенями окисления и иногда также физическими свойствами простых веществ.

Можно уверенно утверждать, что таблица Менделеева является самой известной научной таблицей. И это вполне понятно, т.к. окружающая нас реальность, и мы сами состоим из веществ, химические элементы которых сохраняются при любых химических превращениях.

Литература (references)

1. Бабков А.В., Барабанова Т.И., Попков В.А. Общая и неорганическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа., 2016. – 384 с. [Babkov A.V., Varabanova T.I., Popkov V.A. *Obshhaja i neorganicheskaja himija*. – М.: GJeOTAR-Media., 2016. – 384 p. (in Russian)]
2. Блох А.М. «Нобелиана» Дмитрия Менделеева // Природа. – 2002. – №2. – С. 72-77. [Bloh A.M. «Nobeliana» Dmitrija Mendeleeva // Priroda. – 2002. – №2. – P. 72-77. (in Russian)]
3. Леенсон И.А. Химические элементы за минуту. – М.: Издательство АСТ., 2017. – 159 с. [Leenson I.A. *Himicheskie jelementy za minutu*. – М.: Izdatel'stvo AST., 2017. – 159 p. (in Russian)]
4. Менделеев Д.И. О месте церия в системе элементов // *Melanges physiques et chimiques*. – 1871. – Т.8. – С. 445-454. [Mendeleev D.I. *O meste cerija v sisteme jelementov* // *Melanges physiques et chimiques*. – 1871. – Т.8. – P. 445-454. (in Russian)]
5. Менделеев Д.И. Опыт системы элементов, основанный на их атомном весе и химическом сходстве // Периодический закон. – Издательство Академии наук СССР, 1958. – С. 9. [Mendeleev D.I. *Opyt sistemy jelementov, osnovannyj na ih atomnom vese i himicheskom shodstve* // *Periodicheskij zakon*. – Izdatel'stvo Akademii nauk SSSR, 1958. – P. 9. (in Russian)]
6. Менделеев Д.И. Периодическая законность химических элементов // *Liebig's Annalen*. – 1871. – Т.8., Вып.2. – С. 133-229. [Mendeleev D.I. *Periodicheskaja zakonnost' himicheskikh jelementov* // *Liebig's Annalen*. – 1871. – Т.8., Iss.2. – P. 133-229. (in Russian)]
7. Менделеев Д.И. Элементы (химические) // Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона. – 1904. – Т.40. – Полутом 80. – С. 632-636. [Mendeleev D.I. *Jelementy (himicheskie)* // *Jenciklopedicheskij slovar' Brokgauza i Efrona*. – 1904. – Т.40. – Polutom 80. – P. 632-636. (in Russian)]
8. Фигуровский Н.А. Открытие элементов и происхождение их названий. – М.: Наука., 1970. – 208 с. [Figurovskij N.A. *Otkrytie jelementov i proishozhdenie ih nazvanij*. – М.: Nauka., 1970. – 208 p. (in Russian)]
9. Эмсли Дж. Элементы. – М.: Мир., 1993. – 256 с. [Jemslj Dzh. *Jelementy*. – М.: Mir., 1993. – 256 p. (in Russian)]

10. Meyer L. Die modernen Theorien der Chemie und ihre Bedeutung fur die Chemische Statik. – Breslau, 1864. – 137 p.

Информация об авторах

Фаращук Николай Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и медицинской химии ФГБОУ ВО «Смоленский Государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nfaraschuk@mail.ru

Бабков Александр Васильевич – доктор химических наук, профессор кафедры химии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). E-mail: ababkov3@rambler.ru