

КЕМЕРОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР МИРОВОГО УРОВНЯ «КУЗБАСС»
МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ КУЗБАССА
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ И
РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ ИМЕНИ Е.Д. ГОЛЬДБЕРГА ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ТОМСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
ИНСТИТУТ ТЕХНОЛОГИЙ И ИННОВАЦИОННОГО МЕНЕДЖМЕНТА В ГОРОДЕ КУЛЯБ
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "АРТ-ЛАЙФ"



Арт Лайф

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ

II Международной научно-практической конференции

«Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы»

Часть 1

29-30 ноября 2022 года

Кемерово

УДК 615(082)
ББК 52.81я43
И 730

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы: материалы II Международной научно-практической конференции (Кемерово, 29-30 ноября 2022 г.) Часть 1 / отв. ред. Ю. С. Федорова, В. В. Халахин. Кемерово: КемГМУ, 2022. – 410 с.

В сборнике представлены материалы докладов специалистов экспериментальной и практической фармакологии, специалистов смежных областей поиска и применения лекарственных препаратов, а также преподавателей, молодых ученых, клинических ординаторов, аспирантов и студентов ВУЗов.

Редакционная коллегия выпуска: проф. д-р мед. наук Т. В. Пьянзова, проф. д-р мед. наук Д. Ю. Кувшинов, канд. фарм. наук Ю. С. Федорова, канд. фарм. наук В. В. Халахин

**Материалы публикуются в авторской редакции.
ISBN 978-5-8151-0293-4**

© *ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный
медицинский университет» Минздрава России, 2022*

СОДЕРЖАНИЕ

Аев Е.С., Береговых Г.В., Нозимова Ш.Л., Денисова С.В.	9
РОЛЬ ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗА	
Аев С.С., Береговых Г.В., Талбакзода Ш.С.	16
КАРДИОПРОТЕКТИВНОЕ СВОЙСТВО β-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД	
Бобизода Г.М., Саидзода Х.Х.	22
КАРОТИНОИДЫ И ФЕНОЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА В МОРКОВИ, ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ В ТАДЖИКИСТАНЕ	
Балакай Н.Е., Береговых Г.В., Мадалиева З.Н., Третьяк В.М.	29
ОСЛОЖНЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ НАРКОЗА НА РАБОТУ ГОЛОВНОГО МОЗГА	
Башмакова А.Д.	34
БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ДЕМЕНЦИИ	
Береговых Г.В., Денисова С.В., Халахин В.В., Жданова А.В., Носирова Н.А., Котова Т.В., Вальнюкова А.С.	40
ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА ФЛАВОНОИДОВ ТРАВЫ HEDYSARUM ALPINUM L. И CHAMERION ANGUSTIFOLIUM L.	
Береговых Г.В., Каримова Г.Л., Денисова С.В., Третьяк В.М., Макшанова Г.П., Будаев А.В., Халахин В.В.	49
ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА CHAMERION ANGUSTIFOLIUM L. НА ПОВЕДЕНИЕ МЫШЕЙ В ТЕСТЕ ОТЧАЯНИЯ	
Береговых Г.В., Подсевалова С.И., Горбатюк С.А., Давлятов А.Ш.	54
НОВЫЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОРФИНА В МЕДИЦИНЕ	
Бугрова Д.М., Кузнецова А.О., Денисова С.В., Бобоева Д.К., Халахин В.В., Третьяк В.М.	61
ИММУНОТЕРАПИЯ ПРИ ОНКОЛОГИИ	
Будаев А.В., Разумов А.С., Макшанова Г.П., Амирльони Б.С., Третьяк В.М.	68

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ ПОСТРЕАНИМАЦИОННОЙ РЕПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА	
Будаев А.В., Разумов А.С., Макшанова Г.П., Баротов Ю.А., Третьяк В.М.	89
ВЛИЯНИЕ ИНГИБИРОВАНИЯ ПРОТЕОЛИЗА НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ, У ЖИВОТНЫХ ПЕРЕНЕСШИХ КЛИНИЧЕСКУЮ СМЕРТЬ	
Вальнюкова А. С., Котова Т. В., Федорова Ю. С., Навин Бхатия Шетти	99
ПОДСЛАСТИТЕЛИ В СОСТАВЕ ЛЕДЕНЦОВОЙ КАРАМЕЛИ	
Вальнюкова А. С., Котова Т. В., Федорова Ю. С. , Раджеш Виттал Шетти	105
РАСЧЕТ КАЛОРИЙНОСТИ ЛЕДЕНЦОВОЙ КАРАМЕЛИ	
Васильева Э.А. Каретников Т.А., Береговых Г.В., Мисиров А.А.	111
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ 1 И 2 ПОКОЛЕНИЯ	
Волчкова А.О., Гринвальд С.Е., Халахин В.В., Мадмуродова Д.Б., Береговых Г.В., Третьяк В.М.	120
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	
Гаврилова А.В., Рейникова В.Е., Халахин В.В., Третьяк В.М., Денисова С.В., Абдуллозода Д.Ш.	129
ПРИМЕНЕНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ В ФАРМАКОТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ АНТИПСИХОТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ	
Галушко А.В., Карманова А.С., Камолзода С.А., Халахин В.В., Денисова С.В., Береговых Г.В.	135
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПРОДВИНУТОЙ ТЕРАПИИ	
Денисова С.В., Федорова Ю.С., Суслов Н.И.², Жалсрай А., Будаев А.В., Макшанова Г.П., Халахин В.В.	143
ИЗУЧЕНИЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ	

Долматова В.Ю., Гамбаров А.З., Сафаров З.Ю., Денисова С.В. КЕТАМИНОВЫЙ АНАЛЬГЕТИК В НОВОМ ОБЛИЧИИ	153
Еликов А.В., Коростелева М.М. ОСОБЕННОСТИ НУТРИТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ РАЦИОНОВ СПОРТСМЕНОВ, ЗАВЕРШИВШИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ	160
Ершов К.И., Бахарева К.И., Байкалов Г.И., Мадонов П.Г. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОГО ДРЕНАЖА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНСУЛЬТЕ	166
Завырылина П.Н., Денисова С.В., Береговых Г.В., Третьяк В.М., Халахин В.В., Шоева С.А. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ	171
Казакова А. Е., Копылова Н.А., Береговых Г.В., Солизода М.М. РОЛЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ КОМБАТАНТНОГО ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО	178
Клевцова А.В., Соломатина А.А., Федорова Ю.С., Береговых Г.В., Будаев А.В., Макшанова Г.П., Жалсрай А. ВЫЯВЛЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ОТ ГОЛОВНОЙ БОЛИ СРЕДИ СТУДЕНТОВ КЕМГМУ	187
Кобелькова И.В., Коростелева М.М., Кобелькова М.С. ОСОБЕННОСТИ ПОТРЕБНОСТИ В ОСНОВНЫХ ПИЩЕВЫХ ВЕЩЕСТВАХ И ЭНЕРГИИ У СПОРТСМЕНОВ РАЗНОГО ПОЛА	193
¹Котова Т. В., Вальнюкова А. С., Федорова Ю. С., Анил Дабке ОЦЕНКА ПРОГНОЗА ЦИТОЛИЗА НА ОСНОВАНИИ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ	199
Котова Т. В., Вальнюкова А. С., Федорова Ю. С., Навин Бхатия ВЛИЯНИЕ МНОГОКРАТНОГО ПРИЕМА РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ НА БИОМАРКЕРЫ ЦИТОЛИЗА	205
Котова Т.В., Вальнюкова А.С., Федорова Ю.С., Раджеш Виттал Шетти	211

ВЛИЯНИЕ МНОГОКРАТНОГО ПРИЕМА КОФЕИНА НА
БИОМАРКЕРЫ ЦИТОЛИЗА

Курбангалеева Т.А., Петрова М.А., Студенкова М.С., Халахин В.В. 217

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ
ХОРЕИ ПРИ БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА

**Макшанова Г.П., Будаев А.В., Разумов А.С., Олейник П.А., Олейник
И.Р., Жалсрай А., Третьяк В.М.** 224

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ПОЛИТРАВМЕ

**Макшанова Г.П., Будаев А.В., Разумов А.С., Олейник П.А., Олейник
И.Р., Жалсрай А., Третьяк В.М.** 230

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА ПРИ ПОЛИТРАВМЕ

Мирворисова З.Ш., Файзуллаева К.Р., Бабарахимова С.Б. 236

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОКОРРЕКЦИИ РАССТРОЙСТВ ПИЩЕВОГО
ПОВЕДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ С
УЧЁТОМ ГЕНДЕРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ

Мохонько Л.А., Куц О.В., Астахова Н.В. 242

ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ УЧРЕЖДЕНИЯ,
ОКАЗЫВАЮЩЕГО СТАЦИОНАРНУЮ ПОМОЩЬ

**Олейник И.Р., Макшанова Г.П., Олейник П.А., Каретникова В.Н.¹,
Голубовская Д.П., Осокина А.В., Жалсрай А.** 249

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ
С НАРУШЕНИЕМ И БЕЗ НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Олейник Л. А., Мадонов П. Г. 257

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ SARS-CoV-2
РЕКОМБИНАНТНОГО ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ИНТЕРФЕРОНА ЛЯМБДА-1

Олимов М.А., Шарофова М.У., Ходжаева Ф.М. 263

ПОЛИСАХАРИДНЫЙ ГЕЛЬ С ИНКАПСУЛИРОВАННЫМ МАСЛОМ
ОБЛЕПИХИ (HIPPOURAE RHAMNOIDES): ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ

Помыткина Т.Е., Симанович Е.В., Волчкова С.М. 269

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ХОБЛ И МЕТОДЫ ИХ
КОРРЕКЦИИ

Помыткина Т.Е., Симанович Е.В., Гетман Д.А. 275

ТЕРАПИЯ ГОНАРТРОЗА ХОНДРОПРОТЕКТОРАМИ	
Помыткина Т.Е., Симанович Е.В., Маслова Ж. И.	280
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ВНЕЛЕГОЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА	
Разумов А.С., Будаев А.В., Макшанова Г.П., Амирльони Б.С., Третьяк В.М.	286
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ	
Рохмистрова Н.С., Имомалиев С.Ф., Федорова Ю.С., Халахин В.В., Вальнюкова А.С., Котова Т.В.	293
ИССЛЕДОВАНИЕ ВОДНО-СПИРТОВОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ ТРАВЫ EURATORIUM CANNABINUM L. МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ	
Рохмистрова Н.С., Федорова Ю.С., Имомалиев С.Ф., Халахин В.В., Котова Т.В., Вальнюкова А.С.	307
ИССЛЕДОВАНИЕ ВОДНО-СПИРТОВОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ ТРАВЫ EURATORIUM CANNABINUM L. МЕТОДОМ ЖИДКОСТНОЙ КОЛОНОЧНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ	
Серебрякова Р.А., Куш О.В.	320
ПУТИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ПАЦИЕНТА ПРИ ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ	
Тарасова О.Л., Иванов В.И., Ашурзода М.Т.	326
К ВОПРОСУ О НООТРОПНОМ ДЕЙСТВИИ ХОЛИНА: УРОВЕНЬ ПОТРЕБЛЕНИЯ ХОЛИНА И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СТУДЕНТОВ	
Федорова Ю.С., Береговых Г.В., Халахин В.В., Денисова С.В., Жалсрай А., Будаев А.В.	333
ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТОВ РАСТЕНИЙ РОДА HEDYSARUM НА ПОВЕДЕНЧЕСКУЮ РЕАКЦИЮ МЫШЕЙ В ТЕСТЕ ПРИНУДИТЕЛЬНОГО НЕИЗБЕГАЕМОГО ПЛАВАНИЯ ПО МЕТОДУ PORZOLT	
Федорова Ю.С., Миракова И.А., Халахин В.В., Денисова С.В., Макшанова Г.П., Будаев А.В.	342

- ИЗУЧЕНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНОГО ЭФФЕКТА РАСТЕНИЙ РОДА HEDYSARUM И РОДА GARCINIA
Федорова Ю.С., Халахин В.В., Денисова С.В., Третьяк В.М., Будаев А.В., Макшанова Г.П., Жалсрай А. 352
- ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТА ТРАВЫ HEDYSARUM ALPINUM L. НА ЭКСТРАПОЛЯЦИОННОЕ ИЗБЕГАНИЕ КРЫС
Халахин В.В., Береговых Г.В., Денисова С.В., Жданова А.В., Котова Т.В., Вальнюкова А.С., Зубайдуллаев Н.К. 361
- ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА ФЛАВОНОИДОВ КОРНЕЙ HEDYSARUM NEGLECTUM LEDEB. И HEDYSARUM THEINUM KRASNOB
Харина И.А. 369
- СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДИКИ ПОСТРОЕНИЯ КОНКУРЕНТНЫХ КАРТ
Чахлова В.Ю., Юрченко Д.М., Газдиев Р.М., Сикандарзода М.М., Денисова С.В., Халахин В.В. 375
- ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ НА ПРИМЕРЕ НЕКОТОРЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ПЕРЕЧНЯ ЖНВЛП
Черепковская М. В., Денисова С.В., Саидова О.Э., Береговых Г.В., Халахин В.В. 381
- ТОП-5 ЛУЧШИХ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ ДЛЯ МОЛОДЫХ ДЕВУШЕК
Шачнев Е.В., Тагина Е.Г., С.В. Денисова 387
- ВЛИЯНИЕ АМФЕТАМИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА
Шохиён А.Н., Косимов М.К., Алиева Ш.Р., Мухидинов З.К. 393
- ЭФИРНЫЕ МАСЛА: ЭКСТРАКЦИЯ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПИЩИ
Шукронаи С.Ю., Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Денисова С.В., Береговых Г.В., Халахин В.В. 403
- СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ КСАНТОНСОДЕРЖАЩИХ РАСТЕНИЙ

РОЛЬ ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗА

Аев Е.С.¹, Береговых Г.В.¹, Нозимова Ш.Л.², Денисова С.В.¹

¹ *ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»*

Минздрава России, Россия, г. Кемерово;

² *Министерство промышленности и новых технологий республики
Таджикистан институт технологий и инновационного менеджмента
в г. Куляб, Таджикистан*

THE EFFECT OF CHONDROPROTECTORS IN OSTEOARTHRITIS

Aev E.S.¹, Beregovykh G.V.¹, Nozimova Sh.L.², Denisova S.V.¹

¹ *Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo;*

² *Ministry of Industry and New Technologies of the Republic of Tajikistan
Institute of Technology and Innovation Management in Kulyab, Tajikistan*

Аннотация: Остеоартроз (остеоартрит) является актуальной проблемой современного общества, т.к. большинство людей ведет сидячий образ жизни, что усугубляется появлением лишнего веса. Однако, и при нерациональной физической нагрузке поражаются суставы, с возникновением микрповреждений, способных причинить непоправимый ущерб здоровью. В России при выборе лечения остеоартрозов в основном ориентируются на клинические рекомендации Европейского Общества по Клиническим и Экономическим Аспектам Остеопороза и Остеоартрита (ESCEO), в которых ведущую роль отводится хондропротекторам.

Ключевые слова: хондропротекторы, остеоартроз, хрящевая ткань.

Abstract: Osteoarthritis (osteoarthritis) is an urgent problem of modern society, because most people lead a sedentary lifestyle, which is aggravated by the appearance of excess weight. However, even with irrational physical exertion, joints are affected, with the occurrence of micro-injuries that can cause irreparable damage to health. In Russia, when choosing the treatment of osteoarthritis, they

mainly focus on the clinical recommendations of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO), in which chondroprotectors play a leading role.

Keywords: chondroprotectors, osteoarthritis, cartilage tissue.

Введение

Остеоартроз является одной из наиболее распространенных причин инвалидности пожилых людей из-за поражения суставов. Разными формами остеоартроза в мире страдает более 300 млн человек. Актуальность проблемы лечения остеоартроза обусловлено не только его высокой распространенностью, но и физическими, эмоциональными и социальными осложнениями, которые вызывает заболевание: снижение двигательной активности, потеря трудоспособности, снижение качества жизни и социальной дезадаптации, при тяжелом течении заболевания ограничивается способность к самообслуживанию. Общемировая тенденция к старению населения предполагает постоянное увеличение количества больных с остеоартрозом.

Цель исследования - установить патологические изменения в суставе при остеоартрозе и обосновать принципы действия хондропротекторов.

Объекты и методы исследования

Сравнительный анализ информационных материалов о влиянии хондропротекторов на сустав, пораженный остеоартрозом. Информация взята из открытых электронных библиотек: PubMed, e-library, NLM, elpub, КиберЛенинка.

Результаты и их обсуждение

В патогенезе остеоартрита ведущую роль играет нарушение биомеханики, т.е. несоответствие между механической нагрузкой на сустав и способностью сустава противостоять этой нагрузке.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Изменение структуры хрящевой ткани объясняется нарушениями обменных процессов, причиной которых могут быть возрастные изменения, системные заболевания, метаболические нарушения, изменение уровня гормонов в период менопаузы. Провоцировать эти процессы могут также травмы, инфекции, повышенные нагрузки [2].

Выделяют несколько поколений препаратов, обладающих хондропротекторными свойствами, условно делятся на три подгруппы: препараты-мукополисахариды (разновидность заместительной терапии), стимуляторы синтеза протеогликанов и прочие, в том числе комбинированные средства [6]. Чаще ведут деление по составу на три группы:

1. Монопрепараты хондроитина сульфата.
2. Монопрепараты глюкозамина сульфата.
3. Комбинированные хондропротекторы чаще всего содержат сумму глюкозамина и хондроитина, а также лекарственные средства других групп.

К группе мукополисахаридных препаратов относятся хондроитин сульфат (хонсурид, структум, мукосат) и долго применявшийся, но недавно снятый с производства мукополисахарида моносουλфат (артепарон).

Для предотвращения полного разрушения хрящевой ткани в лечении остеоартроза используют такие лекарственные средства, как хондропротекторы, которые позволяют остановить дегенеративные процессы, а также восстановить пораженные участки, т.к. способствуют синтезу собственного коллагена.

Процесс дегенерации хрящевой ткани можно представить следующим образом: действие повреждающего фактора на сустав, ухудшение диффузного поступления питательных веществ к хондроцитам; развитие дистрофии в хондроцитах; уменьшение синтеза гликозаминогликанов; гликопротеинов и волокон коллагена. Особенности строения хряща

определяет его питание диффузно через синовиальную жидкость. Изменения на молекулярном уровне в дальнейшем приводят к нарушениям на тканевом и организменном уровнях (деградация хряща и костной ткани, образование остеофитов, воспаление и т. д.) и сопровождается болью и потерей или снижением функционирования суставов [5].

В основе действия препаратов, применяемых при лечении артрозов, лежит попытка влияния на состав синовиальной жидкости. Дело в том, что при развитии остеоартроза кластеры патологических хондроцитов способствуют выработке неполноценного основного вещества хрящевой ткани, которое становится частично деполимеризованным, со сниженным содержанием глюкозаминогликанов. От содержания последних зависят «смазочные» свойства суставной жидкости, выделяющейся из хрящевого матрикса при повышении механических нагрузок на сустав. При этом в синовиальной жидкости уменьшается количество гиалуроновой кислоты, что также является важным фактором хондропротекции.

Немаловажную роль в развитии остеоартроза играет реакция воспаления, при которой в пораженной хрящевой ткани вырабатываются медиаторы воспаления: цитокины, простагландины, ФНО- α , оксид азота, лейкотриены. Медиаторы воспаления, во-первых, оказывают токсическое действие на клетки хрящевой ткани, а, во-вторых, они инициируют в хондроцитах синтез матриксных протеиназ, разрушающих коллаген и протеогликаны. что приводит к еще большему повреждению хондроцитов и межклеточного матрикса [7].

Традиционно считалось, что хондропротекторы воздействующие только на трофику и структуру хряща, частично его восстанавливая. Но наблюдение за клинические применения исследуемой группы лекарственных средств выяснилось, что уменьшение болевого синдрома наступает значительно раньше восстановления структуры хрящевой ткани. Исследование механизма действия хондропротекторов привело к

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

выявлению у них противовоспалительных и анальгетических свойств благодаря ингибированию провоспалительные цитокины, что позволяет предположить перспективность их применения в терапии других хронических болевых синдромов [3].

Влияние хондропротекторов на уменьшение системного воспаления может быть применено для профилактики и лечения ряда онкологические и сердечно-сосудистые заболеваний, в основе которых оно лежит.

Стимуляторы синтеза протеогликанов представлены глюкозамина моносульфатом. Глюкозамина моносульфат является субстратом синтеза протеогликанов хондроцитами, участвует в синтезе глюкуроновой кислоты (вещества, обеспечивающего вязкость внутрисуставной жидкости), а также подавляет активность металлопротеиназ (коллагеназы, фосфолипазы 2). Таким образом, препарат оказывает двойной эффект — противовоспалительный и хондропротективный.

Комбинация препаратов глюкозамина и хондроитина сульфата - при комбинации данных веществ эффект усиливается, что выражается в уменьшении болевого синдрома, улучшении подвижности сустава, ускорении регенеративных процессов [4].

Целесообразность комбинации двух основных препаратов с хондропротективной активностью объясняется возможностью потенцирования положительного эффекта каждого из них, что глюкозамин и хондроитин являются синергистами и при совместном применении дополняют и усиливают действие друг друга.

В Японии проводились пилотного исследования использования комбинации хондроитина и глюкозамина с добавлениями антиоксидантов и микроэлементов в лечении болевого синдрома, в результате отмечалось существенное уменьшение болевого синдрома.

Добавление дополнительно аскорбиновой кислоты (антиоксидант) способствует защите хондроцитов от распада, продлению жизненного

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

цикла и профилактике воспалительных процессов. Эта комбинация лекарственных веществ наиболее оптимально налаживает метаболические процессы внутри сустава и эффективно устраняет боль.

При аллергии на белок, следует выбрать хондропротекторы из морепродуктов.

Препараты, содержащие в составе мукополисахариды, нельзя принимать диабетикам, при печеночной и почечной недостаточности, язве и других болезнях ЖКТ. Глюкозамин способен изменять толерантность к глюкозе, что следует учитывать при сахарном диабете

Все чаще появляются новые данные и проводятся клинические исследования, оценивающие эффект хондропротекторов при заболеваниях позвоночника, хронической люмбагии и дегенерации межпозвонкового диска, результаты которых оказываются довольно противоречивыми.

Получены данные, свидетельствующие в пользу наличия аддитивного эффекта при совместном применении глюкозамина сульфата и НПВС. Одним из факторов, обуславливающих аддитивность, является нивелирование неблагоприятного воздействия НПВС на структуру хряща. Средства, содержащие НПВС, с осторожностью применяются при гастропатии (гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь и другие) из-за отрицательного воздействия на слизистые ЖКТ [1].

Примером удачной комбинации может служить препарат инолтра, объединяющий в себе ряд компонентов, и в их числе хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат, а также ω -6-жирные кислоты, обладающие самостоятельным противовоспалительным действием.

Выводы

В ходе исследования рассмотрено действие хондропротекторов при остеоартрозе. Исходя из обработанных данных, можно сделать вывод, что в результате применения хондропротекторов в комплексном лечении артроза

замедляется прогрессирование болезни, что позволяет больным вести полноценную жизнь с сохранением подвижности.

Список литературы:

1. Береговых Г.В., Денисова С.В., Баркин И.М., Мазур Е.А. Исследование флавоноидов травы *Eupatorium cannabinum* L // В сборнике: Фармацевтическая ботаника: современность и перспективы. Сборник материалов IV Межвузовской научно-практической конференции, посвященной 100-летию Самарского государственного медицинского университета. Под редакцией В.А. Куркина. - 2019. - С. 71-75.

2. Береговых Г.В., Федорова Ю.С., Филонова М.В. Исследование состава фурукумаринов из клеточной ткани *Conium maculatum* L. методами хроматографии // В сборнике: Синтез наук как основа развития медицинских знаний. Сборник материалов I Межвузовской научно-практической конференции с международным участием. Под редакцией Н.П. Аввакумовой. - 2020. - С. 411-416.

3. Рохмистрова Н.С., Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Денисова С.В., Жалсрай А., Береговых Г.В., Третьяк В.М., Халахин В.В., Хромова Н.Л. Исследование противовоспалительной активности *Eupatorium cannabinum* L. // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 233-237.

3. Федорова Ю.С., Береговых Г.В., Баркин И.М., Суслов Н.И. Исследование противовоспалительной активности некоторых растительных экстрактов / Национальное здоровье. - 2019. - № 4. - С. 53-57.

4. Федорова Ю.С. Сравнительное фитохимическое исследование некоторых видов растений рода *Hedysarum* // автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Самарский государственный медицинский университет. Самара, 2011. – 13 с.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

5. Федорова Ю.С., Филонова М.В., Береговых Г.В., Чурин А.А. Способ выделения суммы фурукумаринов из травы болиголова пятнистого (*Conium maculatum* L., сем. Ариáceае) // Патент на изобретение RU 2706119 С1, 14.11.2019. Заявка № 2018144827 от 17.12.2018.

6. Филонова М.В., Федорова Ю.С., Береговых Г.В., Чурин А.А. Фармакологическая активность фурукумаринов, выделенных из клеточной культуры болиголова пятнистого (*Conium maculatum* L.) // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2018. - Т. 81. - № 5. - С. 257.

7. Халахин В.В. Сравнительное исследование препаратов и биологически активных добавок с ноотропным действием современными физико-химическими методами // автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук // Самарский государственный медицинский университет. Самара, 2012. – 23 с.

КАРДИОПРОТЕКТИВНОЕ СВОЙСТВО β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

Аев С.С.¹, Береговых Г.В.¹, Талбакзода Ш.С.²

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Россия, г. Кемерово;

² Министерство промышленности и новых технологий республики

Таджикистан институт технологий и инновационного менеджмента

в г. Куляб, Таджикистан

CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES

β -ADRENOBLOCKERS IN THE PERIO-OPERATIVE PERIOD

Aev S.S.¹, Beregovykh G.V.¹, Talbakzoda Sh.S.²

¹ *Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo;*

*² Ministry of Industry and New Technologies of the Republic of Tajikistan
Institute of Technology and Innovation Management in Kulyab, Tajikistan*

Аннотация: В статье представлено применение β -адреноблокаторов в качестве кардиопротективных средств при проведении кардиальных и некардиальных операций.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, адреноблокаторы реваскуляризация, периоперационный период.

Abstract: The article presents the use of β -blockers as cardioprotective agents during cardiac and non-cardiac operations.

Keywords: coronary heart disease, adrenergic blockers revascularization, perioperative period.

Введение

Бета-адреноблокаторы - современные антагонисты β_1 -адренергических рецепторов характеризуются максимальной избирательностью, короткой или средней продолжительностью действия. Механизм кардиопротекции в основном включает:

- уменьшение силы и частоты сердечных сокращений и, как следствие, снижение потребности миокарда в кислороде;
- увеличение кровотока по коронарным сосудам из-за увеличения диастолы;
- снижение внутриклеточной концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах в следствие ингибирования цАМФ-зависимого внутриклеточного биохимического каскада.

Объекты и методы исследования

Анализ литературы по теме исследования и обобщение сведений.

Результаты и их обсуждение

Некардиальные операции. В исследование POISE был включен 8351 пациент, препаратом исследования был метопролола сукцинат. Пациенты были подвержены только некардиальной хирургии. В результате исследования было получено достоверное снижение осложнений, но было выявлено увеличение общей летальности из-за роста послеоперационных инсультов. К их появлению привело применение высоких доз β -адреноблокаторов длительного действия без предварительного титрования дозы [4, 5, 10, 11]. Не менее значимым ограничением исследования является применение β -адреноблокатора, основанное на максимальной дозировке препарата, а не на достижении положительных эффектов. Таким образом, консервативное назначение высоких доз адреноблокаторов без титра дозы нецелесообразно и опасно для пациентов, которые подвергаются некардиальным хирургическим вмешательствам [6, 12, 13].

Полной противоположностью исследованию POISE являются два последних исследования цикла DECREASE, IV и V. В этих исследованиях применение β -адреноблокатора проводилось в течение продолжительного времени, до 30 суток, до операции. Доза препарата четко титровалась до достижения целевой частоты сердечных сокращений. В исследовании DECREASE IV оценивалось применение β -адреноблокатора бисопролола при некардиальных операциях. Искомая ЧСС, достигнутая в исследовании, составляла 50–70 ударов в минуту. Снижение кардиальной смерти и инфаркта в этом исследовании составило 2,1 против 6,0 %. При этом отсутствовали достоверные различия в частоте развития инсульта. В связи с этим терапию следует начинать в интервале от 30 до 2 сут до операции, используя маленькие дозы и титруя эффект, для достижения положительного результата и снижения риска осложнений [9].

В исследовании DECREASE V проводилась оценка применения β -адреноблокатора бисопролола при планируемых сердечных операциях. Показатели ЧСС, планируемые в исследовании, составили 60–65 ударов в

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

минуту, но у пациентов с частотой менее 65 в минуту отмечалось меньшее развитие осложнений при сосудистых операциях - 1,3 против 5,2 % [5, 13].

Кардиохирургические операции. β -адреноблокаторы включены в зарубежные рекомендации в качестве компонента предоперационного лечения ИБС, обеспечивающего профилактику ишемического несоответствия в миокарде. В этом случае отменять эти препараты перед операцией не следует. Есть данные, что β -адреноблокаторы при выполнении реваскуляризации миокарда обеспечивают уменьшение частоты периоперационного малокровия и снижение риска госпитальной смертности. В настоящее время предложений по реализации такой тактики при реваскуляризации миокарда нет [1, 3]. При других кардиохирургических операциях результаты использования этих препаратов варьируются и продолжают изучаться [2, 7, 8, 14]. Неоднократные попытки включить β -адреноблокаторы в состав кардиоплегических препаратов также не обеспечили конкретных результатов, хотя интерес к этому аспекту использования препаратов сохраняется.

Выводы

Таким образом, проблема фармакологической кардиопротекции и на сегодняшний момент актуальна. Отличительными ее чертами являются не только постоянно углубляющийся уровень исследований, но и частое появление новых гипотез, концепций, фармакологических агентов и методических подходов.

Список литературы:

1. Береговых Г.В., Денисова С.В., Баркин И.М., Мазур Е.А. Исследование флавоноидов травы *Eupatorium cannabinum* L // В сборнике: Фармацевтическая ботаника: современность и перспективы. Сборник материалов IV Межвузовской научно-практической конференции,

посвященной 100-летию Самарского государственного медицинского университета. Под редакцией В.А. Куркина. - 2019. - С. 71-75.

2. Береговых Г.В., Федорова Ю.С., Филонова М.В. Исследование состава фурукумаринов из клеточной ткани *Copium maculatum* L. методами хроматографии // В сборнике: Синтез наук как основа развития медицинских знаний. Сборник материалов I Межвузовской научно-практической конференции с международным участием. Под редакцией Н.П. Аввакумовой. - 2020. - С. 411-416.

3. Большаков В.В., Сапожков А.В., Денисова С.В. Влияние комбинации дроперидола и трамадола на гемостаз кроликов // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2002. - Т. 65. - № 5. - С. 50-52.

4. Денисова С.В. Влияние этацизина, пиромекаина, аллапинина и боннекора на свертывающую активность крови в условиях экспериментальной транзиторной ишемии миокарда // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Сибирский государственный медицинский университет. Томск. - 1993. – 18 с.

5. Денисова С.В., Малкова О.Л., Третьяк В.М. Влияние лекарственных средств, применяемых при острой ишемии миокарда, на гемостаз // Медицина в Кузбассе. - 2005. - Т. 4. - № 4. - С. 42-45.

6. Денисова С.В., Сапожков В.А. Влияние сердечно-сосудистых средств на систему гемостаза // Экспериментальная и клиническая фармакология. -1995. - Т. 58. - № 4. - С. 66.

7. Сапожков А.В., Денисова С.В. Влияние сердечно-сосудистых средств на систему гемостаза в условиях ишемии миокарда // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1995. - Т. 58. - № 4. - С. 63-68.

8. Федорова Ю.С., Былин П.Г., Береговых Г.В., Денисова С.В., Третьяк В.М., Суслов Н.И. Исследование содержания флавоноидов некоторых растений рода *Hedysarum* И *Eupatorium* // В сборнике: Медико-биологические и нутрициологические аспекты здоровьесберегающих технологий. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2020. - С. 120-123.

9. Федорова Ю.С., Денисова С.В., Береговых Г.В., Третьяк В.М. Исследование кардиопротекторных свойств эстракта травы *Hedysarum alpinum* L. // В сборнике: Синтез наук как основа развития медицинских знаний. Сборник материалов I Межвузовской научно-практической конференции с международным участием. Под редакцией Н.П. Аввакумовой. - 2020. - С. 88-93.

10. Федорова Ю.С. Сравнительное фитохимическое исследование некоторых видов растений рода *Hedysarum* // автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Самарский государственный медицинский университет. Самара, 2011. – 13 с.

11. Федорова Ю.С., Филонова М.В., Береговых Г.В., Чурин А.А. Способ выделения суммы фурукумаринов из травы болиголова пятнистого (*Conium maculatum* L., сем. *Apiaceae*) // Патент на изобретение RU 2706119 C1, 14.11.2019. Заявка № 2018144827 от 17.12.2018.

12. Федорова Ю.С., Южалин А.Е., Сухих А.С., Котова Т.В., Захарова Ю.В. Экстракт травы *Hedysarum alpinum* L. как компонент продуктов функционального питания с кардиопротективным действием // Индустрия питания. 2019. - Т. 4. - № 3. - С. 52-57.

13. Филонова М.В., Федорова Ю.С., Береговых Г.В., Чурин А.А. Фармакологическая активность фурукумаринов, выделенных из клеточной культуры болиголова пятнистого (*Conium maculatum* L.) // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2018. - Т. 81. - № 5. - С. 257.

14. Халахин В.В. Сравнительное исследование препаратов и биологически активных добавок с ноотропным действием современными физико-химическими методами // автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Самарский государственный медицинский университет. Самара, 2012. – 23 с.

**КАРОТИНОИДЫ И ФЕНОЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА В МОРКОВИ,
ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ В ТАДЖИКИСТАНЕ**

Бобизода Г.М.¹, Саидзода Х.Х.²

Д.ф.н., профессор кафедры органической химии

*¹Таджикский национальный университет, г. Душанбе, Республика
Таджикистан;*

*²Государственное образовательное учреждение Республиканского
медицинского колледжа, соискатель кафедры биохимии и генетики, г.
Душанбе, Республика Таджикистан*

**CAROTENOIDS AND PHENOLIC SUBSTANCES IN CARROTS GROWING IN
TAJIKISTAN**

Bobizoda G.M.¹, Saidzoda Kh.Kh.²

*¹Doctor of Philosophy, Professor of the Department of Organic Chemistry
Tajik national university, Dushanbe, Republic of Tajikistan*

*²State educational institution of the Republican Medical College,
applicant for the Department of Biochemistry and Genetics, Dushanbe, Republic
of Tajikistan*

Аннотация: Изучено содержание в моркови, произрастающей в Таджикистане содержание каротиноидов и фенольных веществ. Показано, что самым удобным экстрагентом является спирт этиловый с концентрацией 70%. С использованием УФ-спектрофотометрии и тонкослойной хроматографии проведен анализ спектра поглощения водно-спиртового экстракта моркови. Установлено, что содержание суммы каротиноидов составляет 41,6-71,62, фенольных соединений – 159-259 мг/кг в пересчете на катехин. Среди каротиноидов обнаружены β -каротин (λ_{\max} = 423-427, 448-452, 476-480 нм), ликопин (λ_{\max} = 444-448, 470-474 нм).

Ключевые слова: морковь – каротин – ликопин – фенольные соединения

Abstract: The content of carotenoids and phenolic substances in carrots growing in Tajikistan was studied. It has been shown that the most convenient extractant is ethyl alcohol with a concentration of 70%. Using UV spectrophotometry and thin-layer chromatography, an analysis of the absorption spectrum of a water-alcohol extract of carrots was carried out. It has been established that the content of total carotenoids is 41.6-71.62, phenolic compounds - 159-259 mg/kg in terms of catechin. Among the carotenoids, β -carotene (λ_{\max} = 423-427, 448-452, 476-480 nm), lycopene (λ_{\max} = 444-448, 470-474 nm) were found.

Keywords: carrot - carotene - lycopene - phenolic compounds

Морковь (*Daucus carota* L.) является классическим источником каротиноидов для людей во многих странах. Содержание этих соединений у разных сортов колеблется от 8,4 до 19,2 мг/100 г сырой массы. α - и β -каротин являются основными изомерами каротиноидов моркови. Также морковь содержит небольшое количество лютеина [1, 2]. Среднее

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

содержание β -каротина составляет 85–90 % от суммы каротиноидов. В моркови, выращенной в Европе, установлено, что доля β -каротина составляет 72,3–78,5 % от суммы каротиноидов. У моркови, возделываемой в Азии, она составила в среднем 74 %.

Каротиноиды составляют обширную группу из более чем 600 разновидностей оранжево-желтых пигментов. В природе каротиноиды синтезируются бактериями, микроводорослями, грибами и высшими растениями. Типичный каротиноид включает в основе тетратерпеновую цепочку из восьми изопреновых блоков. В зеленых растениях каротиноиды участвуют в перераспределении энергии света в антеннах фотосинтетического аппарата, а также, благодаря своим высоким антиоксидантным свойствам, защищают хлорофилл от активных форм кислорода и внешних фотонов избыточных энергий [3]. Млекопитающие не способны синтезировать каротиноиды и вынуждены получать их извне с пищей для обеспечения своих жизненных процессов. Человеку требуется сравнительно небольшой набор различных каротиноидов. В частности, бета-каротин, ликопин и лютеин с зеаксантином необходимы для нормального функционирования зрения. Каротиноиды оказывают лечебное действие при патологических состояниях окислительного стресса, расстройствах сердечно-сосудистой и нервной систем, некоторых видах рака и других заболеваниях [4].

Морковь и продукты на ее основе являются основным источником каротина для населения. Поэтому данные о содержании каротиноидов в сырье актуальны для пищевой промышленности. Также необходимо определять фенольные соединения, так как они, в основном, отвечают за антиоксидантную активность.

Все вышеперечисленные приемы применимы только к продуктам переработки овощей и фруктов. Поэтому для определения каротина в

сырой моркови необходимо адаптировать эти методы или разработать новые.

Объекты и методы исследования

Определение содержания каротиноидов

Около 0,1 г препарата (точная навеска) растворяют в гексане в мерной колбе вместимостью 25 мл и доводят объём раствора гексаном до метки. 5 мл этого раствора помещают в мерную колбу на 25 мл и доводят объём раствора гексаном до метки. Оптическую плотность раствора измеряют при 450 нм в кювете с толщиной слоя 5 мм.

Аналогичным образом измеряют оптическую плотность стандартного раствора. В качестве контроля используют тот же растворитель.

Содержание каротиноидов вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \cdot 0,00208 \cdot 25 \cdot 25 \cdot 200}{D_1 \cdot a \cdot 5} = \frac{D \cdot 260}{D_1 \cdot a}$$

D – оптическая плотность испытуемого раствора;

D₁ – оптическая плотность стандартного раствора;

0,00206 – количество – каротина, соответствующее по окраске 1 мл стандартного раствора бихромата калия в мг;

a – навеска масла

А). Приготовление стандартного раствора бихромата калия

0,36 г бихромата калия растворяют в воде в мерной колбе емкостью 1 л доводят объём раствора до метки.

Измерение общего содержания фенолов

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Качественное определение фенольных соединений проводили методом УФ-спектрофотометрии.

Количественное определение фенольных соединений. Готовят 1%-ный водный раствор экстракта. К 0,5 мл раствора прибавляют 2,5 мл 0,2 н реагента Фолина-Чикольте и затем 2 мл раствора натрия карбоната (75 г/л). Оставляют на 2 ч при комнатной температуре и затем измеряют оптическую плотность при 760 нм. Параллельно проводят опыт с катехином. Результат выражают в эквивалентах катехина.

Обсуждение результатов

Так как морковь содержит каротиноиды и фенольные соединения было необходимо сначала определить их содержание в зависимости от экстрагента, в качестве которого использовали водно-спиртовые растворы различной концентрации. Первоначально получали водно-спиртовые экстракты, а затем в них определяли содержание каротиноидов и фенольных соединений. Полученные результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1

Содержание каротиноидов и фенольных соединений в зависимости от содержания спирта

Концентрация спирта	Содержание каротиноидов	Содержание фенольных веществ, мг/кг в пересчете на катехин
40	30,6-56,3 (43,75±4,1)	143-224 (183,5±6,2)

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

50	35,3-60,51 (47,9±5,1)	149-233 (186±5,9)
60	38,7-66,34 (52,52±4,8)	155-240 (197,5±5,3)
70	41,6-71,62 (56,62±7,1)	159-259 (209±10,2)
80	38,6-67,3 (52,95±6,7)	156-250 (203±9,1)
90	36,2-64,2 (50,2±6,3)	151-248 (199,5±8,4)
95	35,6-61,62 (48,61±5,9)	145-241 (193±7,4)

Как видно из полученных результатов, лучшим экстрагентом оказался 70% спирт.

Затем был изучен каротиноидный состав водно-спиртового экстракта.

Первоначально методом ТСХ был разделен водно-спиртовой экстракт на пластинках «Силуфол УФ-254» в системе ацетон-петролейный эфир (3:7).

На хроматограмме было обнаружено несколько зон с Rf 0,9, Rf 0,8, Rf 0,7, Rf 0,4 и Rf 0,2.

Каждая зона была подвергнута спектрофотометрическому анализу.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Первая зона с Rf 0,9 была отнесена к β -каротину ($\lambda_{\text{max}} = 423-427, 448-452, 476-480 \text{ нм}$), зона с Rf 0,4 – к ликопину ($\lambda_{\text{max}} = 444-448, 470-474$). Остальные зоны не были определены.

На УФ-спектре отмечены максимумы при 440 нм и при 470 нм.

Нами был обнаружен ликопин с максимумами поглощения при 440 и 472 нм.

Нами также было определено содержание фенольных соединений в моркови [4]. Оно оказалось равным 159-259 мг/кг в пересчете на катехин. Количественное определение фенольных соединений осуществляли методом Фолина-Чикольте.

Качественное определение фенольных соединений проводили методом УФ-спектрофотометрии. На УФ-спектре отмечается интенсивная полоса поглощения при 200—240 нм, что объясняется содержанием в экстракте простых фенолов с боковой цепью в пара-положении или с насыщенными пара-заместителями, поглощающими свет в данной области спектра. Наличие коротковолновой полосы (254—275 нм) с максимумом при 265—270 нм обусловлено присутствием в смеси фенольных кислот.

Наличие же полос в более длинноволновой части спектра может определяться оптическими свойствами нескольких классов фенолов. В первую очередь флавоноидами, которые обнаруживают основную полосу поглощения при 320—380 нм. Вдобавок, поглощая свет во второй характерной для них полосе (240—270 нм), они в некоторой степени могут усиливать интенсивность поглощения экстрактов в этой области. С6-С3 фенолкарбоновые кислоты демонстрируют основной максимум при 315—325 нм, поэтому также, вероятно, вносят свой вклад в проявление оптических свойств экстрактов.

Столовая морковь (*Daucus carota* L.) — ценная овощная культура. Поскольку за антиоксидантные свойства экстрактов моркови в основном отвечают фенольные соединения, то их обязательно надо учитывать при стандартизации моркови наряду с содержанием каротиноидов.

Таким образом, с использованием спектрофотометрии в моркови обнаружены лютеин, α - и β -каротины.

Список литературы

1. Wang, Y.H., Transcript profiling of genes involved in carotenoid biosynthesis among three carrot cultivars with various taproot colors / Y.H. Wang, T. Li, R.R. Zhang, A. Khadr, Y.S. Tian, Z.S. Xu, A.S. Xiong // *Protoplasma*. – 2020. – № 257. – P. 949–963 . DOI: 10.1007/s00709-020-01482-4

2. Pace, B. Evaluation of quality, phenolic and carotenoid composition of fresh-cut purple Polignano carrots stored in modified atmosphere / B. Pace, I. Capotorta, M. Cefola, P. Minasi, N. Montemurro, V. Carbone // *Journal of Food Composition and Analysis*. – 2020. – № 86. – 103363. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2019.103363>

3. Хелдт Г.-В. Биохимия растений. М.: Бином, 2011. 471 с.

4. Eggersdorfer M., Wyss A. Carotenoids in human nutrition and health. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2018. Vol. 652. P. 18–26.

ОСЛОЖНЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ НАРКОЗА НА РАБОТУ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Балакай Н.Е.¹, Береговых Г.В.¹, Мадалиева З.Н.², Третьяк В.М.¹

¹ *ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»*

Минздрава России, Россия, г. Кемерово;

² *Министерство промышленности и новых технологий республики
Таджикистан институт технологий и инновационного менеджмента
в г. Куляб, Таджикистан*

COMPLICATIONS OF THE EFFECT OF ANESTHESIA ON THE WORK OF THE BRAIN

Balakay N.E.¹, Beregovykh G.V.¹, Madalieva Z.N.³, Tretiak V.M.¹

¹ *Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo;*

² *Ministry of Industry and New Technologies of the Republic of Tajikistan
Institute of Technology and Innovation Management in Kulyab, Tajikistan*

Аннотация: В статье представлено осложнение действия наркоза, которое проявляется в виде послеоперационной когнитивной дисфункции.

Ключевые слова: наркоз, послеоперационная когнитивная дисфункция, многофакторное осложнение.

Abstract: The article presents a complication of anesthesia, which manifests itself in the form of postoperative cognitive dysfunction.

Keywords: anesthesia, postoperative cognitive dysfunction, multifactorial complication.

Введение

Наркоз - это обратимое угнетение функций ЦНС, сопровождающееся потерей сознания, утратой всех видов чувствительности, угнетением соматических и вегетативных рефлексов, снижением мышечного тонуса при проведении хирургических операций. Нарушение работы головного мозга из-за влияния наркотических анальгетиков проявляется в виде послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД).

Актуальность этой проблемы обуславливается медико-социальными последствиями когнитивных дисфункций, которые могут оказывать

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

нежелательные влияния не только на продолжительность госпитализации, но и на качество жизни больных в отдаленном послеоперационном периоде.

Цель исследования: выявить осложнения наркоза на работу головного мозга и причину их возникновения.

Результаты и их обсуждение

В первом крупном многолетнем эпидемиологическом исследовании - International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction - ISPOCD-1 и -2 (1994-2000 гг.) по истинному распространению ПОКД в Европейских странах при рутинных операциях, исключая кардиохирургические операции и операции на головном мозге, отмечено ее развитие, особенно у лиц пожилого возраста:

- до 40 лет: ранняя ПОКД - 19,2 %, стойкая – 6,7%
- старше 60 лет: ранняя ПОКД - 25,8 %, стойкая – 9,9%

Распространенной ПОКД, включая кардиохирургические операции, на 2016 год достигает 50-80% случаев на момент выписки из стационара, 20-50% случаев через 6 недель и 10-30% случаев через 6 месяцев после операции [2].

Под когнитивными (познавательными) функциями понимают наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается направленное взаимодействие с ним. К ним относятся: память, внимание, речь и мышление.

Нарушение когнитивных функций развивается в раннем и сохраняется в позднем послеоперационном периоде. Возникновение когнитивного дефицита ведет к снижению способности человека к мышлению, обучению, активному восприятию информации, принятию решений, ухудшению других психофизиологических функций с последующей выраженной социальной и бытовой дезадаптацией, ограничением или потерей профессиональной деятельности [1, 3].

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

ПОКД рассматривается как многофакторное осложнение, поэтому механизм развития рассматривается как совокупность отдельных причин. Одним из них является нейротоксичность общих анестетиков. Признается, что они способны оказывать токсическое действие, тем самым повреждая структуру нейронов и нейроглии. В ходе исследования, проводимого иностранными учеными, обнаружили повышение уровня нейробиологических маркеров, повреждающих мозг, а именно нейроспецифических ферментов эндолазы и S-100β. Кроме нейротоксического действия общих анестетиков, в этиологии ПОКД выделяют и другие факторы [4]:

- остаточное действие компонентов общей анестезии и продуктов их деградации, активных в отношении ЦНС.
- уровень достигаемой во время операции антиноцицептивной защиты мозговых структур, несостоятельность которой приводит к перевозбуждению и истощению энергетического баланса коры больших полушарий и подкорковых образований, связанных с уровнем сознания.

В последнее время в качестве основного потенциального механизма развития когнитивных расстройств стали рассматривать: нейровоспаление и нейрогуморальные изменения как составляющие синдрома системного воспалительного ответа организма на хирургическую агрессию; опосредованное анестетиком повреждение головного мозга, а также окислительный стресс [5]. Массивное высвобождение медиаторов воспаления, сопровождающее операционный стресс, зачастую усугубляет процессы тканевого повреждения вследствие избыточного повышения уровня интерлейкинов IL-1β, IL-6, фактора некроза опухоли.

Выводы

Наркоз оказывает негативное влияние на структуры головного мозга, которое проявляется у человека в виде такого осложнения, как послеоперационная когнитивная дисфункция. ПОКД клинически

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

проявляется в виде снижения способности человека к мышлению, обучению, активному восприятию информации, принятию решений и так далее, что сказывается на качестве жизни больного в послеоперационном периоде. ПОДК является осложнением вызванным множеством причин, такими как нейротоксическое, нейровоспалительное и нейрогуморальное действие общих анестетиков на структуры головного мозга.

Список литературы:

1. Береговых Г.В., Федорова Ю.С., Филонова М.В. Исследование состава фурукумаринов из клеточной ткани *Conium maculatum* L. методами хроматографии // В сборнике: Синтез наук как основа развития медицинских знаний. Сборник материалов I Межвузовской научно-практической конференции с международным участием. Под редакцией Н.П. Аввакумовой. - 2020. - С. 411-416.

2. Лебедев А.А. Елачич Франц Осипович: к вопросу о применении эфирного наркоза // В книге: БЕЛЫЕ ЦВЕТЫ - 2020. Сборник тезисов. VII Международный молодежный научно-медицинский форум. Посвящен 100-летию со дня образования ТАССР, 75-летию Победы в Великой Отечественной войне. - 2020. - С. 47-48.

3. Петров А.Г., Денисова С.В., Одинцева О.В., Раудина С.Н. Методические подходы к фармакоэкономическому анализу фактической терапии профессиональных заболеваний в условиях стационара // Медицина труда и промышленная экология. - 2014. - № 2. - С. 42-45.

4. Ростомашвили Е.Т., Щеголев А.В. Открытие внутривенного наркоза (к 110-летию первого внутривенного гедоналового наркоза) // Вестник Российской Военно-медицинской академии. - 2020. - № 1 (69). - С. 255-258.

5. Федорова Ю.С., Филонова М.В., Береговых Г.В., Чурин А.А. Способ выделения суммы фурукумаринов из травы болиголова пятнистого (*Conium*

maculatum L., сем. Аріасеae) // Патент на изобретение RU 2706119 С1, 14.11.2019. Заявка № 2018144827 от 17.12.2018.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ДЕМЕНЦИИ

Башмакова А.Д.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, г. Кемерово

Научный руководитель: к.м.н., доцент Паличева Е.И.

BIOCHEMICAL MECHANISMS OF GLUTAMATERGIC PHARMACOTHERAPY IN THE TREATMENT OF DEMENTIA

Bashmakova A.D.

Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo

Supervisor: Ph.D in Medical Biochemistry, Associate Professor Palicheva E.I.

Актуальность: Нарушения глутаматергической нейротрансмиссии играют важную роль в развитии многих психических расстройств. Доказаны нейротоксические свойства глутамата (эксайтотоксичность). Изучение роли глутамата и его связи с клиническими проявлениями заболевания может послужить основой для разработки методов терапии.

Ключевые слова: глутамат, болезнь Альцгеймера, деменция, мемантин, эксайтотоксичность.

Abstract: Disorders of glutamatergic neurotransmission play an important role in the development of many mental disorders. Neurotoxic properties of glutamate (excitotoxicity) have been proven. The study of the role of glutamate and its connection with the clinical manifestations of the disease can serve as a basis for the development of therapies.

Keywords: glutamate, Alzheimer's disease, demancia, memantine, excitotoxicity

Цель исследования: Провести анализ литературных данных о роли глутамата и нарушениях его метаболизма в развитии болезни Альцгеймера.

В современном мире отмечается значительное увеличение численности лиц страдающих разными формами деменции и в частности болезнью Альцгеймера, что приводит к активному изучению биохимических механизмов нарушения психики и возможности их коррекции. В последние десятилетия успешно разрабатываются предпосылки патогенетической терапии болезни Альцгеймера (БА) — глутаматергической фармакотерапии [1].

Болезнь Альцгеймера (БА) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое характеризуется постепенной утратой памяти, других когнитивных функций и способности выполнять повседневные виды деятельности вплоть до полного их распада [1,2]. БА связана с большими экономическими потерями. К 2050 г. ожидается многократный рост бремени БА в связи с дальнейшим мировым ростом численности таких больных [2]. Однако радикальные средства лечения и профилактики этого заболевания в настоящее время отсутствуют [3].

Глутамат — ион глутаминовой кислоты — наиболее важный возбуждающий нейротрансмиттер в биохимических процессах в нервной системе позвоночных. Это одна из двадцати аминокислот, которой принадлежит центральная роль в обмене практически всех аминокислот. Глутамат главный участник непрямого дезаминирования аминокислот, субстрат для синтеза глутатиона, транспорта аммиака к местам его обезвреживания, синтеза нуклеотидов, синтеза белка. Продуктом декарбоксилирования глутамата является γ -аминомасляная кислота (ГАМК) – тормозной медиатор ЦНС. [4,6].

В середине прошлого века было установлено, что наибольшие его концентрации отмечаются в тканях нервной системы [5]. В конце 50-х годов группа учёных под руководством Дэвида Кёртиса и Джеффри Уоткинса установила, что глутамат может выполнять роль возбуждающего нейротрансмиттера в нервной системе. Изначально глутамат и близкие к нему по структуре соединения получили название «возбуждающие аминокислоты» (excitatory amino acids) [5]. Около 60% нейронов в головном мозге используют глутамат в качестве своего основного нейротрансмиттера. [6]. Глутаматные рецепторы подразделяют на две структурно и фармакологически различающиеся группы: ионотропные и метаботропные. К ионотропным (т.е. представляющим собой ионный канал) рецепторам относят NMDA, AMPA и каинатные [7]. К метаботропным – все остальные, которые разделяют на 3 группы в зависимости от наблюдаемых при возбуждении эффектов.

Передача сигнала осуществляется после слияния везикул, содержащих глутамат и/или глицин, с мембраной клетки и выделения их

содержимого в синаптическую щель. Нейромедиаторы открывают ионные каналы (NMDA, AMPA, KA) и активируют рецепторы, сопряженные с G-белками (mGluR1-8) [7]. Поглощенная астроцитом глутаминовая кислота под действием глутаминсинтетазы превращается в глутамин, который затем транспортируется в нейрон и подвергается гидролизу с образованием глутамата [8]. При появлении молекул глутамата нейрон возбуждается и передает нервный импульс.

Вместе с тем при определенных условиях глутамат может проявлять эксайтотоксические (от англ.: excitotoxicity — токсичность, развивающаяся при возбуждении, действии возбуждающих аминокислот) свойства и непосредственно участвовать в остром или медленном (хроническом) процессе нейродегенерации [6]. Глутаматопосредованная эксайтотоксичность в нейрональной дегенерации альцгеймеровского типа подтверждена экспериментально: введение эксайтотоксинов (N-метил-D-аспартата (NMDA) приводит к нейрохимическим изменениям и некоторым клиническим симптомам, характерным для БА. Кроме того, доказано существенное снижение при БА численности глутаматных рецепторов в области гиппокампа — ключевой зоне развития нейродегенерации альцгеймеровского типа, причем уровень такого снижения достоверно коррелирует с тяжестью деменции [9].

Установлены последовательные стадии развития как острой («классической»), так и медленной эксайтотоксичности. Гипервозбуждение глутаматных рецепторов в ЦНС вызывается усилением продукции возбуждающих аминокислот — глутамата и аспартата, возможно, под влиянием повреждающего агента (ишемия, травма и др.). Этот процесс сопровождается первичной деполяризацией нейрональной мембраны, что приводит к усиленному входу в клетки ионов натрия, хлора, молекул воды и развитию вследствие этого осмотического набухания клеток, что в свою очередь сопровождается снятием магниевого блока глутаматных рецепторов N-метил-D-аспартатного (NMDA) типа, препятствующего проникновению ионов кальция в клетку [7]. Вслед за повышенным проникновением кальция в клетку его концентрация увеличивается на несколько порядков, что приводит к активации ряда внутриклеточных ферментных систем (протеаз, липаз, нуклеаз), запускающих каскад повреждающих клетку процессов и ее лизис. Гибель клетки сопровождается массивным выбросом эндогенного глутамата, в результате чего резко возрастает его внеклеточная концентрация, которая дополнительно гиперактивирует глутаматные рецепторы, приводя к новым внутриклеточным нейродегенеративным реакциям. Роль пускового фактора в этом случае играет нарушение АТФ-синтезирующей функции

митохондрий. Вследствие этого процесса снижается активность АТФ-зависимых ферментов, и в частности Na^+/K^+ -АТФаз, которые обеспечивают поддержание мембранного потенциала клетки. Его нарушение, даже при нормальной концентрации и активности возбуждающих аминокислот, влечет за собой медленную деполяризацию клетки.

При болезни Альцгеймера нарушается работа глутаматных рецепторов. Примерно 80% глутамата, выделяемого синапсами во внеклеточное пространство, захватывается перисинаптическими отростками астроцитов через глутаматные транспортеры [10]. В ходе биохимических реакций глутамат превращается в глутамин, который затем передают нейронам для повторного синтеза глутамата. Такой механизм предохраняет нейроны от глутаматной эксайтотоксичности. При БА доминируют фенотипы реактивных астроцитов с пониженной способностью к поглощению глутамата через глутаматные транспортеры, это ведет к развитию глутаматной эксайтотоксичности и дальнейшей нейродегенерации. Реактивные астроциты также считаются ответственными за сосудистые дисфункции, периваскулярный амилоидоз и нарушение функционирования гематоэнцефалического барьера.

Для эффективной фармакологической коррекции разных этапов болезни Альцгеймера (БА) используются уже разработанные алгоритмы терапии. Ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ) одобрены в качестве средств первой линии стандартной терапии пациентов с легкой и умеренной БА [11]. Основным препаратом глутаматергической стратегии терапии БА является мемантин, который сочетает свойства низкоаффинного неконкурентного антагониста NMDA и агониста AMPA (амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионат) глутаматных рецепторов [1, 5, 10]. Установлены хорошая переносимость препарата и отсутствие у него серьезных побочных эффектов. Мемантин блокирует каналы NMDA-рецепторов в состоянии покоя, а при физиологическом возбуждении (после поступления сигнала) мемантин, как и магний, освобождает ионный канал, делая доступной синаптическую передачу [6]. Доклинические исследования показали, что мемантин в терапевтических дозах способен обеспечивать нейропротекцию [1]. Мемантин рекомендован для использования в качестве монотерапии или в комбинации с ИХЭ при умеренной стадии БА и в качестве монотерапии при тяжелой БА.

Определение уровня глутамата в доступном для диагностических целей материале — сыворотке крови может послужить основой для разработки новых диагностических методов дифференциальной диагностики социально значимых психических расстройств. Взаимосвязь

содержания глутамата с клиническими характеристиками заболевания может послужить основой для разработки методик контроля эффективности проводимой терапии и прогноза течения болезни.

Исследования ученых ФГБНУ «Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук» НИИ психического здоровья [12] показали, что уровень глутамата у больных с психическими патологиями, статистически значимо превышает таковой у здоровых лиц. У больных шизотипическим расстройством максимальное количество аминокислоты в сыворотке, в 1,6 раза превышало значение у здоровых лиц. Значимые отличия в уровне глутамата выявлены у больных шизотипическим расстройством и ОППР ($p = 0,045$), а также у больных параноидной шизофренией ($p = 0,012$). Концентрация глутамата повышена у больных простой шизофренией в сравнении с параноидной ($p = 0,039$). Кроме того, выявлено увеличение глутамата по сравнению со здоровыми лицами у больных с непрерывным типом течения шизофрении ($p = 0,001$), с эпизодическим типом течения с нарастающим дефектом ($p = 0,021$) и у больных с длительностью шизофрении более 12 лет. Уровень глутамата у больных БАР показал значимые различия только с группой контроля. Из этого следует: концентрация глутамата в крови больных зависит от тяжести течения шизофрении и может являться дополнительным параклиническим критерием диагностики шизотипического расстройства [13].

Выявлена тесная корреляция между уровнем глутамата в сыворотке крови и структурными изменениями ЦНС [8,14].

Вывод: Таким образом, несмотря на доказанные нейротоксические свойства глутамата, вопрос о его роли в развитии деменции альцгеймеровского типа остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Взаимосвязь содержания глутамата с клиническими проявлениями заболевания может послужить основой для разработки методов контроля эффективности проводимой терапии и прогноза течения болезни [4,11].

Литература/References

1. Гаврилова С. И. Мемантин в лечении болезни Альцгеймера: 20 лет клинического применения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(6): 87-92
2. Ершов В.И. Гиперволемическая гипернатриемия в дебюте тяжелого ишемического инсульта как предиктор неблагоприятного исхода.

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2016;116(6-2): 10-18

3. Greenamyre JT, Young AB, Penney JB. Quantative autoradiographic distribution of L-[3H] glutamate-binding sites in rat central nervous system. *Neurosci.* 1984;4:2133-2144

4. Табеева Г.Р. Нейрокогнитивное старение и когнитивные расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(8): 160-167

5. <http://old.www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16402093> Br J Pharmacol. 2006 Jan;147 Suppl 1:S100-8. The glutamate story.

6. Григорова О.В. Современные представления о патогенетической терапии тревожных расстройств. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(10): 111-120

7. Карлов Д. С. Моделирование структуры ионотропных глутаматных рецепторов и дизайн их лигандов, диссертация кхн, 2016, с. 7-8

8. Monyer H., Sprengel R., Schoepfer R., Herb A., Higuchi M., Lomeli H., Burnashev N., Sakmann B., and Seeburg P.H. Heteromeric NMDA receptors: molecular and functional distinction of subtypes. // *Science.* – 1992. – V. 256. – P. 1217–1221.

9. Lei S., McBain C.J. Distinct NMDA receptors provide differential modes of transmission at mossy fiber-interneuron synapses. // *Neuron.* – 2002. – V. 33. – P. 921–933.

10. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Колыхалов И.В., Михайлова Н.М., Рощина И.Ф., Селезнева Н.Д., Жариков Г.А., Радзивилл Г.Г. Акатинол Мемантин – модулятор глутаматергической системы в лечении деменций альцгеймеровского типа. *Соц. и клин. псих.* 1995;2:78–89.

11. Алексенко А. Найдено лекарство от болезни Альцгеймера? Журнал Forbes 2019 (<https://www.forbes.ru/tehnologii/371615-naydeno-lekarstvo-ot-bolezni-alcgeymera>)

12. Гаврилова С. И. Мемантин в лечении болезни Альцгеймера: 20 лет клинического применения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(10-3): 6-137

13. Е.А. Старостина, М.И. Ягубов Клинико-феноменологические особенности формирования идей смены пола при расстройствах шизофренического спектра. Журнал «Психиатрия». Том 18. NO3. 2020; с. 22

14. Winblad B, Jones RW, Wirth Y et al. Memantine in moderate to severe Alzheimer’s disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;24(1):20-27

**ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА ФЛАВОНОИДОВ ТРАВЫ HEDYSARUM
ALPINUM L. И CHAMERION ANGUSTIFOLIUM L.**

Береговых Г.В.¹, Денисова С.В.¹, Халахин В.В.¹, Жданова А.В.², Носирова
Н.А.³, Котова Т.В.¹, Вальнюкова А.С.¹

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Россия, г. Кемерово;

² ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский
университет Минздрава России, Россия, г. Самара;

² Министерство промышленности и новых технологии республики
Таджикистан институт технологий и инновационного менеджмента в г.
Куляб, Таджикистан

**STUDYING THE COMPOSITION OF HERB FLAVONOIDS
HEDYSARUM ALPINUM L. AND CHAMERION ANGUSTIFOLIUM L.**

Beregovykh G.V.¹, Denisova S.V.¹, Khalakhin V.V.¹, Zhdanova A.V.²,
Nosirova N.A.³, Kotova T.V.¹, Valnyukova A.S.¹

¹ Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo;

² Samara State Medical University, Russia, Samara;

³ Ministry of Industry and New Technologies of the Republic of Tajikistan
Institute of Technology and Innovation Management in Kulyab, Tajikistan

Аннотация: Статья посвящена изучению состава флавоноидов травы *Hedysarum alpinum* L. и *Chamerion angustifolium* L. В результате исследования идентифицированы рутин, гиперозид и кверцетин.

Ключевые слова: *Hedysarum alpinum* L., *Chamerion angustifolium* L., рутин, гиперозид и кверцетин.

Abstract: The article is devoted to the study of the composition of flavonoids of the herb *Hedysarum alpinum* L. and *Chamerion angustifolium* L. As a result of the study, rutin, hyperoside and quercetin were identified.

Keywords: *Hedysarum alpinum* L., *Chamerion angustifolium* L., rutin, hyperoside, quercetin.

Введение

Исследование химического состава малоизученного растительного сырья, к которому относятся растения рода *Hedysarum* (сем. *Fabaceae*) и рода *Epilobium* (сем. *Onagraceae*), является весьма своевременным в медицине и фармации [2, 4, 5, 6, 8, 11, 14, 16, 17].

В водно-спиртовом экстракте травы *Hedysarum alpinum* L. содержатся производные пиразол(3-(3-аминобензамидо)-1-(2,4,6-трихлорфенил)-2-пиразолин-5-она), фенил(2,4-диметоксифенол), жирные эфиры кислоты и ряд других соединений [3, 9, 10, 12, 13, 15].

Состав биологически активных веществ растений рода *Epilobium* достаточно широк. Из литературных данных известно содержание широкого спектра биологически активных веществ в различных частях *Chamerion angustifolium* L. (*Epilobium angustifolium*): в этих оболочках содержатся углеводы (крахмал, сахара, пектин), алкалоиды, дубильные вещества, фенолкарбоновые кислоты (галлиевая кислота), жирные кислоты, ликопин, лигнин), кумарины, тритерпеноиды [17]. Содержание этих соединений обуславливает выраженный иммуномодулирующий эффект этого растения.

В последние годы в траве *Chamerion angustifolium* L. обнаружен ряд активных компонентов: фенилпропаноиды и фенолкарбоновые кислоты (хамеровая, феруловая и кофейная кислоты, 3-О-кофеоловая кислота и 5-о-кофеоловая кислота); кумарины (умбеллиферон, скополетин); дубильные вещества (эллаговая кислота, галловая кислота и метилгаллат) [18].

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Имеются данные о составе липофильных компонентов *Chamerion angustifolium*: 3-карена, 4-этил-1,2-диметилбензола, 3-гексен-1-ола, 3-туйена, α -пинена, камфена, бензальдегида, бензоацетальдегида, фелландрена, лимонена, линалоола, камфоры, терпинэол, линалилпропиат, эвгенол [18], β -ситостероландиэфиры [15,16]. Среди летучих компонентов обнаружены транс-2-гексеналь, транс-анетол и цис-3-гексенол [17]. В траве разных видов растений рода *Epilobium* обнаружены эллаглутанины (енотаин В) и галлотанины [18]. При этом такая группа биологически активных веществ, как флавоноиды, остается недостаточно изученной.

Поэтому целью настоящей работы является изучение биологически активных веществ группы флавоноидов в водно-спиртовых экстрактах травы *Hedysarum alpinum* L. и травы *Chamerion angustifolium* L. методом ВЭЖХ.

Объекты и методы исследования

Объектами исследования служили 40% спиртовые экстракты травы *Hedysarum alpinum* L. и травы *Chamerion angustifolium* L..

Определение биологически активных веществ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии проводили на приборе системы Alliance («Waters») с фотодиодной матрицей. Детектор на колонке альянс с18 (4,6 x 150), 5 мкм, в режиме элюирования: 0,1% ортофосфорная кислота/ацетонитрил (78:22). Скорость потока – 1 мл/мин, объем ввода – 20 мкл, температура колонки – 300С. Хроматографическую идентификацию биологически активных веществ проводили по сравнению со стандартными образцами [1, 7].

Результаты и их обсуждение

Группу флавоноидов в исследуемых образцах определяли методом ВЭЖХ. Результаты обнаружения этой группы биологически активных веществ в образце травы *Hedysarum alpinum* (рис. 1).

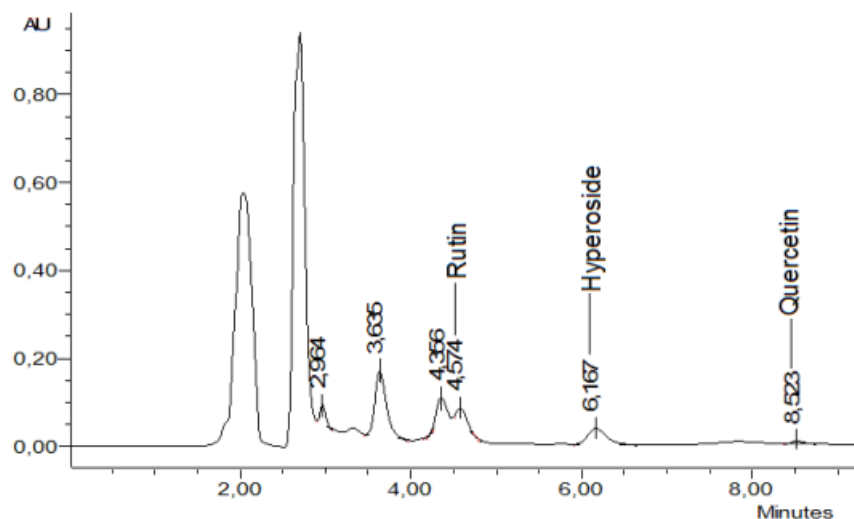


Рисунок 1. - Хроматограмма ВЭЖХ состава флавоноидов травы *Hedysarum alpinum* L.

Оптические спектры найденных веществ аналогичны спектрам стандартов. Пики, отмеченные на хроматограмме со временем удерживания t - 4,356; 4574; 6167 мин. также можно отнести к флавоноидам (рис. 2).

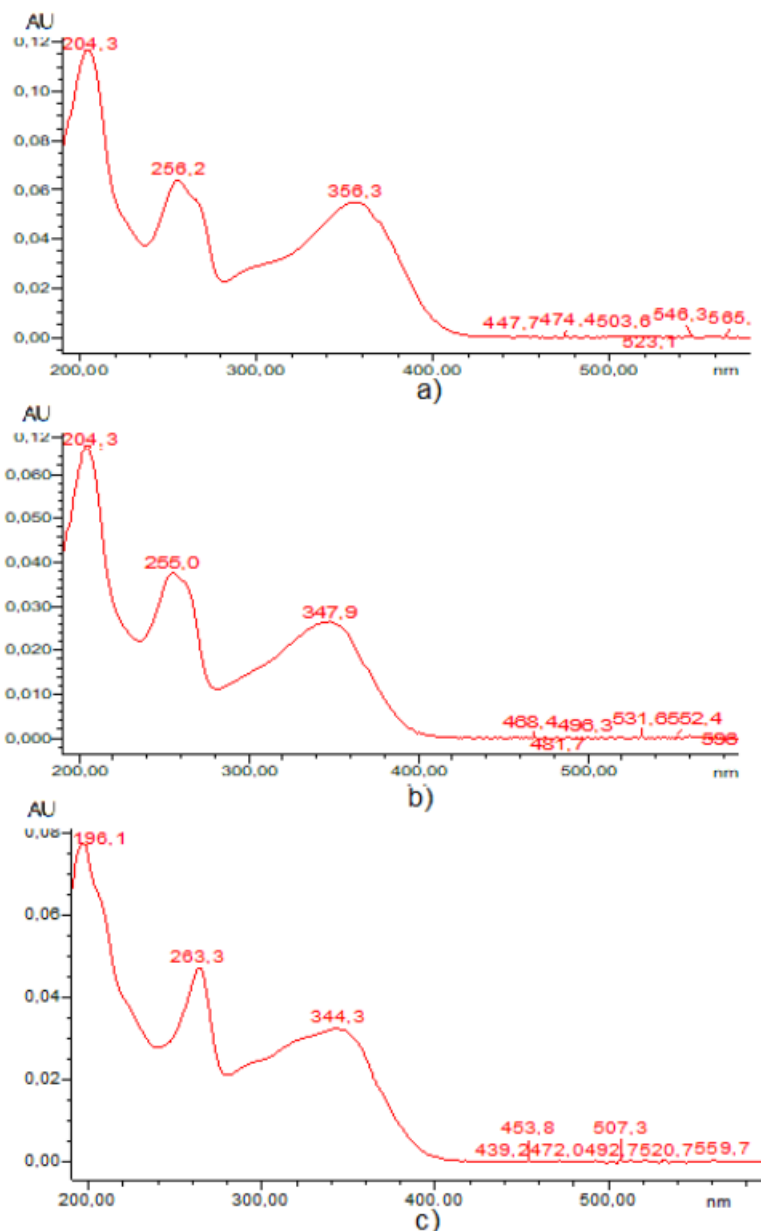


Рисунок 2. - Оптические спектры веществ:

а) со временем удерживания t - 4,356 мин;

б) со временем удерживания t - 4,574 мин;

в) со временем удерживания t -6,167 мин

Также в образце травы *Hedysarum alpinum* L. обнаружена большая группа соединений, которые могут быть идентифицированы как флавоноиды, но из-за отсутствия стандартов не удалось установить их структуру. Пики этих веществ показаны на хроматограмме (рис.3).

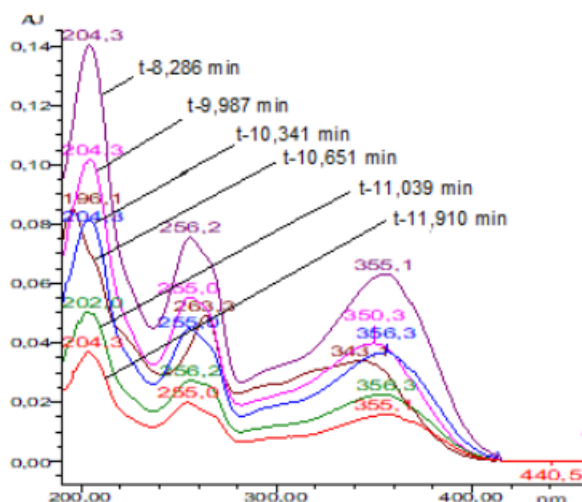


Рисунок 3. - Оптические спектры неидентифицированных флавоноидов травы *Hedysarum alpinum* L.

Группа флавоноидов в исследуемом образце травы *Chamerion angustifolium* L., аналогично флавоноидам *Hedysarum alpinum* L., представлена рутином, гиперозидом и кверцетином (рис. 4).

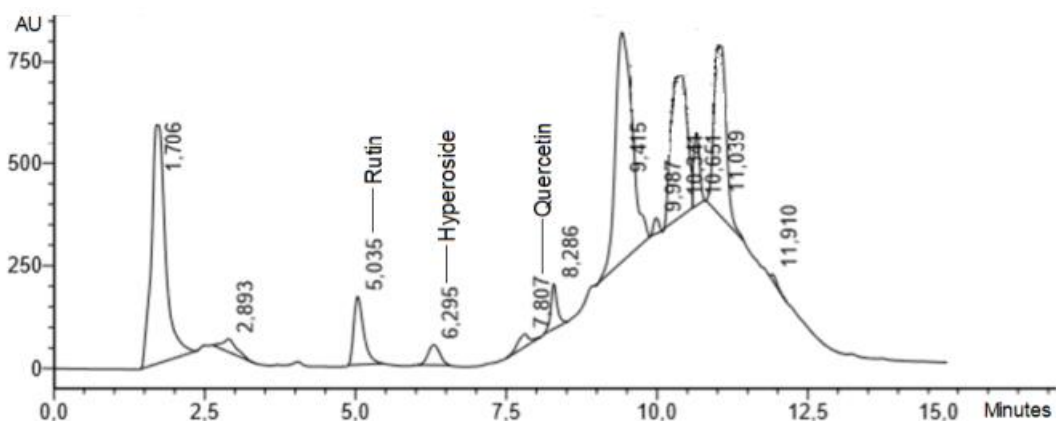


Рис. 7 Состав флавоноидов на хроматограмме ВЭЖХ трава *Chamerion angustifolium* L.

Оптические спектры найденных веществ аналогичны спектрам стандартов.

Выводы

Таким образом, нами показано, что в экстрактах травы *Hedysarum alpinum* L. и *Chamerion angustifolium* L. содержится группа флавоноидов - рутин, гиперозид и кверцетин. Помимо этого в траве *Hedysarum alpinum* L. обнаружен ряд неидентифицированных флавоноидов.

Список литературы:

1. Береговых Г.В., Денисова С.В., Баркин И.М., Мазур Е.А. Исследование флавоноидов травы *Eupatorium cannabinum* L // В сборнике: Фармацевтическая ботаника: современность и перспективы. Сборник материалов IV Межвузовской научно-практической конференции, посвященной 100-летию Самарского государственного медицинского университета. Под редакцией В.А. Куркина. - 2019. - С. 71-75.

2. Бушуева Г.Р., Сыроешкин А.В., Максимова Т.В., Скальный А.В. *Chamaenerion angustifolium* - перспективный источник биологически активных соединений // Микроэлементы в медицине. - 2016. – Т. 2. - С.15-23.

3. Кузнецов П.В., Сухих А.С., Федорова Ю.С. К проблеме стандартизации качества некоторых фитопрепаратов из различных видов копеечника // Вестник Российской академии естественных наук. Западно-Сибирское отделение. - 2009. - № 11. - С. 185.

4. Кузнецов П.В., Федорова Ю.С. Полимерные адсорбенты аффинного типа в исследовании физиологически активных веществ. XXVII. К феномену хроматографического разделения фитопрепаратов копеечника забытого на сефадексе LH-20 и его химически модифицированном аналоге // Ползуновский вестник. - 2009. - № 3. - С. 338-339.

5. Нестерова Ю.В., Поветьева Т.Н., Суслов Н.И., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В., Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Шапошников К.В. Коррекция холинергических нарушений мнестических процессов дитерпеновым алкалоидом зонгорином // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2018. - Т. 165. - № 1. - С. 15-19.

6. Федорова Ю.С., Береговых Г.В., Баркин И.М., Суслов Н.И. Исследование противовоспалительной активности некоторых растительных экстрактов / Национальное здоровье. - 2019. - № 4. - С. 53-57.

7. Федорова Ю.С., Былин П.Г., Береговых Г.В., Денисова С.В., Третьяк В.М., Суслов Н.И. Исследование содержания флавоноидов некоторых растений рода *Hedysarum* И *Eupatorium* // В сборнике: Медико-биологические и нутрициологические аспекты здоровьесберегающих технологий. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2020. - С. 120-123.

8. Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Сухих А.С., Карелина О.А., Герасимова Р.Н. Сравнительная оценка антибактериальной активности фитопрепаратов из некоторых видов растений рода *Hedysarum* (сем. Fabaceae) // Фундаментальные исследования. - 2011. - № 3. - С. 210-214.

9. Федорова Ю.С., Сухих А.С., Кузнецов П.В. Ключевые биологически активные вещества фитопрепаратов на основе растений рода копеечник // Сорбционные и хроматографические процессы. - 2011. - Т. 11. - № 5. - С. 708-713.

10. Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Сухих А.С., Минаев К.М. К феномену сравнительного изучения методом ВЭЖХ некоторых типов биологически активных веществ в фитопрепаратах копеечников *H. neglectum*, *H. theinum*, *H. Alpinum* // Ползуновский вестник. - 2010. - № 3. - С. 215-217.

11. Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Сухих А.С. Особенности хроматографирования фракций фитопрепарата из копеечника забытого на полисахаридном адсорбенте сефароза CL-4В // Медицина в Кузбассе. - 2009. - № 7. - С. 72.

12. Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Сухих А.С. Сравнительный анализ методом газожидкостной масс-спектрометрии летучих компонентов

фитопрепаратов из трех видов копеечника (*H. neglectum*, *H. theinum*, *H. alpinum*) // Ползуновский вестник. - 2010. - № 3. - С. 213-215.

13. Федорова Ю.С., Сухих А.С., Кузнецов П.В. Сравнительный хроматографический анализ фракционного состава фитопрепаратов растений рода копеечник // Сорбционные и хроматографические процессы. - 2011. - Т. 11. - № 4. - С. 575-580.

14. Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Суслов Н.И., Денисова С.В. Влияние экстрактов *Garcinia mangostana* L. И *Hedysarum alpinum* L. на формирование условного рефлекса активного избегания // Национальное здоровье. - 2019. - № 4. С. - 58-62.

15. Федорова Ю.С. Сравнительное фитохимическое исследование некоторых видов растений рода *Hedysarum* // автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Самарский государственный медицинский университет. Самара, 2011. – 13 с.

16. Федорова Ю.С., Южалин А.Е., Сухих А.С., Котова Т.В., Захарова Ю.В. Экстракт травы *Hedysarum alpinum* L. как компонент продуктов функционального питания с кардиопротективным действием // Индустрия питания. 2019. - Т. 4. - № 3. - С. 52-57.

17. Jones N.P., Arnason J.T., Abou-Zaid M., Akpagana K., Sanchez-Vindas P., Smith M.L. Antifungal activity of extracts from medicinal plants used by First // Nations Peoples of eastern Canada. *J Ethnopharmacol.* – 2000. – № 73. – P.191 – 198.

18. Kaskoniene V., Stankevičius M., Drevinskas T. et al. Evaluation of phytochemical composition of fresh and dried raw material of introduced *Chamerion angustifolium* L. using chromatographic, spectrophotometric and chemometric techniques // *Phytochemistry.* – 2015. - № 115. – P. 184-193 .

**ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА CHAMERION ANGUSTIFOLIUM L. НА
ПОВЕДЕНИЕ МЫШЕЙ В ТЕСТЕ ОТЧАЯНИЯ**

Береговых Г.В.¹, Каримова Г.Л.², Денисова С.В.¹, Третьяк В.М.¹,
Макшанова Г.П.¹, Будаев А.В.¹, Халахин В.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Россия, г. Кемерово;

² Министерство промышленности и новых технологий республики
Таджикистан институт технологий и инновационного менеджмента
в г. Куляб, Таджикистан

**INFLUENCE OF CHAMERION ANGUSTIFOLIUM L. EXTRACT ON
THE BEHAVIOR OF MICE IN THE DESPAIR TEST**

Beregovykh G.V.¹, Karimova G.L.², Denisova S.V.¹, Tretiak V.M.¹,
Makshanova G.P.¹, Budaev A.V.¹, Khalakhin V.V.¹

¹ Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo;

² Ministry of Industry and New Technologies of the Republic of Tajikistan
Institute of Technology and Innovation Management in Kulyab, Tajikistan

Аннотация: В результате эксперимента отмечено достоверное увеличение времени иммобилизации в группе принимавшей экстракт *Chamerion angustifolium* L. по сравнению с группой интактного контроля. На фоне применения экстракта *Chamerion angustifolium* L. наблюдалось снижение латентного времени по сравнению с группой интактного контроля. Это обуславливается снижением уровня тревожности у мышей на фоне приема экстракта *Chamerion angustifolium* L.

Ключевые слова: *Chamerion angustifolium* L., тест «подвешивание за хвост», противотревожное действие.

Abstract: As a result of the experiment, a significant increase in the immobilization time was noted in the group taking *Chamerion angustifolium* L.

extract compared to the intact control group. Against the background of the application of *Chamerion angustifolium* L. extract, a decrease in latent time was observed compared with the intact control group. This is due to a decrease in the level of anxiety in mice while taking *Chamerion angustifolium* L. extract.

Keywords: *Chamerion angustifolium* L., «tail hanging» test, anti-anxiety effect.

Введение

В настоящее время во всем мире повышается потребность населения в седативных средствах. По данным ВОЗ, около 1/3 взрослого населения развитых стран принимают психофармакологические препараты. Они используются для устранения чувства страха, тревоги, эмоциональной напряженности, повышенной раздражительности, для лечения сложных синдромов, посттравматических стрессовых расстройств и синдрома отмены, специфических состояний [4, 5, 7].

У 15,4% пациентов, принимающих анксиолитики, наблюдаются «поведенческая токсичность» (нарушение внимания и координации движений) и «парадоксальные» реакции (усиления агрессивности и ажитации, гипноседативное, миорелаксирующее и амнестическое действия) [3, 10].

Растительные лекарственные препараты отличаются от транквилизаторов меньшей частотой нежелательных явлений и лекарственных взаимодействий. Препараты растительного происхождения рассматриваются в качестве альтернативной терапии тревожных расстройств или используются для усиления эффективности рецептурных препаратов. Актуальным является разработка препарата, который наряду с высокой эффективностью, воздействовал бы на пассивных особей должным образом, не дезорганизуя активных [1, 2, 6, 8, 11].

Объекты и методы исследования

В качестве объекта исследования использовали 70% водно-спиртовой экстракт кипрея узколистного (*Chamerion angustifolium* L.) в дозе 200 мг/кг

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

массы тела животного. В качестве препарата сравнения применяли феназепам в дозе 1 мг/кг массы тела животного.

Исследование антидепрессивной активности алкалоидов проводили на мышах-самцах инбредной линии BALB/C в тесте «подвешивания за хвост». Длительность иммобилизации (неподвижного зависания) зрительно регистрировали в течение 6 мин. Кроме того, определяли латентный период иммобилизации, т. е. период времени до начала неподвижного зависания животных. Критерием антидепрессантной активности служило статистически значимое снижение времени иммобилизации у опытных животных относительно контроля [9].

Результаты и их обсуждение

Проведение теста основывается на наблюдении за мышью, которая в подвешенном состоянии чередует периоды неподвижности и активности. Мышей считали неподвижными, только когда они висели пассивно абсолютно неподвижно. Выраженность отчаяния, определяемая неподвижностью, напрямую зависит от депрессивных расстройств уровня тревожности у испытуемых животных, и значительно снижается при приёме антидепрессантов. Время иммобилизации в группе контроля, принимавших феназепам, достигает 322,25 секунд (в % по отношению к интактному контролю - 195,64%), а в группе животных, принимавших экстракт кипрея узколистного, увеличение времени иммобилизации составляет в среднем 45,18% (158,25 секунд). Таким образом, экстракт кипрея вызывает достоверное снижение уровня тревожности у экспериментальных животных в сравнении с интактным контролем.

Выраженность отчаяния, определяемая неподвижностью, напрямую зависит от депрессивных расстройств уровня тревожности у испытуемых животных, и значительно снижается при приёме антидепрессантов и транквилизаторов. Снижение латентного времени подтверждает уменьшение уровня тревожности у животных. Феназепам снижает

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

латентное время по отношению к интактному контролю на 80,66%, а экстракт кипрея узколистного снижает латентное время в эксперименте на 30,94%.

Депримирующее действие определяется по количеству поз отчаяния. По результатам исследования препарат сравнения феназепам проявил сильно выраженное депримирующее действие, снижая количество поз отчаяния на 66,67%. В группе животных, получавших экстракт кипрея, данного достоверного изменения количества поз отчаяния отмечено не было, что является положительным фактором.

Депримирующее действие определяется по количеству поз отчаяния. По результатам исследования в группе, принимавшей экстракт *Chamerion angustifolium* L., достоверного изменения поз отчаяния отмечено не было, что является положительным фактором, обуславливающим отсутствие депримирующего эффекта.

Выводы

Таким образом, данные проведенного исследования позволяют предположить наличие у экстракта травы *Chamerion Angustifolium* L. антидепрессантного действия и при этом отсутствие депримирующего эффекта, что дает возможность его применения у людей, деятельность которых связана с повышенной концентрацией внимания.

Список литературы:

1. Береговых Г.В., Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Жалсрай А., Денисова С.В., Халахин В.В., Третьяк В.М., Вековцев А.А., Будаев А.В. Изучение нейрпсихотропных свойств субстанций на основе гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в условиях методики "открытое поле" // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 49-60.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

1. Береговых Г.В., Федорова Ю.С., Суслов Н.И., Денисова С.В., Жалсрай А., Халахин В.В., Третьяк В.М., Вековцев А.А., Будаев А.В. Оценка эмоциональной активности как метод изучения нейрпсихотропных свойств субстанций на основе гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 60-68.

3 Нестерова Ю.В., Поветьева Т.Н., Суслов Н.И., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В., Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Шапошников К.В. Коррекция холинергических нарушений мнестических процессов дитерпеновым алкалоидом зонгорином // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2018. - Т. 165. - № 1. - С. 15-19.

4. Федорова Ю.С., Денисова С.В., Суслов Н.И., Жалсрай А., Береговых Г.В., Третьяк В.М., Халахин В.В., Будаев А.В., Хромова Н.Л. Изучение нейрпсихофармакологических эффектов экстракта *Hedysarum theinum* Krasnob. // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 327-333.

5. Федорова Ю.С., Жалсрай А., Береговых Г.В., Денисова С.В., Третьяк В.М. Изучение антидепрессивного действия астрагала монгольского и копеечника чайного // В сборнике: Синтез наук как основа развития медицинских знаний. Сборник материалов I Межвузовской научно-практической конференции с международным участием. Под редакцией Н.П. Аввакумовой. - 2020. - С. 67-71.

6. Федорова Ю.С., Жалсрай А., Береговых Г.В., Денисова С.В., Третьяк В.М., Халахин В.В. Изучение антидепрессантных свойств некоторых растений // В книге: Синтез наук как основа развития медицинских знаний. Сборник материалов II Межвузовской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

летию кафедры фармацевтического образования Самарского государственного медицинского университета. Самара, - 2021. - С. 320-326.

7. Филонова М.В., Федорова Ю.С., Береговых Г.В., Чурин А.А. Фармакологическая активность фурукумаринов, выделенных из клеточной культуры болиголова пятнистого (*Conium maculatum* L.) // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2018. - Т. 81. - № 5. - С. 257.

8. Халахин В.В. Сравнительное исследование препаратов и биологически активных добавок с ноотропным действием современными физико-химическими методами // автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Самарский государственный медицинский университет. Самара, 2012. – 23 с.

9. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: ОАО «Издательство Медицина», - 2005. - 832 с.

10 Fedorova Y.S., Kotova T.V., Denisova S.V., Beregovykh G.V., Kulpin P.V. Research of psychotropic properties of xanton-containing plants // В сборнике: AIP Conference Proceedings. Сер. "International Conference on Food Science and Biotechnology, FSAB 2021" - 2021. - С. 050002.

11. Fedorova Y.S., Kotova T.V., Denisova S.V., Beregovykh G.V., Kulpin P.V. Study of the antidepressant properties of some plants // В сборнике: AIP Conference Proceedings. Сер. "International Conference on Food Science and Biotechnology, FSAB 2021" - 2021. - С. 050001.

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОРФИНА В МЕДИЦИНЕ

Береговых Г.В.¹, Подсевалова С.И.¹, Горбатюк С.А.¹, Давлятов А.Ш.²

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Россия, г. Кемерово;

² *Министерство промышленности и новых технологий республики
Таджикистан институт технологий и инновационного менеджмента
в г. Куляб, Таджикистан*

NEW ASPECTS OF MORPHINE USE IN MEDICINE

Beregovykh G.V.¹, Podsevalova S.I.¹, Gorbatyuk S.A.¹, Davlyatov A.Sh.²

¹ *Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo;*

² *Ministry of Industry and New Technologies of the Republic of Tajikistan
Institute of Technology and Innovation Management in Kulyab, Tajikistan*

Аннотация: В работе изложены новые данные о расширении спектра медицинского применения классического наркотического анальгетика-морфина. Приводится актуальность его применения в настоящее время, а также основные выводы доказательных клинических исследований. Особое внимание уделяется изучению прежде всего неблагоприятного воздействия наркотического действия опиата на организм и методам снижения его пагубного воздействия.

Ключевые слова: морфин, медицина, анальгетики, наркотики, абстинентный синдром.

Abstract: The paper presents new data on the expansion of the spectrum of medical use of the classic narcotic analgesic-morphine. The relevance of its application at the present time is given, as well as the main conclusions of evidence-based clinical studies. Particular attention is paid to the study, first of all, of the adverse effects of the narcotic effect of opiates on the body and methods of reducing its harmful.

Keywords: morphine, medicine, analgesics, drugs, withdrawal syndrome.

Введение ВОЗ признает незаменимость наркотических лекарственных средства в лечении ряда смертельных заболеваний и для

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

купирования хронического и острого болевого синдромов. Международный комитет по контролю за наркотиками, проводящий мониторинг целевого потребления наркотических лекарственных средств, определил уровень медицинского применения опиоидных анальгетиков в России, который на 1-2 порядка ниже, чем в целом в развитых странах Европы.

Важнейшими сдерживающими факторами применения наркотических анальгетиков с медицинской целью являются: высокая степень ответственности, сложность и трудоёмкость учета, издержки на организацию деятельности по контролю, а также возможностью заменить наркотические средства на другие психотропные вещества.

Объекты и методы исследования

Сравнительный анализ учебно-методической, научной и периодической медицинской литературы с использованием электронных баз данных EBSCOhost, e.LIBRARY.RU, PubMed, CyberLenika.

Результаты и их обсуждение

Морфин - опиоидный анальгетик, агонист опиоидных рецепторов, способен подавлять сильную физическую и психическую боли, проявляет седативную и противокашлевую активность.

Основными клиническими назначениями наркотических анальгетиков, в том числе морфина, являются:

1. анальгезия в периоперационный период;
2. анальгезия хронического болевого синдрома;
3. комплексная терапия отдельных критических состояний.

Во многих странах мира с начала XXI века отношение к медицинскому назначению сильных наркотических анальгетиков для лечения хронической боли не опухолевой природы значительно изменились. Сейчас они применяются при ревматоидном артрите, при невропатических болях, люмбаго и др. Они назначаются при

неэффективности лечения анальгетиками других групп, а также при невозможности использования неопиоидных анальгетических лекарственных средств (высокий риск развития осложнений со стороны почек, печени, ЖКТ).

Все чаще в зарубежных и отечественных научных журналах появляются статьи о выявлении новых аспектов пагубного влияния опиоида на организм. Каждый, имеющий непосредственное отношение к медицине и врачеванию, обязан иметь более обширные знания об опиоидных анальгетиках, в частности, о морфине, поэтому актуально изучить имеющиеся данные о вышеуказанном препарате.

До сих пор проводятся исследования в области применения данного препарата, более подробно изучаются его свойства и действия на органы, системы организма. Переход от симптоматической терапии боли к принципам этиопатогенетической коррекции привел к совершенствованию лечения хронических болевых синдромов.

Изучение данных научной литературы показало, что морфин является одним из основных лекарственных средств, которые используют для облегчения боли при различных видах онкологии, пециломикозе легких, лечении острых коронарных синдромов, а также при ожогах у детей (в США). Так, например, морфин в сочетании с флуконазолом давал временный положительный эффект при купировании возникшей в обеих руках боли с переходом в живот, переходящей в обмороки, у пациентов с пециломикозом легких [5]. Для лечения острых коронарных синдромов врачи отдают предпочтение нитроглицерину, однако, если у пациента на него аллергия, или он не помогает купировать боль, назначают морфин в дозе 2-4 мг внутривенно, повторяя каждые 15 минут, в зависимости от потребности, отличается высокой эффективностью. Следует учитывать, что он способен угнетать дыхание, снижать сократительную способность миокарда и оказывать сильный венозный вазодилатирующий эффект.

Имеющиеся данные так же свидетельствуют о том, что морфин оказывает воздействие на некоторые ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов.

Большое ретроспективное исследование показало, что морфин может увеличивать вероятность летального исхода у пациентов с острым инфарктом миокарда [2]. Помимо вышеизложенных побочных эффектов, морфин оказывает и положительное влияние. Так, применение таблетированной формы морфина гидрохлорида способствует снижению числа назначений дополнительных анальгетиков у онкологических больных. Важно отметить, таблетированная и инъекционная формы препаратов морфина гидрохлорида сопоставимы по эффективности и профилю безопасности [3]. Наряду с положительными эффектами, результаты патоморфологического исследования миокарда выявили морфологические признаки, свидетельствующие о кардиотоксическом влиянии морфина. Установлены морфологические признаки острых повреждений миокарда, проявляющиеся расстройством кровообращения, очагами альтерации кардиомиоцитов и эндотелия сосудов. Так же обнаружены морфологические признаки хронического токсического действия морфина на ткани сердца в виде некоронарогенного кардиосклероза очагового и диффузного характера с компенсаторными изменениями миокарда – очаговой гипертрофией и атрофией кардиомиоцитов, очаговой гиперплазией эндотелия коронарных сосудов [1]. Все чаще в медицине прибегают к использованию кетамина для лечения острых болей, в качестве альтернативы опиоидам. Растет внимание к исследованиям по применению кетамина в качестве обезболивающего препарата для детей, поступивших и находящихся в отделении неотложной помощи [5]. Морфин вызывает эйфорию, выраженную седацию, галлюцинации, поскольку опиоидные рецепторы так же находятся в отделах головного мозга. Под действием анальгетика меняется переносимость и восприятие боли со стороны пациента. Вызываемая эйфория и желание

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

воссоздать состояние – являются причинами развития психической и физической зависимости. Характерно развитие абстинентного синдрома, проявляющегося сердечно-сосудистыми, вегетативными нарушениями, изменениями со стороны психики. Для преодоления нежелательной симптоматики пациент стремится к постоянному употреблению препарата без медицинских показаний. При повторном применении отмечается ослабление действия морфина, что приводит к повышению дозировок для достижения эффекта [2]. Ко всему прочему, в научной литературе имеются данные, что у женщин, принимающих морфин, значительно снижается возможность наступления беременности, причиной чего, как правило, является нарушение выработки гормонов, что приводит к возникновению вторичной дисфункции яичников [9]. Развитие гормонального дисбаланса у женщин, а именно снижение синтеза лютеинизирующего гормона, проявляется отсутствием месячных и бесплодием [8].

Для предотвращения нецелевого использования наркотических анальгетиков и психотропных лекарственных средств в последние годы полностью пересмотрена нормативно-правовая база за контролем за назначением и применением этих лекарственных средств в сторону ужесточения контроля и ответственности за выполнения соответствующих мероприятий. На данный момент она включает в себя более 50 документов различного уровня. К сожалению, меры по усилению контроля за контролем за назначением и применением медицинских наркотиков провоцирует некоторых врачей отказаться от практики назначения рассматриваемую группу лекарственных средств, что негативным образом сказывается на доступности необходимых обезболивающих лекарственных средств для больных [4, 6]. Об этом свидетельствует сравнительная статистика потребления наркотических средств: в России среднее потребление в пересчете на статистические условные суточные дозы на 1 млн. человек в

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

сутки в 180 раз меньше, чем в Германии, и почти в 60 раз меньше, чем во Франции и некоторых других странах Европы.

Выводы

Несмотря на понимание патофизиологической основы хронического болевого синдрома, рекомендуемые схемы лекарственной терапии обеспечивают адекватное подавление боли не более чем в 50%. Опиоиды являются препаратами выбора при острых болевых синдромах, но длительная терапия связана с риском серьезных осложнений. Совершенствование применения наркотических анальгетиков направлено на снижение риска побочных эффектов (привыкания, пристрастия, угнетения дыхательной активности), оптимизацию введения и дозирования, «управление» анальгезией, улучшение качества жизни, минимизацию риска немедицинского использования.

Список литературы

1. Алтаева А.Ж. Морфофункциональное состояние сердца при остром отравлении морфином на фоне хронической наркотической интоксикации / А.Ж. Алтаева, Ф.А. Галицкий, Т.З. Жакупова, А.Ш. Айдаркулов, Н.В. Селивохина, С.С. Жунисов // Судебно-медицинская экспертиза. – 2016. - № 59(3) – С. 12-15.
2. Государственный реестр лекарственных средств 2022г. [Эл. ресурс] <https://zdravmedinform.ru/grls.html>
3. Зуков Р.А., Боброва О.П., Гильдеева Г.Н., Бутузова Д.В., Ершова Е.А. Эффективность и безопасность лекарственных форм морфина гидрохлорида у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом // Сибирский онкологический журнал. – 2019. - № 18(4). С. 27-33.
4. Рохмистрова Н.С., Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Денисова С.В., Жалсрай А., Береговых Г.В., Третьяк В.М., Халахин В.В., Хромова Н.Л. Исследование противовоспалительной активности *Eupatorium cannabinum*

L. // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 233-237.

5. 1. Свистунов А.А. Диагностика и лечение пециломикоза легких» / А.А. Свистунов, Р. Аль Джомма, С.А. Сапожников, Н.В. Чебышев, А.А. Ашуров, М.Л. Максимов, Н.Б. Лазарева, А.К. Габченко, В.М. Садыков // Терапевтический архив. – 2015. – Т.87(3). – С.53-58.

6. Федорова Ю.С., Береговых Г.В., Баркин И.М., Суслов Н.И. Исследование противовоспалительной активности некоторых растительных экстрактов / Национальное здоровье. - 2019. - № 4. - С. 53-57.

7. Федорова Ю.С., Береговых Г.В., Денисова С.В., Третьяк В.М., Суслов Н.И. Исследование противовоспалительной активности некоторых видов *Nedysarum* // Национальное здоровье. - 2021. - № 2. - С. 65-69.

8. Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Сухих А.С. Сравнительный анализ методом газожидкостной масс-спектрометрии летучих компонентов фитопрепаратов из трех видов копеечника (*H. neglectum*, *H. theinum*, *H. alpinum*) // Ползуновский вестник. - 2010. - № 3. - С. 213-215.

9. Hollister L.E. Cannabidiol and cannabinol in the human body. // Experience – 1973. № 29. – P. 825–826.

ИММУНОТЕРАПИЯ ПРИ ОНКОЛОГИИ

Бугрова Д.М.¹, Кузнецова А.О.¹, Денисова С.В.¹, Бобоева Д.К.²,

Халахин В.В.¹, Третьяк В.М.¹

¹ *ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»*

Минздрава России, Россия, г. Кемерово;

² *Министерство промышленности и новых технологии республики*

Таджикистан институт технологий и инновационного менеджмента

в г. Куляб, Таджикистан

IMMUNOTHERAPY IN ONCOLOGY

Bugrova D.M.¹, Kuznetsova A.O.¹, Denisova S.V.¹, Boboeva D.K.²,
Khalakhin V.V.¹, Tretyak V.M.¹

¹ *Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo;*

² *Ministry of Industry and New Technologies of the Republic of Tajikistan
Institute of Technology and Innovation Management in Kulyab, Tajikistan*

Аннотация: В настоящее время злокачественные новообразования находятся на втором месте среди причин смертности, заболеваемость имеет тенденцию к росту, а результат лечения больных являются неудовлетворительными, несмотря на успехи хирургии.

Ключевые слова: Иммунотерапия, онкология, рак, цитокины, цитотоксическое действие.

Abstract: Currently, malignant neoplasms are in second place among the causes of mortality, morbidity tends to increase, and the result of treatment of cancer patients is clearly unsatisfactory, despite the success of modern surgery.

Keywords: Immunotherapy, oncology, cancer, cytokines, cytotoxic effect.

Введение

Онкология - это бурно развивающаяся отрасль медицинских знаний, требующая от практического врача высокой профессиональной подготовки и знаний [1]. Внедрению в практику новых методов лечения предшествовало бурное развитие относительно новой фундаментальной науки - онкоиммунологии (cancer immunology) [2]. При онкологии иммунотерапия направлена на восстановление утраченной способности защитных функций организма распознавать и уничтожать злокачественные клетки.

Объекты и методы исследования

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

В работе использованы такие методы исследования как поиск и анализ литературы, электронных и бумажных источников.

Результаты и их обсуждение

Иммунотерапия против рака не является чудодейственным средством, во-первых, раковые клетки – это собственные клетки организма. С другой стороны, многие виды рака разработали стратегии «сокрытия» от иммунных клеток.

В течение последних двух десятилетий существенно расширить сферу поиска позволили достижения современной молекулярной биологии и генетики. Новые данные о механизмах иммунитета позволили выявить и охарактеризовать значительное количество специфических веществ – цитокинов, являющихся модуляторами иммунного ответа.

Цитокины – биологически активные вещества пептидной природы, регулирующие широкий спектр процессов, протекающих в организме. Это низкомолекулярные белки, которые обычно находятся в гликозилированной форме. Цитокины регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия. Их биологический эффект на клетки реализуется как внеклеточным, так и внутриклеточным путём через взаимодействие со специфическими рецепторами, локализованными на клеточной цитоплазматической мембране.

Выделяют следующие группы цитокинов: 1. интерлейкины - секреторные регуляторные белки иммунной системы, обеспечивающие медиаторное взаимодействие и связь её с другими системами организма; 2. факторы некроза опухоли - цитокины с цитотоксическим и регуляторным действием (ФНО-а, ФНО-б); 3. колониестимулирующие факторы - стимуляторы роста и дифференцировки гемопоэтических клеток; 4. хемокины - хемоаттрактанты для лейкоцитов; 5. факторы роста - регуляторы роста, дифференцировки и функциональной активности клеток различной тканевой принадлежности (фактор роста фибробластов, фактор

роста эндотелиальных клеток, фактор роста эпидермиса, трансформирующий фактор роста) [3].

Лекарственные средства, применяемые при иммунотерапии

Интерлейкин-2 (Roncoleukin)

Рекомбинантный интерлейкин-2 (рИЛ-2) белковой природы, структурный и функциональный аналог эндогенного интерлейкина-2 (ИЛ-2) Синтезированный ИЛ-2 воздействует на Т-лимфоциты, усиливает их пролиферацию и последующий синтез ИЛ-2. ИЛ-2 связывается с рецепторами на поверхности Т-клеток. Рецептор состоит из двух субъединиц, каждая из которых способна связывать ИЛ-2 с низким сродством, однако вместе они прочно связывают лиганд и влияют на рост, дифференцировку и активацию Т- и В- лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, олигодендроглиальных клеток, клеток Лангерганса. Это влияет на развитие цитолитической активности натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов, вызывает образование лимфокинактивированных киллеров и активирует опухоль-инфильтрирующие клетки - обеспечивает иммунную защиту, направленную против опухолевых клеток. [4].

В случаях метастазирующей карциномы почки и меланомы, при изолированном назначении, ИЛ-2 проявляет активность у 15-30% больных. У некоторых больных отмечается продолжительный эффект.

Побочные эффекты: подъем температуры, летаргия, гипотония, острый респираторный дистресс-синдром взрослых, тошнота и рвота, анемия, нейтропения, потеря ориентации и сонливость. Проявление этих эффектов зависит от дозы [5].

Интерферон альфа (Interferonum alpha)

После связывания молекулы интерферонов (ИФН) со специфическим рецептором сигнал передается внутрь клетки и потенцирует появление нескольких ферментативных активностей. В результате этого происходит

формирование одного из факторов инициации трансляции, что блокирует процессы синтеза белка.

С другой стороны, активируется специфическая внутриклеточная рибонуклеаза, приводящая к быстрой деградации матричных РНК. В совокупности эти процессы приводят к обратимой приостановке синтетических процессов в клетке.

Среди проявлений иммуномедиаторных свойств ИФН стоит особо выделить: 1. Усиление экспрессии на поверхности клеток антигенов гистосовместимости 1-го класса под действием ИФН- α и ИФН- β ; 2. ИФН- α/β является мощным ингибитором Т-супрессоров, а ИФН- γ активирует их и индуцирует синтез растворимого фактора супрессии иммунного ответа.

Интерферон-альфа применяют при раке почек, меланоме, волосатоклеточном лейкозе, некоторых типах лимфомы, саркоме Капоши.

Побочные эффекты: вялость, лихорадка, озноб, потеря аппетита, нарушение функции печени, гепатит, головокружение, расстройства зрения, ишемическая ретинопатия, кожные аллергические реакции (сыпь, зуд).

Рефнол (Refnot)

По спектру цитотоксического и цитостатического действия на опухолевые клетки данное лекарственное средство соответствует ФНО α человека, однако имеет более чем в 100 раз меньшую общую токсичность, чем ФНО. Эффективен при злокачественном новообразовании молочной железы [4].

Механизм противоопухолевого действия *in vivo* включает несколько путей уничтожения опухоли или остановки ее роста:

1) непосредственное воздействие белка ФНО-тимозин $\alpha 1$ (ФНО-Т) на опухолевую клетку-мишень через соответствующие рецепторы на ее поверхности, в результате чего происходит апоптоз клетки или арест клеточного цикла.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

2) каскад химических реакций, включающий активацию коагуляционной системы крови и местных воспалительных реакций, обусловленных активированными действием препарата клетками эндотелия и лимфоцитами и ведущий к "геморрагическому" некрозу опухолей

3) блокирование ангиогенеза, приводящее к уменьшению прорастания новыми сосудами быстрорастущей опухоли и, как следствие, к снижению кровоснабжения вплоть до некроза центра опухоли

4) воздействие клеток иммунной системы, цитотоксичность которых оказалась тесно связана с наличием молекул ФНО-Т на их поверхности или процесс созревания/активации этих клеток связан с ответом на ФНО-Т [4].

Побочные эффекты: повышенная чувствительность к лекарственному средству, кратковременное повышение температуры, озноб.

Цитостатики, которые применяются при онкопатологии, обладают антипролиферативной активностью. Они действуют на разные стадии клеточного деления, но оказывают одинаковый эффект – подавляют размножение злокачественных клеток. Поскольку цитостатический эффект не является специфичным, он затрагивает и здоровые ткани. Мишенью цитостатиков являются быстро делящиеся клетки, к которым относят предшественников гемопоэза, эпителий ЖКТ и волосяных фолликулов.

Для коррекции данного осложнения использую препараты стимулирующее гемопоэз, одним из таких является беталейкин.

Беталейкин (Betaleukin)

Усиливает выработку гемопоэтических ростовых факторов, инициирует вступление стволовых клеток в митотический цикл и их мобилизацию в кровь. Это ускоряет восстановление стволового потенциала и костномозгового кроветворения (особенно гранулопоэза) после поражающего действия цитостатиков и ионизирующей радиации, включает механизмы общей и местной неспецифической резистентности, тем самым повышает функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов,

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

индукцией дифференцировки предшественников иммунокомпетентных клеток, усиление пролиферации лимфоцитов, активацию продукции цитокинов и увеличение антителообразования. Таким образом стимулирует раннее постлучевое восстановление [4].

Побочные эффекты: озноб, головная боль, повышение температуры тела. В единичных случаях возможно развитие аллергических реакций.

Заключение

Исходя из вышперечисленного, можно сказать, что иммунотерапия необходимо важна при лечении онкологии. Иммунопрепараты стимулируют и помогают ускорить процесс восстановления иммунной системы для адекватной борьбы против рака.

Список литературы:

1. Ганцев, Ш. Х. Онкология: учебник для студентов медицинских вузов / Ш. Х. Ганцев. - М. : Медицинское информационное агентство, 2006. – 488 с.
2. <https://gb12-barnaul.ru/blog/immunoterapija-pri-onkologii-cto-jeto-takoe-i/>
3. Телетаев Г. М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет// Практическая онкология. 2007. Т.8, № 4(32). С. 211-218.
4. <https://www.vidal.ru/>
5. https://meduniver.com/Medical/onkologia/citokin_dlia_lechenii_raka.htm i

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ ПОСТРЕАНИМАЦИОННОЙ РЕПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Будаев А.В.¹, Разумов А.С.¹, Макшанова Г.П.¹, Амирльони Б.С.²,
Третьяк В.М.¹

¹ *ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

² *Министерство промышленности и новых технологий республики
Таджикистан институт технологий и инновационного менеджмента
в г. Куляб, Таджикистан*

EXPERIMENTAL CORRECTION OF POST-RESUSCITATION REPERFUSION OF THE BRAIN

Budaev A.V.¹, Razumov A.S.¹, Makshanova G.P.¹, Amirjoni B.S.²,
Tretyak V.M.¹

¹ *Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

² *Ministry of Industry and New Technologies of the Republic of Tajikistan
Institute of Technology and Innovation Management in Kulyab, Tajikistan*

Аннотация: в ходе проведенного исследования экспериментально апробирована возможность изменения мозгового кровотока оживляемого организма с помощью временного исключения части объема крови из циркуляции сразу после возобновления эффективных сердечных сокращений.

Ключевые слова: 5-минутная клиническая смерть от пролонгированной кровопотери, постреанимационная системная и мозговая гемодинамика, сердечный выброс, мозговой кровоток, мозговая

гиперперфузия, мозговая гипоперфузия, временная разгрузка сосудистого русла, временное исключение части объема крови из циркуляции.

Abstract: in the course of the study, the possibility of changing the cerebral blood flow of the revived organism was experimentally tested by temporarily excluding part of the blood volume from circulation immediately after the resumption of effective heart contractions.

Key words: 5-minute clinical death from prolonged blood loss, post-resuscitation systemic and cerebral hemodynamics, cardiac output, cerebral blood flow, cerebral hyperperfusion, cerebral hypoperfusion, temporary discharge of the vascular bed, temporary exclusion of part of the blood volume from circulation.

Введение

В результате ранее выполненных экспериментов было установлено, что вне зависимости от причины и продолжительности терминального состояния, включающего и период 5-минутной клинической смерти, ранние реперфузионные изменения мозгового кровотока имеют общие закономерности, характеризующиеся первоначальным непродолжительным увеличением и последующим уменьшением [1,2,3,4]. При этом, как избыточная, так и недостаточная гиперперфузия, а также преждевременно формирующаяся гипоперфузия мозга одинаково неблагоприятны для процессов восстановления жизнедеятельности [1,2,3,4].

Также было показано, что после оживления, в условиях нарушения ауторегуляции церебрального сосудистого тонуса изменения мозгового кровотока тесно связаны с динамикой восстановления сердечного выброса и его перераспределением в пользу наддиафрагмального сегмента тела [1,2,3,4]. В связи с этим представлялось целесообразным искусственно ограничить интенсивность и продолжительность постреанимационной мозговой гиперперфузии с помощью модификации системного

кровообращения.

Цель настоящего исследования - оценка возможности и эффективности управления мозговой гиперперфузией с помощью временного исключения части объема крови из циркуляции сразу после возобновления эффективных сердечных сокращений.

Объекты и методы исследования

Исследование выполнено на 89 беспородных кошках обоего пола средней массой $2,8 \pm 0,1$ кг под нембуталовым наркозом (40 мг/кг внутривенно). С целью предупреждения свертывания крови в вену вводили гепарин из расчета 500 ед/кг массы животного. При обращении с животными соблюдали: требования приказов № 1179 МЗ СССР от 10.10.1983, № 267 МЗ РФ от 19.06.2003, «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», принципы Европейской конвенции (Страсбург, 1986), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996) и международные правила (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals – публикация US National Institutes of Health: NIH Publication No 85-23, ред. 1996).

Все эксперименты выполнены на модели 5-минутной клинической смерти вызванной пролонгированной кровопотерей - смертельное обескровливание из бедренной артерии после предварительной геморрагической гипотензии при АД 50 мм рт. ст., в течение 30 мин (артериальный гемобаростат Уиггера). Оживление животных осуществляли по методу В.А. Неговского, путем внутриартериального нагнетания выпущенной крови и искусственной вентиляции легких воздухом в режиме умеренной гипервентиляции. В ходе опытов оценивали характер раннего восстановления жизнедеятельности по общепринятым тестам, величину неврологического дефицита – по модифицированной 100-балльной шкале М.М. Todd et al. (Евтушенко А.Я., 1989) и

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

выживаемость животных в течение 10 суток после реанимации. При этом оценивался комплекс показателей, характеризующих уровень сознания и дыхания, рефлекторную и двигательную сферы, а также поведение животного на момент обследования. Полное невосстановление оценивалось в 100 баллов: кома, отсутствие рефлексов и дыхания.

Выбор данной модели 5-минутной клинической смерти обусловлен высокой постреанимационной летальностью (65%), которая выше лишь у кошек, оживленных после клинической смерти, отягощенной кровопотерей с одновременным вдыханием CO [3]. Кроме того, оживление после клинической смерти с предварительной геморрагической гипотензией сопровождалось наиболее выраженной гиперперфузией мозга, продолжительность которой в два раза превышала реперфузионное увеличение кровотока при умирании от острой кровопотери и сдавления грудной клетки [2,4].

Экспериментальная коррекция (опытная серия, n=24) постреанимационной мозговой гиперперфузии выполнена с помощью временного исключения части объема крови из циркуляции (разгрузка сосудистого русла) сразу после возобновления эффективных сердечных сокращений. Для разгрузки сосудистого русла использовали 30 мин временную гиповолемию по способу Уиггера. Её моделировали путем стабилизации артериального давления на уровне 100 мм рт. ст. сразу после возобновления эффективных сердечных сокращений. При этом часть объема крови перемещалась из бедренной артерии животного в резервуар. В дальнейшем по мере снижения артериального давления кровь из резервуара возвращалась в систему циркуляции. По истечении 30 мин оставшийся небольшой объем крови постепенно вводили в сосудистое русло животного.

Сравнительный анализ полученных результатов проведен с серией экспериментов с обычным ведением постреанимационного периода после

клинической смерти вызванной пролонгированной кровопотерей (контрольная группа, n=65).

Тканевой кровоток (мл/100г/мин) в коре лобной и теменной долей мозга (МК, мл/100г/мин) изучали методом водородного клиренса [5]. Игольчатые платиновые электроды с оголенной активной поверхностью 0,5 мм вводили через трепанационные отверстия в gyrus orbitalis и gyrus suprasylvii под контролем стереотаксических координат. Сердечный выброс (СВ, мл/кг/мин) определяли модифицированным методом термодилуции [6]. Одновременно регистрировали (локальная термодилуция) кровоток в задней полой вене – поддиафрагмальную фракцию сердечного выброса (ПДФ, мл/кг/мин) и рассчитывали наддиафрагмальную фракцию: $НДФ = СВ - ПДФ$. Рассчитывали коэффициент централизации кровообращения (КЦК, усл. ед.) по методу [7] $КЦК = НДФ / СВ$. Регистрировали артериальное давление (АД, мм рт. ст.), частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин) и центральное венозное давление (ЦВД, мм вод. ст.) с помощью автоматизированной диагностической системы «Heart Score-2» (ВНПО «Аква», Москва), позволяющей вести непрерывный мониторинг изучаемых показателей. Рассчитывали систолический объем (СО, мл/кг) и общее периферическое сопротивление ($ОПС = АД \times 1332 \times 60 / СВ$, $дин \times с \times см^{-5}$). Одновременно регистрировали частоту дыхания.

Показатели определяли в исход состоянии и в течение 2 ч постренимационного периода. Статистическая обработка материалов и расчеты проведены с использованием пакета компьютерных программ Statistica – 6,0 [8]. Для количественных признаков вычисляли групповые показатели суммарной статистики - среднюю арифметическую величину (M) и величину стандартного отклонения (m). В случае нормального распределения признака использовали t-критерий Стьюдента. При отсутствии нормального распределения использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и Вилкоксона. Для межгруппового сравнения

качественных показателей использовали критерий χ^2 . Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели, характеризующие мозговой кровоток (МК) в коре лобной (МК-Л) и теменной долей (МК-Т) головного мозга, сердечный выброс (СВ), его распределение на этапах раннего постреанимационного периода и другие важнейшие гемодинамические параметры – систолический объем (СО), артериальное (АД) и центральное венозное давление (ЦВД), частота сердечных сокращений (ЧСС) и общее периферическое сопротивление (ОПС) – представлены в таблице 1.

В условиях временного исключения части объема крови из циркуляции – СВ на 3-й мин не возростал и с 5-й по 30-ю мин был достоверно ниже исходных значений и величин, установленных у животных с обычным ведением постреанимационного периода. Так же как и в группе без коррекции, это происходило в условиях выраженной брадикардии. Сердечный выброс на протяжении эксперимента изменялся за счет систолического объема. ОПС в результате гиповолемии уже к 15 мин восстановительного периода нормализовалось.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Таблица 1 – Мозговой кровотока и распределение сердечного выброса ($M \pm m$) в раннем постреанимационном периоде после 5-минутной клинической смерти вызванной пролонгированной кровопотерей

Показатели	серия	Исходные значения	Постреанимационный период (минуты)								
			3	5	10	15	20	30	60	120	180
МК-Л, мл/100г/мин	О	53 ±2,4	77*, ** ±3,7	75*, ** ±2,7	63*, ** ±3,2	57** ±2,7	49** ±4,6	45 ±5,7	51** ±2,7	41* ±3,2	39* ±3,4
	К	54 ±2,1	94* ±3,7	89* ±3,1	81* ±3,4	76*, ** ±3,6	65*, ** ±2,5	52 ±2,1	41* ±1,3	37* ±1,3	35* ±1,7
МК-Т, мл/100г/мин	О	51 ±3,4	76*, ** ±2,4	72*, ** ±2,5	62*, ** ±2,9	57** ±2,4	49** ±3,8	43 ±6,2	50** ±3,7	39* ±3,7	37* ±4,1
	К	55 ±2,7	93* ±2,8	86* ±2,9	79* ±3,3	73*, ** ±3,3	62* ±2,3	54 ±2,1	40* ±1,3	37* ±1,3	33* ±3,8
СВ, мл/кг/мин	О	145 ±2,1	142** ±4,6	133*, ** ±4,9	123*, ** ±5,7	110*, ** ±4,3	114*, ** ±4,7	116*, ** ±4,9	137** ±5,4	113*, ** ±4,9	104*, ** ±2,8
	К	148 ±8,3	245* ±11,8	212* ±10,5	183*, ** ±9,7	162** ±7,4	153** ±8,7	136** ±8,6	124* ±8,7	100* ±7,8	90* ±9,7
НДФ, мл/кг/мин	О	67 ±2,8	86*, ** ±3,3	80*, ** ±3,8	68** ±4,4	56*, ** ±3,5	57*, ** ±3,6	58*, ** ±3,5	73** ±5,1	55* ±2,9	51* ±4,8
	К	66 ±2,2	160*, ** ±8,2	133*, ** ±6,5	109*, ** ±5,0	95*, ** ±3,6	83*, ** ±3,7	67 ±3,7	55* ±2,9	45* ±2,1	43* ±3,9

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

ПДФ, мл/кг/мин	О	78 ±2,3	56*·** ±2,5	53*·** ±1,9	55*·** ±2,7	54* ±4,7	57* ±2,8	58* ±2,2	64* ±3,2	58* ±3,8	53* ±4,8
	К	82 ±4,8	85 ±8,3	79 ±5,9	74 ±6,2	67* ±8,6	70* ±6,9	69* ±5,3	69* ±3,6	55* ±3,2	47* ±5,3
КЦК, усл. ед.	О	0,46 ±0,03	0,61* ±0,04	0,60* ±0,05	0,55* ±0,04	0,51 ±0,06	0,50 ±0,05	0,50 ±0,04	0,53 ±0,03	0,49 ±0,02	0,49 ±0,03
	К	0,45 ±0,02	0,65* ±0,03	0,63* ±0,03	0,60* ±0,04	0,59* ±0,03	0,54* ±0,03	0,49 ±0,03	0,44 ±0,03	0,45 ±0,03	0,47 ±0,03
СО, мл/кг	О	0,75 ±0,04	0,81** ±0,05	0,75** ±0,06	0,68** ±0,04	0,66** ±0,04	0,72** ±0,05	0,73 ±0,06	0,75 ±0,05	0,59* ±0,04	0,57* ±0,03
	К	0,81 ±0,03	1,50* ±0,09	1,25* ±0,06	1,10*·** ±0,09	1,05*·** ±0,05	0,99*·** ±0,03	0,82** ±0,05	0,68* ±0,04	0,54* ±0,03	0,48* ±0,03
АД, мм рт. ст.	О	142 ±7,2	100*·** ±0,0	100*·** ±0,0	100*·** ±0,0	100*·** ±0,0	100* ±0,0	100* ±0,0	143** ±2,5	147** ±3,8	148** ±4,4
	К	145,0 ±6,9	129*·** ±5,0	127*·** ±4,8	126* ±4,7	113* ±3,6	104* ±2,9	94* ±3,1	118* ±3,7	129* ±4,0	127* ±4,7
ЧСС, уд/мин	О	193 ±4,9	175* ±5,9	177* ±7,1	182* ±5,2	167* ±4,5	159* ±4,5	160* ±3,9	182 ±4,7	191 ±5,2	184 ±5,6
	К	183 ±6,3	163* ±6,1	170* ±5,9	168* ±5,3	154*·** ±5,3	154*·** ±3,4	165*·** ±6,6	180 ±6,7	183 ±6,7	186 ±8,9
ЦВД, мм вод. ст.	О	43 ±4,3	61*·** ±7,2	40** ±4,3	33** ±6,2	35** ±5,8	39** ±5,6	43 ±5,6	51** ±4,6	40** ±3,1	43** ±3,5

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

	К	35 ±2,9	120* ±7,7	110* ±11,4	109* ** ±6,7	89* ** ±5,5	70* ** ±4,6	51* ** ±4,0	28* ±3,2	27* ±3,2	26* ±3,2
ОПС, дин×с×см ⁵	О	78266 ±3952	56282* ** ±3249	60090* ** ±3518	64976* ±4147	72655** ±5643	70105** ±6579	68897 ±5432	83420 ±4821	103967* ±4787	113732* ±3274
	К	78300 ±6651	42080* ** ±3404	47877* ** ±4285	55027* ** * ±3001	55747* ±4445	54325* ±3433	55239* ** ±5336	76053 ±8111	103097* ±10119	112776* ±12507

Примечание: * – P<0,05 в сравнении с исходными данными; ** – P<0,05 в сравнении с обычным ведением постреанимационного периода. О – опытная серия, разгрузка сосудистого русла, n=24; К – контрольная серия, n=65.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Временная разгрузка изменила динамику распределения сердечного выброса и существенно ограничила первоначальное увеличение кровотока в наддиафрагмальном сегменте тела (табл. 1). При этом его величина достоверно превышала исходный уровень только на 3-й и 5-й мин. В течение первых 30 мин НДФ была значительно ниже, чем у животных с обычным ведением постреанимационного периода, а с 15-й по 30-ю мин – и исходного уровня.

ПДФ сердечного выброса во время разгрузки была достоверно ниже исходного уровня, а с 3-й по 10-ю мин – и величин в группе сравнения. В течение первых 10 мин гиповолемии КЦК был достоверно выше исходного уровня, но его величина не превышала значений в группе животных с обычным ведением постреанимационного периода (табл. 1). Однако до конца периода разгрузки централизация кровообращения сохранялась.

Ограничение кровотока в наддиафрагмальном сегменте тела обеспечило развитие умеренной по выраженности и продолжительности мозговой гиперперфузии. Мозговой кровоток в коре лобной и теменной долей на 3-й, 5-й, 10-й мин постреанимационного периода достоверно превышал исходные величины, оставаясь при этом ниже, чем в группе без коррекции (табл. 1). Затем к 15 мин восстановительного периода мозговой кровоток в обеих долях уменьшался и до 30 мин поддерживался на исходном уровне за счет сохраняющейся централизации кровообращения. В этих условиях выполняли реинфузию оставшейся к 30 мин в резервуаре крови ($8,2 \pm 2,1$ мл/кг), умеренно повышая давление в гемабаростате.

После реинфузии к 1 ч оживления возросли ПДФ и КЦК, а сердечный выброс и кровоток в наддиафрагмальном сегменте тела увеличились до исходных значений. Это обеспечило увеличение мозгового кровотока до исходного уровня и препятствовало формированию гипоперфузии, которая

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

была выражена к 1 ч оживления у животных с обычным ведением постреанимационного периода.

К концу 2 ч исследования произошло снижение сердечного выброса и его фракций с децентрализацией кровообращения. Изменения были менее выражены, чем в группе сравнения, поэтому снижение мозгового кровотока было не столь значительным. Так, в лобной доле кровотока к 3 ч исследования составил $74,0 \pm 6,4\%$, а в теменной – $73,0 \pm 8,0\%$ исходного. В группе с обычным ведением постреанимационного периода кровотока в лобной доле составил $64,0 \pm 3,1\%$, а в теменной – $60,0 \pm 6,9\%$ исходных (табл. 1).

После реинфузии изменения гемодинамики происходили в условиях нормализации АД, в отличие от животных в группе без коррекции, и нарастающего ОПС.

Корреляционный анализ выявил прямую линейную зависимость изменений мозгового кровотока в обеих долях с динамикой сердечного выброса и его наддиафрагмальной фракцией. Коэффициенты корреляции составили, соответственно: 0,99; 0,95; 0,97.

Таким образом, временное исключение части крови из циркуляции после оживления устранило фазу увеличения сердечного выброса и ограничило его до исходных значений. Перераспределение выброса в пользу наддиафрагмального сегмента тела сохранилось, но было менее интенсивным и продолжительным, чем в группе сравнения, что и обеспечило благоприятный для восстановительных процессов и окончательных исходов реанимации уровень мозговой гиперперфузии.

После возобновления эффективных сердечных сокращений первый вдох появлялся достоверно раньше, чем у животных с обычным ведением постреанимационного периода (табл. 2).

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Достоверно раньше восстановилась и болевая чувствительность. По остальным показателям достоверных различий от животных с обычным ведением постреанимационного периода установлено не было.

Результаты оживления и продолжительность жизни животных в постреанимационном периоде в сравниваемых группах приведены в таблице 3.

Таблица 2 – Ранние показатели восстановления жизнедеятельности в постреанимационном периоде

Серии	Время умирания (минуты)	Первое сердечное сокращение (секунды)	Время от возобновления сердечных сокращений (минуты)				
			Первый вдох	Ритмичное дыхание	Зрачковый рефлекс	Роговичный рефлекс	Болевая чувстви-
Контрольная серия, обычное ведение постреанимацио нного периода, n=65	6,6 ±0,9	64,9 ±3,9	6,8 ±0,5	20,3 ±1,9	111,9 ±16,3	38,8 ±9,6	42,4 ±5,3
Опытная серия, временная разгрузка сосудистого русла, n=24	6,4 ±0,2	62,2 ±5,9	4,5* ±0,6	20,8 ±0,7	99,0 ±12,9	25,9 ±1,6	24,9* ±2,1

Примечание: *– $p < 0,05$ по критерию Стьюдента в сравнении с группой при обычном ведении постреанимационного периода.

Таблица 3 – Результаты оживления и продолжительность жизни животных в постреанимационном периоде

Серия	Число опытов	Выжили			Погибли	Продолжительность жизни погибших животных (сутки)				
		Всего	С полным восстановлением ЦНС	С неполным восстановлением ЦНС		1	2	3	4	5
К	65	23	16	7	42*	29*	7	1	4	1
О	24	15*	15*	—	9*	6	3	—	—	—

Примечание: К – контрольная серия n=65; О – опытная серия, с временной разгрузкой сосудистого русла в постреанимационном периоде (n=24); * – $P \leq 0,05$ по критерию χ^2 с группой ПК.

Из 24 кошек, у которых в период реперфузии была выполнена разгрузка сосудистого русла, выжили и наблюдались в течение десяти суток 15, погибли – 9 (табл. 3). У всех 15 выживших кошек уже к пятым суткам наблюдения полностью отсутствовал видимый неврологический дефицит ($P \leq 0,05$ в сравнении с контролем), а восстановление функций ЦНС происходило достоверно быстрее, чем у животных с обычным ведением постреанимационного периода.

Особенности ранних постреанимационных изменений мозговой и системной гемодинамики у погибших и выживших впоследствии животных сравниваемых групп приведены в таблице 4 и 5.

Таблица 4 – Продолжительность и интенсивность мозговой гиперперфузии и ранней постреанимационной централизации кровообращения ($M \pm m$) у погибших и выживших животных

Показатели	Результ	Исходные	Постреанимационный период
------------	---------	----------	---------------------------

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

		значения		Продолжительность гиперперфузии (минуты)		Степень максимального увеличения исходных значений	
		ПК	Р	ПК	Р	ПК	Р
МК-Л, мл/100г/мин	П1	55 ±2,3	56 ±2,9	6,4±0,7*	4,2±0,8*	1,37±0,06*	1,21±0,04*
	В	53 ±2,5	52 ±2,7	17,2±1,1	10,3±1,0	1,68±0,05	1,68±0,07
	П2	55 ±1,8	—	39,3±6,1*	—	2,5±0,1*	—
МК-Т, мл/100г/мин	П1	53 ±1,6	50 ±2,4	6,9±0,8*	5,0±1,4*	1,44±0,05*	1,25±0,06*
	В	54 ±2,9	51 ±2,2	16,9±1,2	10,0±0,8	1,62±0,04	1,57±0,03
	П2	58 ±1,9	—	33,4±6,0*	—	2,16±0,07*	—
НДФ, мл/кг мин	П1	70 ±5,1 (n=20)	64 ±1,4 (n=9)	8,85±1,2*	5,4±1,2*	1,58±0,2*	1,26±0,08*
	В	68 ±2,9 (n=23)	68 ±1,5 (n=15)	21,3±2,9	10,7±1,3	2,19±0,1	1,45±0,05
	П2	60 ±3,2 (n=22)	—	45,5±6,3*	—	3,99±0,4*	—
КЦК, усл.ед.	П1	0,46 ±0,03	0,46 ±0,01	7,2±1,2*	4,9±0,7*	1,36±0,09	1,33±0,03
	В	0,47 ±0,02	0,46 ±0,04	19,9±3,6	12,3±0,8	1,41±0,04	1,41±0,03

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

	П2	0,41 ±0,03	—	47,4±7,3*	—	1,95±0,1*	—
--	----	---------------	---	-----------	---	-----------	---

Примечание: П1 – погибшие с кратковременной мозговой гиперперфузией; В – выжившие; П2 – погибшие с продолжительной мозговой гиперперфузией; ПК (n=65) – без коррекции; Р (n=24) – с разгрузкой сосудистого русла;

* – $p < 0,05$ в сравнении с выжившими соответствующей серии.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Таблица 5 – Мозговой кровоток и ранняя постреанимационная централизация кровообращения ($M \pm m$) у погибших и выживших животных с временной разгрузкой сосудистого русла ($n=24$)

Показатели	Результат реанимации	Исходные значения	Постреанимационный период (минуты)								
			3	5	10	15	20	30	60	120	180
МК-Л, мл/100г/мин	П	56 $\pm 2,9$	64 ^{*,**} $\pm 1,5$	62 ^{**} $\pm 2,5$	54 ^{**} $\pm 2,4$	51 $\pm 2,1$	49 ^{*,**} $\pm 1,5$	35 ^{*,**} $\pm 3,8$	45 ^{**} $\pm 2,5$	31 ^{*,**} $\pm 2,8$	30 ^{*,**} $\pm 2,1$
	В	52 $\pm 2,7$	85 [*] $\pm 1,7$	80 [*] $\pm 2,5$	68 [*] $\pm 1,3$	61 $\pm 3,9$	48 $\pm 2,1$	51 $\pm 2,5$	54 $\pm 2,7$	46 $\pm 1,4$	44 [*] $\pm 2,2$
МК-Т, мл/100г/мин	П	50 $\pm 2,4$	68 ^{*,**} $\pm 2,7$	59 ^{**} $\pm 2,2$	48 ^{**} $\pm 2,6$	50 $\pm 2,5$	44 ^{*,**} $\pm 2,5$	35 ^{*,**} $\pm 2,7$	42 [*] $\pm 1,8$	34 ^{*,**} $\pm 2,5$	31 ^{*,**} $\pm 2,9$
	В	51 $\pm 2,2$	81 [*] $\pm 2,5$	80 [*] $\pm 2,4$	70 [*] $\pm 1,4$	60 $\pm 2,3$	52 $\pm 3,9$	47 $\pm 2,2$	55 $\pm 2,5$	42 $\pm 4,9$	41 [*] $\pm 2,5$
НДФ, мл/кг/мин	П	64 $\pm 1,4$	68 ^{**} $\pm 2,1$	66 ^{**} $\pm 1,6$	52 ^{*,**} $\pm 3,4$	45 ^{*,**} $\pm 3,2$	45 [*] $\pm 2,4$	41 ^{*,**} $\pm 2,8$	62 ^{**} $\pm 4,0$	43 ^{*,**} $\pm 3,2$	47 [*] $\pm 1,6$
	В	68 $\pm 1,5$	96 [*] $\pm 2,5$	88 [*] $\pm 1,8$	77 [*] $\pm 1,2$	63 $\pm 2,1$	59 $\pm 4,5$	62 $\pm 2,1$	80 [*] $\pm 5,1$	61 $\pm 4,1$	53 $\pm 3,3$

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Окончание таблицы 5

Показатели	Результат реанимации	Исходные значения	Постреанимационный период (минуты)								
			3	5	10	15	20	30	60	120	180
СВ, мл/кг/мин	П	139 ±1,8	119* ** ±4,0	111* ** ±2,1	108* ** ±7,2	97* ** ±3,3	102* ±2,9	99* ±2,1	122* ±4,1	98* ** ±5,3	94* ** ±2,9
	В	148 ±2,9	156 ±5,5	147 ±4,1	132* ±3,2	118* ±2,6	123* ±4,4	127* ±1,8	146 ±6,2	121* ±5,7	109* ±4,2
КЦК, усл. ед.	П	0,46 ±0,04	0,57* ±0,02	0,59* ±0,02	0,48° ±0,03	0,46** ±0,04	0,44 ±0,03	0,41 ±0,04	0,50 ±0,04	0,43 ±0,04	0,50 ±0,03
	В	0,45 ±0,03	0,61* ±0,02	0,60* ±0,02	0,58* ±0,02	0,53* ±0,02	0,48 ±0,04	0,49 ±0,05	0,54 ±0,03	0,50 ±0,04	0,49 ±0,04

Примечание: П – погибшие с кратковременной мозговой гиперперфузией (n=9); В – выжившие (n=15).

* – $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными; ** – $p < 0,05$ в сравнении с выжившими животными;

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Сопоставление изученных показателей мозговой и системной гемодинамики в группах выживших и погибших животных показало следующее. У 9 погибших животных с временной разгрузкой сосудистого русла в постренимационном периоде основным гемодинамическим отличием от выживших являлась кратковременная гиперперфузия головного мозга (табл. 4, П1). Она длилась не более 5 минут при максимальном увеличении исходных значений в среднем на 24%. Это было обусловлено низким сердечным выбросом, перераспределение которого в пользу наддиафрагмального сегмента тела оказалось недостаточным для формирования адаптивного уровня ранней мозговой гиперперфузии (табл. 5, П). К 20 мин оживления у погибших впоследствии животных формировалась гипоперфузия головного мозга. Ее развитие не предупреждала и последующая реинфузия оставшейся крови. К 1 ч оживления СВ был ниже исходного и его перераспределение в пользу наддиафрагмального сегмента тела оказалось недостаточным для стабилизации мозгового кровотока. Подобная по интенсивности и продолжительности гиперперфузия головного мозга и наддиафрагмального сегмента тела развивалась у 30,8% погибших животных с обычным ведением постренимационного периода (табл. 4, П1). У другой же группы погибших животных (33,8%) с обычным ведением постренимационного периода, напротив, развивалась чрезмерно интенсивная и продолжительная гиперперфузия головного мозга и наддиафрагмального сегмента тела (табл. 4, П2).

В отличие от погибших животных у 15 выживших кошек с временной разгрузкой сосудистого русла в постренимационном периоде длительность гиперперфузии головного мозга и наддиафрагмального сегмента тела была умеренной и продолжалась в среднем в течение первых 11 минут, с максимальным увеличением исходных значений в среднем на 56 % (табл. 4, В). У выживших животных, в отличие от погибших, СВ во время мозговой

гиперперфузии незначительно превышал исходные значения (табл. 5, В). Этому увеличению было достаточно для адекватного перераспределения СВ в пользу наддиафрагмального сегмента тела и обеспечения адаптивного уровня мозговой гиперперфузии. После реинфузии оставшейся крови сердечный выброс вновь увеличился до исходных значений. В условиях сохраняющейся централизации кровообращения его перераспределение оказалось достаточным, чтобы поддерживать мозговой кровоток на исходном уровне до конца 2 ч оживления. Признаки мозговой гипоперфузии у выживших животных появились только в конце 3 ч постреанимационного периода. Соответствующая по интенсивности и продолжительности гиперперфузия развивалась у выживших животных с обычным ведением постреанимационного периода (табл. 21, В).

Особенности реперфузионных изменений мозгового кровотока отразились на динамике ранних показателей восстановления жизнедеятельности (табл. 6). Возобновление работы сердца и признаки восстановления жизнедеятельности появлялись у выживших животных раньше, чем у погибших, вне зависимости от ведения постреанимационного периода.

Таблица 6 – Ранние показатели восстановления жизнедеятельности (M±m) после перенесенной 5-минутной клинической смерти

Распределение животных		Первое сердечное сокращение (секунды)	Время от возобновления сердечных сокращений (минуты)				
Серии	Результат реанимации		Первый вдох	Ритмичное дыхание	Роговичный рефлекс	Зрачко-вый рефлекс	Болевая чувствительность
К (n=20)	П1	79,9* ±7,8	10,4* ±1,1	23,4* ±1,4	62,2* ±11,8	168,8* ±7,8	60,2* ±12,0

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

О (n=9)		73,2 ±13,8	7,4* ±1,2	24,5* ±0,9	33,2* ±2,3	169,0* ±4,7	35,1* ±1,9
К (n=23)	В	53,0 ±3,1	5,1 ±0,5	18,4 ±1,1	25,2 ±2,3	56,0 ±8,6	27,4 ±3,1
О (n=15)		51,2 ±3,8	2,8 ±0,1	18,2 ±0,4	21,6 ±1,7	57,2 ±9,9	18,7 ±1,8
К (n=22)	П2	63,8* ±4,3	5,3** ±0,4	19,4** ±1,2	32,0*·** ±2,9	118,9*· ** ±12,4	42,0*·** ±8,1

Примечание: К – контрольная серия (n=65); О – опытная серия, с разгрузкой (n=24); П1– погибшие со слабовыраженной, П2 – с интенсивной гиперперфузией мозга; В– выжившие; *– $p < 0,05$ в сравнении с выжившими животными; ** – $p < 0,05$ в сравнении с группой П1.

Таким образом, экспериментально апробированный вариант коррекции мозгового кровотока оживляемого организма с помощью временного исключения части объема крови из циркуляции позволяет улучшить неврологическое восстановление и уменьшить летальность в постреанимационном периоде.

Выводы

В результате проведенного исследования установлено, что 30-минутное исключение части объема крови из циркуляции после возобновления сердечных сокращений ограничивает увеличение сердечного выброса и его перераспределение в пользу наддиафрагмального сегмента тела. В результате развивается умеренная мозговая гиперперфузия. Реинфузия оставшейся к 30 мин в резервуаре крови способствует увеличению сердечного выброса. В условиях сохраняющейся централизации кровообращения это обеспечивает к 1 ч прирост кровотока в наддиафрагмальном сегменте и стабилизацию исходного уровня мозгового кровотока до 2 ч оживления, в конце которого развивается гипоперфузия.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

В раннем постреанимационном периоде искусственное, умеренное ограничение рециркуляторного прироста мозгового кровотока с последующей отсрочкой его редукции благоприятно для течения восстановительных процессов и достоверно увеличивает выживаемость животных, перенесших 5-минутную клиническую смерть.

Список литературы

1. Будаев А.В., Шалякин Л.А., Изместьев В.А., Изместьев К.В. Гемодинамические и нейрофизиологические аспекты постреанимационной энцефалопатии. Скорая медицинская помощь, 2003. Т.4, №4: 131-133.
2. Будаев А.В. Тканевой кровоток головного мозга в постреанимационном периоде у животных, перенесших клиническую смерть. Общая реаниматология, 2006. Т.II, № 5-6: 79-84.
3. Будаев А.В., Гришанова Т.Г., Евтушенко А.Я., Этенко А.И. Восстановление жизнедеятельности, системной и мозговой гемодинамики в постреанимационном периоде клинической смерти, вызванной кровопотерей и действием угарного газа. Медицина в Кузбассе, 2009; 2: 25-30.
4. Будаев А. В., Макшанова Г.П., Лисаченко Г.В., Банных С.В., Иванова Н.А., Шалякин Л.А. Постреанимационная недостаточность кровообращения и состояние эритронов после клинической смерти, вызванной сдавлением грудной клетки. Политравма, 2015; 4: 37-45.
5. Демченко И.Т. Изменение органного кровотока с помощью водородного клиренса. Физиологический журнал СССР. 1981; 1: 178-183.
6. Боровских Л.Г., Евтушенко А.Я., Мотин Г.Т. К техническому оснащению метода терморазведения. Физиологический журнал СССР. 1970; 11: 1648-1650.
7. Мазуркевич, Г.С., Крецер И.В., Тюкавин А.И. и др. О некоторых аспектах централизации кровообращения при шоке. Л: Вопросы скорой медицинской помощи. 1981: 60-68.

8. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М: ГЭОТАР Медиа, 2013.

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИРОВАНИЯ ПРОТЕОЛИЗА НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ, У ЖИВОТНЫХ ПЕРЕНЕСШИХ КЛИНИЧЕСКУЮ СМЕРТЬ

Будаев А.В.¹, Разумов А.С.¹, Макшанова Г.П.¹, Баротов Ю.А.²,
Третьяк В.М.¹

¹ *ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

² *Министерство промышленности и новых технологий республики Таджикистан институт технологий и инновационного менеджмента в г. Куляб, Таджикистан*

THE EFFECT OF PROTEOLYSIS INHIBITION ON THE RESTORATION OF SYSTEMIC HEMODYNAMICS IN ANIMALS WHO HAVE SUFFERED CLINICAL DEATH

Budaev A.V.¹, Razumov A.S.¹, Makshanova G.P.¹, Barotov Yu.A..²,
Tretyak V.M.¹

¹ *Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

² *Ministry of Industry and New Technologies of the Republic of Tajikistan Institute of Technology and Innovation Management in Kulyab, Tajikistan*

Аннотация: в ходе проведенного исследования апробирована фармакологическая, патогенетически обоснованная коррекция постреанимационной системной гемодинамики с помощью ингибитора протеолиза контрикала, у животных перенесших 5-минутную клиническую

смерть, вызванную острой одномоментной кровопотерей.

Ключевые слова: острая одномоментная кровопотеря, клиническая смерть, сердечный выброс, гиперперфузионная фаза, гипоперфузионная фаза, постреанимационная системная и мозговая гемодинамика, антипротеазный эффект, продукты протеолитической активности.

Abstract: in the course of the study, a pharmacological, pathogenetically justified correction of post-resuscitation systemic hemodynamics with the help of a proteolysis inhibitor kontrikal was tested in animals that suffered a 5-minute clinical death caused by acute simultaneous blood loss.

Key words: acute simultaneous blood loss, clinical death, cardiac output, hyperperfusion phase, hypoperfusion phase, post-operative systemic and cerebral hemodynamics, antiprotease effect, products of proteolytic activity.

Введение

В современной реаниматологии важнейшей остается проблема разработки эффективных способов коррекции постреанимационной системной гемодинамики, которая в условиях нарушения ауторегуляции церебрального сосудистого тонуса определяют характер восстановления мозгового кровотока, а вместе с ним и исход реанимационных мероприятий [1]. Как показано ранее [2,3,4,5,6], у животных перенесших клиническую смерть, в постреанимационном периоде восстановление системной гемодинамики носит фазный характер. При этом вслед за кратковременным периодом первоначального увеличения сердечного выброса (гиперперфузионная фаза) происходит его последующее прогрессивное снижение. Причем уже к 10 минуте оживления сердечный выброс падает до исходных значений, что в конечном итоге ведет к развитию системной и мозговой гипоперфузии (гипоперфузионная фаза), замедлению восстановления функций ЦНС и увеличению постреанимационной летальности [2,3,4,5,6]. Одним из значимых факторов формирования

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

постреанимационной недостаточности кровообращения является депрессия сократительной функции миокарда [5]. При этом угнетают сократительную способность миокарда при оживлении - продукты протеолиза, образующиеся в результате гипоксической активации протеолитических систем. В связи с этим представлялось целесообразным изучить возможность предотвращения развития постреанимационной системной гипоперфузии с помощью ингибитора протеаз контрикала.

Цель настоящего исследования - установление значимости ингибирования протеаз в патогенезе ранних постреанимационных нарушений гемодинамики после выведения из 5-минутной клинической смерти, вызванной острой одномоментной кровопотерей.

Объекты и методы исследования

Исследование выполнено на 47 беспородных кошках обоего пола средней массой $2,9 \pm 0,1$ кг. Животных наркотизировали внутрибрюшинным введением 5%-го раствора нембутала из расчета 40 мг/кг. С целью предупреждения свертывания крови в вену вводили гепарин из расчета 500 ед/кг массы животного. При обращении с животными соблюдали: требования приказов № 1179 МЗ СССР от 10.10.1983, № 267 МЗ РФ от 19.06.2003, «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», принципы Европейской конвенции (Страсбург, 1986), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996) и международные правила (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals – публикация US National Institutes of Health: NIH Publication No 85-23, ред. 1996).

Клиническую смерть продолжительностью 5 мин вызывали острой одномоментной кровопотерей из бедренной артерии. Животных оживляли по В.А. Неговскому путем внутриартериального нагнетания выпущенной крови и искусственной вентиляции легких воздухом в режиме умеренной гипервентиляции. Животным опытной группы (n=11) после 20-минутного

периода стабилизации и за 15 минут до умирания внутривенно вводили контрикал в дозе 10 тыс. единиц на кг массы тела. Контрольной группой служили животные (n=36) с обычным течением стабилизационного и постренимационного периода. Адреналин и другие стимулирующие вещества, а также введение дополнительных объемов жидкостей во время и после возобновления кровообращения не применяли с целью исключения их влияния на гемодинамику и естественное течение восстановительных процессов. В ходе опытов оценивали характер восстановления жизнедеятельности по общепринятым тестам.

Системное кровообращение оценивали с помощью комплекса показателей: сердечный выброс (СВ, мл/кг), систолического объема (СО, мл/кг), частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), среднего артериального (АД, мм рт. ст) и центрального венозного давления (ЦВД, мм вод.ст.), общего периферического сопротивления (ОПС, $10^2 \text{кПа} \times \text{с/л}^{-1} \times \text{кг}$). МОК определяли методом термодилуции [7]. МОК регистрировали одновременно со средним АД и ЧСС с помощью автоматизированной лабораторно-диагностической системой «Heart Score-2» (ВНПО «Аква», г. Москва). Система позволяла вести синхронную регистрацию и обработку, с одновременным графическим отображением на экране монитора, изменений контролируемых физиологических параметров в режиме реального времени. Показатели СО и ОПС получали расчётным путем. ЦВД измеряли в устье полых вен с помощью катетера введенного через правую наружную яремную вену.

Показатели определяли в исход состоянии и в течение 2 ч постренимационного периода. Статистическая обработка материалов и расчеты проведены с использованием пакета компьютерных программ Statistica – 6,0 [8]. Для количественных признаков вычисляли групповые показатели суммарной статистики - среднюю арифметическую величину (M) и величину стандартного отклонения (m). В случае нормального

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

распределения признака использовали t-критерий Стьюдента. При отсутствии нормального распределения использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и Вилкоксона. Для межгруппового сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 . Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В контрольной группе животных исходные показатели системной гемодинамики после 20-минутного периода стабилизации составили в среднем: СВ - $133 \pm 8,1$ мл/кг; СО – $0,74 \pm 0,03$ мл/кг; АД - $130 \pm 8,5$ мм рт. ст.; ЦВД – $16,0 \pm 1,9$ мм вод. ст. (табл. 1).

Таблица 1 - Показатели системной гемодинамики в раннем постреанимационном периоде после 5-минутной клинической смерти ($M \pm m$). К- контрольная серия (n=36), О - опытная серия (n=11)										
Показатели	серия	Исходные значения	Постреанимационный период							
			минуты						часы	
			3	5	10	15	20	30	60	120
СВ, мл/кг/мин	К	$133,0 \pm 8,1$	$209,0^* \pm 13,1$	$185,0^* \pm 13,7$	$142,0 \pm 10,0$	$130,0 \pm 9,8$	$125,0 \pm 10,0$	$118,0 \pm 10,0$	$115,0^* \pm 9,7$	$104,0^* \pm 4,9$
	О	$224,0 \pm 12,9$	$562,0^{**} \pm 36,7$	$455,0^{**} \pm 30,2$	$343,0^{**} \pm 23,9$	$240,0^{**} \pm 12,1$	$244,0^{**} \pm 14,6$	$209,0^{**} \pm 15,7$	$172,0^* \pm 18,2$	$145,0^* \pm 12,3$
СО, мл/кг	К	$0,74 \pm 0,03$	$1,39^* \pm 0,03$	$1,19^* \pm 0,03$	$0,85 \pm 0,07$	$0,77 \pm 0,04$	$0,72 \pm 0,07$	$0,68 \pm 0,07$	$0,63^* \pm 0,05$	$0,56^* \pm 0,04$
	О	$0,92 \pm 0,04$	$2,57^{***} \pm 0,04$	$2,05^{***} \pm 0,06$	$1,59^* \pm 0,08$	$1,17^* \pm 0,0$	$1,21^* \pm 0,08$	$0,92 \pm 0,05$	$0,71^* \pm 0,03$	$0,59^* \pm 0,03$

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

						3				
АД, мм рт. ст.	К	130,0 ±8,5	159,0* ±4,9	153,0* ±6,5	129,0 ±7,3	101, 0* ±6,4	98,0* ±6,8	118,0 ±8,7	123,0 ±9,7	128,0 ±8,6
	О	122,0 ±8,0	147,0* ±8,4	144,0* ±8,8	115,0 ±4,4	88, 0* ±6,1	87,0* ±5,3	98,0 ±7,2	99,0 ±8,0	117,0 ±8,5
ЧСС, уд/мин	К	180,0 ±6,1	150,0* ±8,0	155,0* ±4,9	167,0 ±11,8	169, 0 ±7,2	174,0 ±11,4	174,0 ±11,4	182,0 ±9,4	180,0 ±6,5
	О	230,0 ±6,4	217,0 ±9,9	223,0 ±8,9	221,0 ±10,8	220, 0 ±11, 9	204,0 ±11,2	212,0 ±11,2	244,0 ±10,8	247,0 ±8,48
ЦВД, мм вод. ст.	К	16,0 ±1,9	72,0* ±9,2	58,0* ±8,2	44,0* ±7,8	35,0 * ±7,0	25,0* ±5,5	14,0 ±3,9	8,0* ±1,9	8,0* ±1,4
	О	20,0 ±2,7	91,0* ±14,1	62,0* ±13,7	39,0* ±11,2	30,0 * ±10, 0	25,0 ±6,2	13,0 ±2,7	9,0* ±3,4	7,0* ±4,2
ОПС, 10 ² кПа×с /л ⁻¹ ×кг	К	87,2 ±7,8	60,0* ±5,1	66,0* ±6,6	72,6* ±5,1	62,0 * ±7,3	62,6* ±7,7	79,9 ±8,7	85,0 ±10,3	101,2* ±10,9
	О	46,3 ±7,8	20,9*** ±2,3	25,3*** ±3,4	26,8* ±2,1	29,3 * ±4,1	28,5* ±7,7	37,5 ±4,3	46,0 ±5,1	64,5* ±5,4

Примечание: * - P<0,05 в сравнении с исходными данными; ** - P<0,05 между сравниваемыми группами животных.

О – опытная серия, контрикал, n=11; К – контрольная серия, n=36.

СВ — сердечный выброс; СО — систолический объем; АД — среднее артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЦВД - центральное венозное давление; ОПС — общее периферическое сопротивление.

В постреанимационном периоде в контрольной группе животных

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

восстановление системной гемодинамики имели стадийный характер: начальная системная гиперперфузия сменялась последующей прогрессивной системной гипоперфузией. При этом на 3-5 мин постреанимационном периоде СВ кратковременно возрастал, превышая исходные показатели примерно в 1,5 раза. В это же время системное АД возрастало до $122,0 \pm 4,0\%$ (на 3 мин) и $188,0 \pm 5,5\%$ (на 5 мин), а ОПС снижалось до $70,0 \pm 5,9\%$ и $76,0 \pm 7,6\%$ исходного, соответственно. Увеличение АД в этих условиях происходило за счет роста производительности сердца. К 15 мин оживления СВ возвращался до исходного уровня с последующим прогрессивным снижением в течение всего дальнейшего периода наблюдения. На фоне сниженного ОПС это приводило к развитию артериальной гипотензии. Ко 2-му часу постреанимационного периода СВ составил $76,0 \pm 5,4\%$, а к 3 часу исследования – $68,0 \pm 3,5\%$ исходной величины. В условиях низкого сердечного выброса АД приближалось к исходным значениям, что являлось следствием роста ко 2 часу постреанимационного периода ОПС. ЦВД во время системной гиперперфузии также возрастало, а с 30 мин оживления постепенно снижалось, составив к концу наблюдения $44,0 \pm 10,0\%$ исходного.

В контрольной группе животных постреанимационные изменения СВ происходили за счет СО. При этом на 3 минуте постреанимационного периода СО составил $188 \pm 4,0\%$, а на 15 минуте оживления СО снизился до исходной величины. В дальнейшем СО продолжал снижаться, составляя ко 2 часу наблюдения $75,0 \pm 5,4\%$ исходного значения. При этом ЧСС до 30 мин постреанимационном периоде была ниже исходного уровня. Минимальное снижение было на 3 минуте ($83,0 \pm 4,4\%$) и 5 минуте ($86,0 \pm 2,7\%$) оживления. К концу 2 ч исследования значение ЧСС не отличалось от исходных.

В опытной группе животных исходные показатели системной

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

гемодинамики после введения контрикала существенно не отличались от контрольной группы. Хотя необходимо отметить заметное снижение ОПС (табл. 1).

В постренимационном периоде у кошек опытной группы восстановление системного кровообращения также имело фазный характер, как и у животных контрольной группы. Однако период гиперперфузии у животных с контрикалом был более выраженным и продолжительным. Так в контрольной группе СВ на 3 и 5 минутах составил 157% и 140%, а СО – 188% и 161% в сравнении с исходными данными. В это же время у животных опытной группы СВ возрастал до 255% и 205%, а СО до 270% и 215%. В этот же временной период, за счет роста производительности сердца происходило и увеличение АД. К исходным величинам СВ и СО возвращались в контрольной группе на 10 мин, а в опытной после 20 мин постренимационного периода (табл. 1). К концу 2 часа восстановительного периода, динамика основных показателей кровообращения в контрольной и опытной группах была однотипной.

Таким образом, предварительное введение контрикала перед клинической смертью существенно сказывается на интенсивности и продолжительности гиперперфузионной фазы, а также и на время формирования постренимационной недостаточности кровообращения, признаков которой появляются позже.

Вероятно, что благоприятное влияние препарата на динамику восстановления постренимационного кровообращения связано с его антипротеазным эффектом. В результате этого протеазы, которые закономерно активируются в постренимационном периоде, подвергаются ингибированию. Следствием этого становится блокирование образования продуктов аутолиза, угнетающих действующих на кардиомиоциты.

Необходимо отметить, что угнетающее воздействие продуктов протеолитической активности на миокард в условиях постренимационного

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

периода имеет важное значение лишь на самом раннем этапе оживления, во время массивного возвращения лимфы в кровеносное русло. В последующем наибольшее значение приобретают другие факторы, и главным образом, развитие гиповолемии и гипервязкостного синдрома [6].

Выводы

В результате проведенного исследования установлено, что в пострестимуляционном периоде общий характер изменений системной гемодинамики у кошек опытной (с ингибированием протеаз контрикалом) и контрольной группы был сходным и носил фазный характер. Сердечный выброс изменялся с общей закономерностью, характеризующийся начальным непродолжительным увеличением (гиперперфузионная фаза) и последующим уменьшением (гипоперфузионная фаза).

Период пострестимуляционной системной гиперперфузии у животных опытной серии (с ингибированием протеаз контрикалом) был более выраженным (СВ в 2,5 раза, а СО в 2,7 раза превышал исходный) и продолжительным (в течение первых 10 мин оживления), а появление признаков недостаточности кровообращения отсроченным (после 20 мин оживления), по сравнению с животными контрольной группы.

Введение контрикала в период стабилизации, непосредственно перед клинической смертью, существенно сказывается на характере фазного восстановления системной гемодинамики. При этом гиперперфузионная фаза восстановления кровообращения становится более продолжительной по времени и интенсивной по степени увеличения исходных гемодинамических показателей. В тоже время, гипоперфузионная фаза в условиях введения контрикала формируется значительно позже.

Список литературы

1. Будаев А.В. Тканевой кровотока головного мозга в пострестимуляционном периоде у животных, перенесших клиническую

смерть. Общая реаниматология, 2006. Т. II, № 5-6: 79-84.

2. Этенко А.И., Будаев А.В., Евтушенко А.Я. Косвенные критерии выраженности церебральной гиперперфузии в раннем постреанимационном периоде. Медицина в Кузбассе, 2013; XII(3): 48-55.

3. Будаев А. В., Макшанова Г.П., Лисаченко Г.В., Банных С.В., Иванова Н.А., Шалякин Л.А. Постреанимационная недостаточность кровообращения и состояние эритронов после клинической смерти, вызванной сдавлением грудной клетки. Политравма, 2015; 4: 37-45.

4. Лисаченко Г.В., Будаев А.В., Макшанова Г.П., Иванова Н.А. Водно-электролитные нарушения в постреанимационном периоде острого инфаркта миокарда и их значение в расстройствах системной гемодинамики. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний, 2016; 3; 81-90.

5. Лисаченко Г.В., Будаев А.В., Банных С.В. Сократительная функция сердца у собак, перенесших клиническую смерть на фоне острого инфаркта миокарда и интактного сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний, 2018; 7 (2): 121-128.

6. Лисаченко Г.В., Будаев А.В., Банных С.В. Роль гиповолемии и гемореологических изменений в патогенезе нарушений системного кровообращения в постреанимационном периоде острого инфаркта миокарда. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. - 2019; 8 (2): 68-76.

7. Боровских Л.Г., Евтушенко А.Я., Мотин Г.Т. К техническому оснащению метода терморазведения. Физиологический журнал СССР. 1970; 11: 1648-1650.

8. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М: ГЭОТАР Медиа, 2013.

ПОДСЛАСТИТЕЛИ В СОСТАВЕ ЛЕДЕНЦОВОЙ КАРАМЕЛИ

¹Вальнюкова А. С., ²Котова Т. В., ³Федорова Ю. С., ⁴Навин Бхатия

¹*канд. хим. наук, доцент кафедры фармацевтической и общей химии*

²*д-р техн. наук, профессор кафедры фармацевтической и общей химии*

³*канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакологии*

⁴*профессор отделения лапароскопической и общей хирургии*

^{1,2,3}*ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

⁴*П.Д. Госпиталь и медицинский исследовательский центр, Индия, Мумбаи*

SWEETENERS IN THE COMPOSITION OF LOLLIPOPS

¹Valnyukova A. S., ²Kotova T. V., ³Fedorova Yu. S., ⁴Naveen Bhatia

¹*Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical and General Chemistry*

²*Doctor of Technical Sciences, Professor of the Department of Pharmaceutical and General Chemistry*

³*Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology*

⁴*Professor in Department of laproscopic and Genral surgery*

^{1,2,3}*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

⁴*P.D. Hinduja Hinduja Hospital & Medical Research Centre, India, Mumbai*

Аннотация: В современном мире в питании детей и взрослых появляются продукты, содержащие различные пищевые добавки, которые улучшают вкус, срок хранения, вид продукта. В большинстве случаев эти добавки оказывают существенное влияние на обмен веществ, а также формируют привычки, стимулируя определенные зоны мозга, и провоцируют различные заболевания. Особенно детское внимание

привлекают сладкие продукты, содержащие в своем составе подсластители. В настоящей работе проведен качественный и количественный анализ леденцов с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Ключевые слова: пищевые добавки, подсластители, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Abstract: In the modern world children's nutrition contains products containing various food additives that improve the taste shelf life and appearance of the product. In most cases these supplements have a significant effect on metabolism as well as form habits stimulating certain areas of the brain, and provoke various diseases. Especially children's attention is attracted by sweet foods containing sweeteners. In this work a qualitative and quantitative analysis of lollipops was carried out using the high performance liquid chromatography method.

Keywords: food additives, sweeteners, high performance liquid chromatography.

Введение

Сладкие пищевые продукты, встречающиеся в разнообразных вариантах – от леденцов до карамельных конфет с необычными начинками и формами, представляют собой развивающийся сектор рынка. Мировой рынок леденцов и пастилок ежегодно растет в среднем на 7 % [1-2]. В связи с этим возникает возрастающий спрос на пищевые добавки – подсластители. Их разнообразие обусловлено не только экономическими причинами (стоимость получения сладкого вкуса ниже при использовании альтернативных подсластителей), но и технологическими причинами. Достижение необходимых органолептических свойств, включая выбор правильных пропорций подсластителей и ароматизаторов, имеет решающее значение для обеспечения соответствия ожиданиям потребителей. Дети в отличие от взрослых проявляют естественное предпочтение к сладкому

вкусу, что эволюционно обосновано, поскольку сенсорные системы человека эволюционировали, чтобы быть в состоянии обнаруживать и предпочитать когда-то редкую, богатую энергией пищу со сладким вкусом, а во-вторых, на том, что первой пищей ребенка является грудное молоко, богатое сахарами [3]. Более того, в детстве предпочтения сладкого сильнее, чем во взрослом возрасте.

Потребление таких продуктов является риском для здоровья, наиболее опасными из которых являются избыточный вес и ожирение со значительным количеством сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, сердечно-сосудистые, костные или эндокринные нарушения [4]. Во многих странах уже введен запрет на рекламу продуктов с высоким содержанием жира и соли, кондитерских изделий, сладких газированных напитков для аудитории до 16 лет, в России тоже планируют ограничить такой рекламный контент (соответствующий законопроект находится на рассмотрении). В 2018 году Роспотребнадзор предлагал маркировать продукты с высоким содержанием сахара, соли и жира соответствующими цветами («Светофор»). Сейчас такая маркировка необязательна и носит рекомендательный характер, производители принимают решение о её нанесении добровольно [5].

В последнее время большое количество исследований посвящено исследованию активных веществ в продуктах, но мало внимания уделялось основным компонентам, таким как сахар и его заменители. Цель исследования состояла в том, чтобы качественно и количественно оценить содержание подсластителей в леденцах.

Объекты и методы исследования

В качестве объекта исследования выбраны леденцы, приобретенные в розничных аптеках и магазинах (таблица 1). Образцы готовили путем растворения навески продукта в деминерализованной воде с последующим

фильтрованием через шприцевой фильтр с полиэфирсульфоновой мембраной (поры 0,45 мкм, диаметр 33 мм).

Таблица 1

Состав леденцов

Образец	Подсластитель	Состав (согласно этикетке)
1	Сахароза, глюкоза	Сахароза, глюкозный сироп, лимонная кислота, L-аскорбиновая кислота, натуральное апельсиновое масло, экстракт перца, экстракт алтея лекарственного, экстракт тимьяна
2	Сахароза, глюкозный сироп, мед	Сахароза, глюкозный сироп, лимонная кислота, пчелиный мед, порошок малины, витамин С, ароматизатор малина, концентрат прополиса
3	Сахароза, глюкозный сироп	Сахароза, глюкозный сироп, концентрат малинового сока (концентрированный малиновый сок, мальтодекстрин), экстракт шиповника, лимонная кислота, витамин С
4	Мальтит, стевиол	Мальтит, лимонная кислота, ароматизатор яблоко, краситель Е141, экстракт мяты перечной, экстракт плодов фенхеля, витамин С, экстракт одуванчика, стевиол

Концентрации подсластителей, относящихся к группе сахаров (сахароза, глюкоза) и группе полиолов (мальтит, сорбит, изомальт и маннит) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Использовали органическую колонку Phenomenex ROA 300×7,8 мм. Проводили трехкратную повторность эксперимента.

После определения и расчета концентрации каждого из подсластителей, принадлежащих к группам сахаров и полиолов, определяли значения метаболизируемой энергии (МЕ) образца. Значения МЕ рассчитывали с использованием коэффициентов Этуотера, равные 17 кДж/г (4,0 ккал/г) для углеводов и 10 кДж/г (2,4 ккал/г) для полиолов [6].

Результаты и их обсуждение

Методом ВЭЖХ проведен анализ содержания подсластителей, относящихся к группе натуральных веществ (сахароза, глюкоза) и группе

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

полиолов (ксилит, изомальт, мальтит, сорбит, маннит) – таблица 2. Следует отметить, что данные о типах подсластителей, заявленных производителем в каждом из образцов, соответствовали результатам определений, полученных методом ВЭЖХ. Обнаружено, что используемые подсластители в образцах составляют основную часть леденцов. Энергетическая ценность суточной дозы определяется составом и рекомендуемой дневной дозой (варьируется от 43,44 до 149,52 ккал/сут). Для образца 4 наблюдается самая низкая энергетическая ценность, что связано с использованием подсластителей мальтита и стевииола, относящихся к группе полиолов.

Таблица 2

Результаты, полученные методом ВЭЖХ

Образец	Концентрация подсластителя, мг/г	Энергетическая ценность, рассчитанная с использованием факторов Этуотера			
		ккал/г	кДж/г	дневная доза, ккал/сут	дневная доза, кДж
1	935,43 ± 3,77	3738,1 ± 15,09	15,6 ± 0,06	149,52 ± 0,60	625,6 ± 2,53
2	989,15 ± 5,29	3955,8 ± 21,16	16,55 ± 0,09	118,67 ± 0,63	496,53 ± 2,66
3	871,28 ± 2,47	3473,9 ± 9,89	14,37 ± 0,04	55,58 ± 0,16	232,56 ± 0,34
4	602,12 ± 16,65	1448,2 ± 39,95	6,06 ± 0,17	43,44 ± 1,20	181,77 ± 5,01

Энергетическая ценность суточной дозы зависит от состава конечного продукта. Исследуемые образцы составляют до 15% рекомендуемой суточной нормы потребления леденцов для детей, что практически равносильно полноценному приему пищи.

Таким образом, энергетическая ценность суточного потребления леденцов будет составлять большую долю в дневном рационе ребенка. По этой причине они становятся наиболее уязвимы к нарушениям питания.

Заключение

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии исследованы различные леденцы. Рассчитанная энергетическая ценность двух из четырех образцов превышает 100 ккал. Анализ энергетической ценности суточных доз продукта показывает значимое влияние леденца на энергетический баланс суточного рациона, составляющее около 15 % от средней суточной потребности для детей.

Список литературы

1. Сигова, А. С. Рынок БАД после пандемии / А. С. Сигова. – Текст: непосредственный // Молодой ученый. – 2020. – № 51 (341). – С. 108-110.
2. Аналитический обзор: Global Lollypop Market Share and Growth Insights 2022 Future Demand, Emerging Trends, Technologies, Sales Revenue, and Manufacturers Forecast to 2028. – 2022. – p. 93.
3. Захарова, И. Н. Физиология вкусового восприятия: роль генетических и средовых факторов в формировании вкусовых предпочтений / И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева, Е. Б. Мачнева, А. Н. Касьянова. – Текст: непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – № 63 (4). – С. 23-29.
4. Палаткин, В. В. Влияние сахара на организм человека / В. В. Палаткин. – Текст: непосредственный // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2017. – № 2. – С. 42-45.
5. Методические рекомендации «Цветовая индикация на маркировке пищевой продукции в целях информирования потребителей» МР 2.3.0122-18.
6. Southgate, D. A. T., 1976. Determination of Food Carbohydrates. Applied Science Publishers, London.

РАСЧЕТ КАЛОРИЙНОСТИ ЛЕДЕНЦОВОЙ КАРАМЕЛИ

¹Вальнюкова А. С., ²Котова Т. В., ³Федорова Ю. С. ⁴, Раджеш Виттал

Шетти

¹канд. хим. наук, доцент кафедры фармацевтической и общей химии

²д-р техн. наук, профессор кафедры фармацевтической и общей химии

³канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакологии

⁴главный стоматолог и клинический директор

^{1,2,3}ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, г. Кемерово

⁴стоматологическая клиника Дэзз, Индия, Мумбаи

CALCULATION OF THE CALORIE CONTENT OF LOLLIPOPS

¹Valnyukova A. S., ²Kotova T. V., ³Fedorova Yu. S., ⁴Rajesh Vittal Shetty

¹*Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical and General Chemistry*

²*Doctor of Technical Sciences, Professor of the Department of Pharmaceutical and General Chemistry*

³*Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology*

⁴*the Principal dentist and clinical director*

^{1,2,3}*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

⁴*Dazzle dental clinic, India, Mumbai*

Аннотация: В рационе современного ребенка содержатся продукты с различными пищевыми добавками, улучшающие срок хранения, вид и вкус. Биодобавки-подсластители маскируют горький или кислый вкус тех или иных компонентов продукта. Одной из причин использования подсластителей в процессе производства леденцовой карамели являются

противопоказания, встречающиеся у детей в виде, например, непереносимости фруктозы или фенилкетонурии. В настоящей работе проведен расчет калорийности суточной дозы леденцовой карамели и сравнение полученных результатов со средней суточной потребностью для детей в возрасте 8-12 лет.

Ключевые слова: пищевые добавки, подсластители, БАД, калорийность.

Abstract: The diet of a modern child contains products with various food additives that improve shelf life, appearance and taste. Bioadditives-sweeteners mask the bitter or sour taste of certain components of the product. One of the reasons for the use of sweeteners in the production of candy caramel are contraindications that occur in children in the form of, for example, fructose intolerance or phenylketonuria. In this paper, the caloric content of the daily dose of candy caramel is calculated and the results obtained are compared with the average daily requirement for children aged 8-12 years.

Keywords: food additives, sweeteners, БАА, calorific value.

Введение

Леденцовая карамель, используемая в качестве биологически активной добавки (БАД), все больше пользуется спросом среди населения. Ежегодно на 5-7 % растет мировой рынок леденцов и пастилок [1-2]. Большое разнообразие вкусовых предпочтений нашей целевой группы (дети в возрасте 8-12 лет) диктует необходимость приготовления продукта, имеющего сладкий вкус, соответствующий запах и привлекательную форму (леденцы, пастилки). Дети в отличие от взрослых проявляют естественное предпочтение к сладкому вкусу, что эволюционно обосновано [3]. Более того, в детстве предпочтения сладкого сильнее, чем во взрослом возрасте.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Потребление таких продуктов является риском для здоровья, наиболее опасными из которых являются избыточный вес и ожирение со значительным количеством сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, сердечно-сосудистые, костные или эндокринные нарушения [4]. Во многих странах уже введен запрет на рекламу продуктов с высоким содержанием жира и соли, кондитерских изделий, сладких газированных напитков для аудитории до 16 лет, в России тоже планируют ограничить такой рекламный контент (соответствующий законопроект находится на рассмотрении). В 2018 году Роспотребнадзор предлагал маркировать продукты с высоким содержанием сахара, соли и жира соответствующими цветами («Светофор»). Сейчас такая маркировка необязательна и носит рекомендательный характер, производители принимают решение о её нанесении добровольно [5].

Цель исследования состояла в том, чтобы провести расчет калорийности суточной дозы леденцовой карамели и сравнить полученные результаты со средней суточной потребностью для детей в возрасте 8-12 лет.

Объекты и методы исследования

В качестве объекта исследования выбраны леденцы, приобретенные в розничных аптеках и магазинах (таблица 1). Анализ энергетической ценности проводили с помощью калориметра АБК-1В. Измерение проводили при полном сгорании $1 \pm 0,02$ г образца.

Таблица 1

Состав леденцов

Образец	Подсластитель	Состав (согласно этикетке)
1	Сахароза, глюкоза	Сахароза, глюкозный сироп, лимонная кислота, L-аскорбиновая кислота, натуральное апельсиновое масло, экстракт перца, экстракт алтея лекарственного, экстракт тимьяна

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Образец	Подсластитель	Состав (согласно этикетке)
2	Сахароза, глюкозный сироп, мед	Сахароза, глюкозный сироп, лимонная кислота, пчелиный мед, порошок малины, витамин С, ароматизатор малина, концентрат прополиса
3	Сахароза, глюкозный сироп	Сахароза, глюкозный сироп, концентрат малинового сока (концентрированный малиновый сок, мальтодекстрин), экстракт шиповника, лимонная кислота, витамин С
4	Мальтит, стевииол	Мальтит, лимонная кислота, ароматизатор яблоко, краситель Е141, экстракт мяты перечной, экстракт плодов фенхеля, витамин С, экстракт одуванчика, стевииол

Результаты и их обсуждение

Анализ энергетической ценности проводили с помощью калориметрической бомбы, которая позволила определить ее в исследуемых образцах. Полученные теплоты сгорания приведены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты, полученные калориметрическим методом

Образец	Энергия			
	кал/г	кДж/г	дневная доза, ккал/сут.	дневная доза, кДж
1	3897,1 ± 29,05	16,31 ± 0,12	155,82 ± 1,60	652,2 ± 4,85
2	3959 ± 29,16	16,56 ± 0,12	115,77 ± 0,86	496,93 ± 3,60
3	3857 ± 7,94	16,14 ± 0,03	61,71 ± 0,12	258,19 ± 0,50
4	3979 ± 21	16,65 ± 0,07	119,37 ± 0,62	499,44 ± 2,59

Суточная потребность для детей 8-12 лет [6, 7], учитывая пол и физическую активность, и энергетическая ценность суточной дозы выбранных БАД (образцы 1 и 3) отображены в таблице 3.

Энергетическая ценность суточной дозы зависит от состава конечного продукта. Исследуемые образцы составляют более 10 % рекомендуемой

суточной нормы потребления леденцов для детей в возрасте 8-12 лет, что практически равносильно полноценному приему пищи.

Таблица 3
Сводная информация о средних энергетических потребностях и долях от суточной потребности исследуемых образцов 1 и 3

Возраст	Энергия, ккал/сут		Доля от суточной потребности, % Образец 1		Доля от суточной потребности, % Образец 3	
	Д*	М*	Д	М	Д	М
8	1600-2050	1500-1900	7,6-9,73	8,2-10,38	3,01-3,85	3,24-4,11
9	1650-2150	1600-2000	7,24-9,44	7,79-9,73	2,87-3,74	3,08-3,85
10	1900-2400	1800-2200	6,49-8,2	7,08-8,65	2,57-3,24	2,8-3,42
11	2000-2500	1900-2300	6,23-7,79	6,77-8,2	2,4-3,08	2,68-3,24
12	2150-2700	2000-2500	5,77-7,24	6,23-7,79	2,28-2,87	2,46-3,08

*Д – девочки; М – мальчики

Таким образом, принимая во внимание энергетическую ценность суточной дозы леденцов, а также содержащимся в них подсластителей, необходимо контролировать потребление таких продуктов в рационе детей.

Заключение

Анализ энергетической ценности суточных доз продукта показывает значимое влияние леденцовой карамели на энергетический баланс суточного рациона, составляющий 10,38 % от средней суточной потребности для мальчиков 8 лет и 9,73 % – для девочек того же возраста.

Контролируемое потребление леденцов с заменителями сахара – различного типа подсластителями (мальтит, сорбит, изомальт, ксилит) – позволит предотвратить развитие заболеваний.

Список литературы:

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

1. Сигова, А. С. Рынок БАД после пандемии / А. С. Сигова. – Текст: непосредственный // Молодой ученый. – 2020. – № 51 (341). – С. 108-110.
2. Аналитический обзор: Global Lollipop Market Share and Growth Insights 2022 Future Demand, Emerging Trends, Technologies, Sales Revenue, and Manufacturers Forecast to 2028. – 2022. – p. 93.
3. Захарова, И. Н. Физиология вкусового восприятия: роль генетических и средовых факторов в формировании вкусовых предпочтений / И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева, Е. Б. Мачнева, А. Н. Касьянова. – Текст: непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – № 63 (4). – С. 23-29.
4. Палаткин, В. В. Влияние сахара на организм человека / В. В. Палаткин. – Текст: непосредственный // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2017. – № 2. – С. 42-45
5. Методические рекомендации «Цветовая индикация на маркировке пищевой продукции в целях информирования потребителей» МР 2.3.0122-18.
6. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 22 июля 2021 г.).
7. EFSA (European Food Safety Authority), 2017. Dietary reference values for nutrients: Summary report. EFSA supporting publication 2017:e15121. 92 pp. doi:10.2903/sp.efsa.2017.e15121.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ 1 И 2 ПОКОЛЕНИЯ

Васильева Э.А.¹ Каретников Т.А.¹, Береговых Г.В.¹,
Мисиров А.А.²

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Россия, г. Кемерово;

² Министерство промышленности и новых технологий республики
Таджикистан институт технологий и инновационного менеджмента
в г. Куляб, Таджикистан

COMPARATIVE ANALYSIS OF 1ST AND 2ND GENERATION ANTIHISTAMINES

Vasilieva E.A.¹ Karetnikov T.A.¹, Beregovykh G.V.¹,

Misirov A.A.² *Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo;*

² *Ministry of Industry and New Technologies of the Republic of Tajikistan
Institute of Technology and Innovation Management in Kulyab, Tajikistan*

Аннотация: По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) аллергические заболевания по распространенности вышли на 3 место в мире после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний и приобрели характер глобальной медико-социальной проблемы. Каждые 10 лет число больных аллергией удваивается.

Ключевые слова: антигистаминные препараты, гистамин, лекарственные препараты, рецепторы, аллергические реакции организма.

Abstract: According to the World Health Organization (WHO), allergic diseases have reached the 3rd place in the world in terms of prevalence after cardiovascular and oncological diseases and have acquired the character of a global medical and social problem. Every 10 years, the number of allergy sufferers doubles.

Keywords: Antihistamines, histamine, medications, receptors, allergic reactions of the body.

Введение

Стремительный рост аллергических заболеваний особенно в высокоразвитых странах, в которых процент страдающих аллергией выше, чем этот показатель в развивающихся странах, практически имеет характер эпидемии. Прирост заболеваний различными видами аллергии обусловлен несколькими причинами. Во-первых, снижение остроты эпидемиологической ковидной ситуации привело к увеличению числа контактов человека с сильнейшими традиционными аллергенами окружающей среды, реактивность которых ранее конкурентно притормаживалась. Во-вторых, обширное использование разнообразных вакцин, инъекций и иных препаратов антигенной природы ведет к увеличению случаев сенсibilизации организма. В-третьих, получение и применение большого числа новых химических веществ, в том числе не встречающихся в природе, которые также способны спровоцировать отклик организма в виде аллергической реакции [5, 6, 7].

В настоящий момент прослеживается чёткая тенденция к возрастанию частоты встречаемости аллергических заболеваний, структура которых весьма разнообразна.

Таблица 1. - Распространённость в структуре аллергических заболеваний в Российской Федерации за 2021 г.

Аллергическое заболевание	%
Лекарственная и пищевая аллергия	10-28
Инсектная аллергия	0,5-3,5

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Аллергодерматозы	31-45
Анафилактический шок	0,7-1,5
Бронхиальная астма	48-60
Поллиноз	50-75

Сочетание всех вышеперечисленных компонентов приводит к быстрому росту заболеваемости, увеличению инвалидности и смертности, а также значительным экономическим затратам на лечение и профилактику аллергических заболеваний.

Антигистаминные средства являются ведущей группой препаратов, которая применяется при лечении аллергических заболеваний как у взрослых, так и у детей. В цельной крови основная часть гистамина сосредоточена в базофилах, которые по своим свойствам к захвату этого амина близки к тучным клеткам. В свободном состоянии в крови циркулирует около 0,2-0,4 нг гистамина на 1 мл. В организме гистамин образуется при декарбоксилировании аминокислоты гистидина, катализируемого гистидиндекарбоксилазой [3].

Антигистаминные препараты делятся на II поколения. Для антигистаминных препаратов первого поколения характерно, что для достижения клинического результата необходимы достаточно большие дозы и повторный прием в течение дня, что приводит к большому количеству негативных эффектов. К этой группе антигистаминных препаратов относятся: димедрол; диазолин; супрастин; тавегил; фенкарол и др. К большинству этих препаратов быстро развивается привыкание. Но самое важное их ограничение заключается в том, что они провоцируют вялость и невыполнение когнитивных функций, при их использовании весьма опасно садиться за руль или выполнять работу, требующую высокой интенсивности внимания. Кроме того, антигистаминные препараты I-го

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

поколения могут вызывать неприятную сухость во рту. Препараты этой группы могут влиять на желудочно-кишечную систему: снижать или повышать аппетит, вызывать изжогу, тошноту, диарею, боль и неприятные ощущения в верхней части живота.

Несмотря на большое количество недостатков этих препаратов, они продолжают использоваться в клинической практике, поскольку содержат не только таблетированный вариант, но и жидкость для инъекций. Это может быть крайне необходимо в связи с неотложной медицинской помощью.

Антигистаминные препараты II-го поколения (неседативные). К антигистаминным II-го поколения относятся: кларидол; кларотадин; ломилан; лоратадин; кларитин и др. В отличие от предыдущего поколения они почти не обладают седативным и холинолитическим эффектами. Однако для них в разной степени отмечен кардиотоксический эффект [1].

В целом, антигистамины II-го поколения характеризуются безопасностью при соблюдении лечебной дозировки. Однако, если обмен веществ такого препарата замедляется на фоне заболеваний печени или приема ряда лекарственных препаратов, в крови накапливаются неактивные формы вещества. Они приводят к нарушению сердечного ритма (см. рисунок 1).

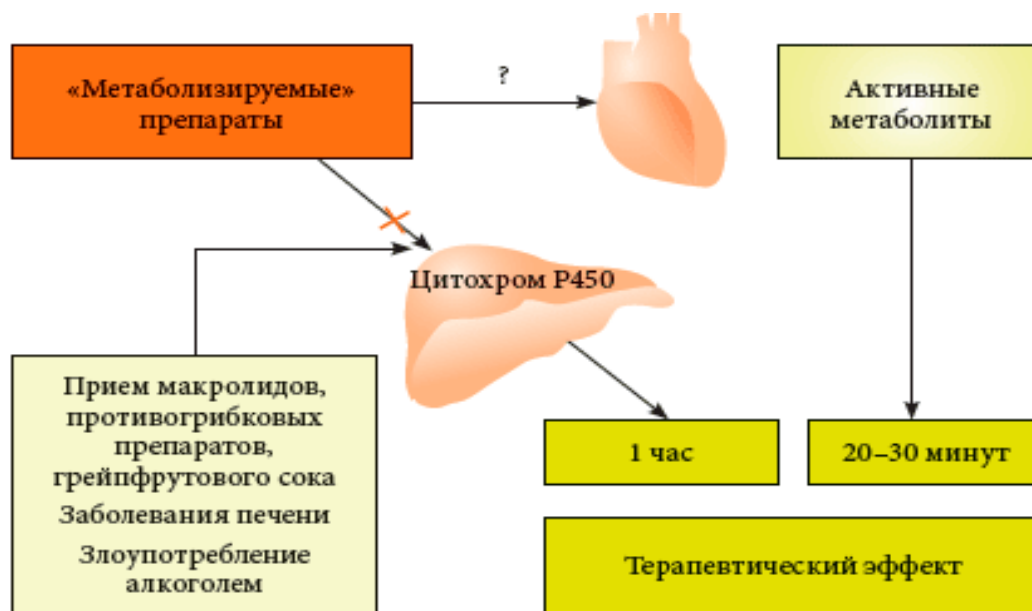


Рисунок 1 – Особенности метаболизма H_1 антигистаминных средств II-го поколения

Преимущества активных метаболитов, прием которых не сопровождается дополнительной нагрузкой на печень, очевидны: быстрота и предсказуемость развития эффекта, возможность совместного приема с различными ЛС и пищевыми продуктами, подвергающимися метаболизму с участием цитохрома P450.

Проведем сравнительную характеристику современных антигистаминных препаратов (таблица 2).

Таблица 2. - Сравнительная характеристика современных антигистаминных препаратов I-го и II-го поколения

Свойства	Первое поколение	Второе поколение
Седативный эффект и влияние на когнитивные функции	Есть (в минимальных дозах)	Нет

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Селективность в отношении H ₁ -рецепторов	Нет	Да
Фармакокинетические исследования	Мало	Много
Фармакодинамические исследования	Мало	Много
Научные исследования различных доз	Нет	Да
Исследования у новорожденных, детей, пожилых людей	Нет	Да
Анестезирующее действие	Да	Нет
Седативный эффект (сонливость)	Да	Нет
Угнетение центральной нервной системы	Выраженное	Незначительное
Влияние антигистаминного препарата на реакцию водителя	Да	Нет
Длительность действия антигистаминного препарата, ч.	4-6	8-12

Рассмотрим принципы лечения и особенности лечения аллергии замедленного типа. Аллергическими реакциями замедленного (клеточного) типа называют реакции, возникающие лишь через несколько часов или даже суток после разрешающего воздействия специфического аллергена. Существуют две основные группы препаратов, применяемых для лечения аллергических реакций:

1. Препараты, блокирующие гистаминовые рецепторы (H₁-рецепторы), I-го поколения: хлоропирамин, клемастин, хифенадин; II-го (нового) поколения: цетиризин, эбастин, лоратадин, фексофенадин, дезлоратадин, левоцетиризин.

2. С профилактической целью назначаются препараты, повышающие способность сыворотки крови связывать гистамин (сейчас они применяются реже) и тормозящие высвобождение гистамина из тучных клеток, — кетотифен, препараты кромоглициевой кислоты. Эта группа препаратов назначается с профилактической целью на длительный срок, не менее 2-4 месяцев [4].

Механизм действия антигистаминных средств I-го и II-го поколения на аллергию замедленного типа [2]. Основной механизм действия на замедленный тип аллергии АГП I-го поколения заключается в том, что они блокируют действие гистамина на H_1 -рецепторы по механизму конкурентного ингибирования, причем их сродство к этим рецепторам значительно ниже, чем у самого гистамина (см. рисунок 2).

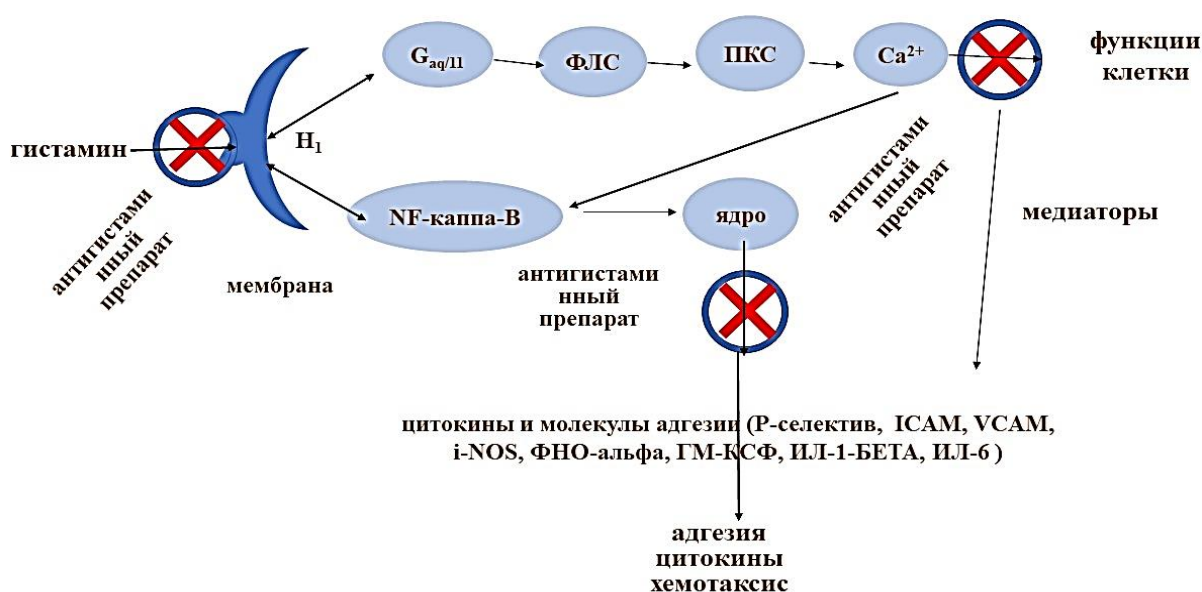


Рисунок 2 – Механизм действия антигистаминного средства I-го поколения при гиперчувствительности замедленного типа

Механизм действия антигистаминных препаратов II поколения и их активных метаболитов связан с наличием H_1 -блокирующего действия, а также с присутствием противоаллергического и противовоспалительного эффектов.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Антигистаминные препараты I-го поколения (дифенгидрамин, хлоропирамин, клемастин, диметинден, мебгидролин, и др.) благодаря наиболее часто встречаемому побочному эффекту иногда называют седативными. Но несмотря на то, что они способны вызвать сонливость, назначать средства этой группы в качестве снотворных не рационально, так как сон будет не физиологичным, пострадает его качество и как результат - дневная сонливость, ощущение невысыпания, угнетение когнитивных функций и снижение скорости реакции. Антигистаминные препараты I-го поколения вызывают привыкание, поэтому их применяют не более 7-10 дней.

Антигистаминные препараты II-го поколения (цетиризин, левоцетиризин, лоратадин, дезлоратадин, рупатадин) не проявляют седативный эффект у большинства пациентов благодаря высокоспецифичному действию на H₁-гистаминовые рецепторы. Можно принимать данные средства длительно.

Группа международных экспертов определили критерии идеального антигистаминного препарата, соответствующие препаратам III-го поколения:

1. отсутствие кардиотоксичности;
2. отсутствие влияния на ЦНС;
3. отсутствие взаимодействия с лекарственными препаратами других групп.

Заключение

Антигистаминные препараты I-го поколения наряду с антигистаминным действием обладают выраженным седативным эффектом и относительно небольшой продолжительностью действия. Препараты II-го поколения оказывают более избирательное действие на гистаминовые рецепторы, действуют продолжительно и в более низких дозах; в меньшей

степени проникают через гематоэнцефалический барьер и практически не угнетают ЦНС (не оказывают седативного эффекта).

Список литературы:

1. Брусиловский, Е.С. Лекарственная аллергия / Е.С. Брусиловский. – М.: Здоров'я. - 2019. – 184 с.

2. Новик, Г.А. Аллергия. Иммунная система / Г.А. Новик, А.О. Никанорова. – М.: Амфора - 2018. – 847 с.

3. Подшивалова, В.А. Боремся с аллергией / В.А. Подшивалова. – М.: Советский спорт - 2019. – 318 с.

4. Ситкевич, А.Е. Профилактика и лечение аллергических заболеваний кожи / А.Е. Ситкевич, А.Г. Казеко. – М.: Галаксиас - 2020. – 208 с.

5. Петров А.Г., Денисова С.В., Одинцева О.В., Раудина С.Н. Методические подходы к фармакоэкономическому анализу фактической терапии профессиональных заболеваний в условиях стационара // Медицина труда и промышленная экология. - 2014. - № 2. - С. 42-45.

6. Fedorova Y.S., Kotova T.V., Denisova S.V., Beregovykh G.V., Kulpin P.V. Research of psychotropic properties of xanton-containing plants // В сборнике: AIP Conference Proceedings. Сер. "International Conference on Food Science and Biotechnology, FSAB 2021" - 2021. - С. 050002.

7. Fedorova Y.S., Kotova T.V., Denisova S.V., Beregovykh G.V., Kulpin P.V. Study of the antidepressant properties of some plants // В сборнике: AIP Conference Proceedings. Сер. "International Conference on Food Science and Biotechnology, FSAB 2021" - 2021. - С. 050001.

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Волчкова А.О.¹, Гринвальд С.Е.¹, Халахин В.В.¹, Мадмуродова Д.Б.²,
Береговых Г.В.¹, Третьяк В.М.¹

¹ *ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Россия, г. Кемерово;*

² *Министерство промышленности и новых технологии республики
Таджикистан институт технологий и инновационного менеджмента
в г. Куляб, Таджикистан*

DRUG THERAPY FOR BREAST CANCER

Volchkova A.O.¹, Grinwald S.E.¹, Khalakhin V.V.¹, Madmurodova D.B.²,
Beregovykh G.V.¹, Tretiak V.M.¹

¹ *Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo;*

² *Ministry of Industry and New Technologies of the Republic of Tajikistan
Institute of Technology and Innovation Management in Kulyab, Tajikistan*

Аннотация: Рак молочной железы является распространенным заболеванием среди женщин, несмотря на раннюю диагностику данной патологии. По Кемеровской области рост количества заболевших онкологией набирает обороты с каждым годом. Кемеровская область занимает четвертое место в Сибирском федеральном округе (СФО) по смертности от данного заболевания. Процентное содержание смертности от новообразований 13,5% по России от общего количества смертности. Из-за высокой частоты встречаемости патологии ученые разрабатывают новые препараты для лечения и профилактики онкологических заболеваний.

Ключевые слова: Гормонотерапия, рак молочной железы.

Abstract: Breast cancer is a common disease among women, despite the early diagnosis of this pathology. In the Kemerovo region, the growth in the

number of cancer cases is gaining momentum every year. The Kemerovo region ranks fourth in the Siberian federal district in terms of mortality from this disease. The percentage of mortality from neoplasms is 13.5% in Russia of the total number of deaths. Due to the high incidence of pathology, scientists are developing new drugs for the treatment and prevention of oncological diseases.

Keywords: Hormone therapy, breast cancer.

Введение

Лечение рака включает в себя несколько методов лечения, одними из которых являются химиотерапия и гормональная терапия. Химиотерапия рака включает в себя использование лекарственных средств, применяемых для повышения эффективности других способов лечения рака. Например: уменьшение размера опухоли перед хирургическим вмешательством, для облегчения болевого синдрома. При лечении рака молочной железы чаще применяется гормонотерапия, в основе которой лежит действие противоопухолевых гормональных средств и антагонистов гормонов.

Цель исследования: изучить и проанализировать литературные данные и Интернет-ресурсы, посвященные стандартным и экспериментальным методам лечения и профилактики рака молочной железы.

Объекты и методы исследования

Настоящее исследование было проведено с помощью литературных данных, Интернет-ресурсов (рубрикатор клинических рекомендаций, PubMed, Medscape).

Результаты и их обсуждение

Прежде чем говорить о нововведениях в сфере лекарственной терапии при лечении рака молочной железы, стоит осветить рекомендации Минздрава РФ по лечению рака молочной железы (РМЖ).

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Рекомендуется для проведения оптимальной адъювантной лекарственной терапии проводить адъювантную гормонотерапию всем пациентам с гормонозависимыми опухолями независимо от их возраста, работы яичников, стадии и заболевания, HER2 статуса, проведения адъювантной ХТ или анти-HER2 терапии.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Уровень убедительности и доказательств рассмотренных рекомендаций является недостаточным, эффективность препаратов довольно низкая.

Таблица 1. Лекарственные препараты, рекомендуемые для адъювантной гормонотерапии рака молочной железы [1]

Антиэстрогены ¹	Тамоксифен** 20 мг/сутки внутрь ежедневно
Ароматазы ингибиторы ²	Летрозол 2,5 мг/сутки внутрь ежедневно Анастрозол** 1 мг/сутки внутрь ежедневно Эксеместан 25 мг/сутки внутрь ежедневно
Аналоги ГРГ ³	Гозерелин** 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней #Трипторелин** 3,75 мг внутримышечно (в/м) 1 раз в 28 дней [127] Бусерелин** 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней #Лейпрорелин** 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней [128]

Таблица 2. Рекомендуемые режимы адъювантной гормонотерапии рака молочной железы в зависимости от функции яичников

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

<i>Режимы гормонотерапии</i>	<i>Примечания</i>
Пременопауза	
#Тамоксифен** 5 мг/сутки внутрь, ежедневно, 3 года [68]	Только при раке in situ
Тамоксифен** 5 лет [129]	В том числе и при раке in situ
Тамоксифен** 10 лет [130]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен** 5 лет → ароматазы ингибиторы 2 года [131]	Для пациентов, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена**, при наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Овариальная супрессия + тамоксифен** или ароматазы ингибиторы 5 лет [131]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ^{1, 2, 3, 4}
Постменопауза	
Тамоксифен** 5 лет [132]	
#Тамоксифен** 5 мг/сутки внутрь, ежедневно, 3 года [68]	Только при раке in situ
Ароматазы ингибиторы 5 лет [133]	
Ароматазы ингибиторы 2-3 года, да-лее – тамоксифен** 2–3 года [134]	При использовании режимов переключения предпочтительно на первом этапе использовать ингибиторы ароматазы
Тамоксифен** 2–3 года → ароматазы ингибиторы 2–3 года (суммарно – 5 лет) [134]	
Ароматазы ингибиторы 7 лет [135, 136]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен** 10 лет [132]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹
Тамоксифен** 5 лет → ароматазы ингибиторы 2 года [137]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза ¹

Тамоксифен может использоваться как у пациентов в менопаузе, так и при сохранной функции яичников. Ароматазы ингибиторы противопоказаны при сохранной функции яичников и могут назначаться только пациентам, достигшим стойкой физиологической менопаузы или получающим овариальную супрессию. Терапия ароматазы ингибиторами ассоциируется с меньшей частотой тромбоемболических осложнений и рака эндометрия и с большей частотой остеопороза и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с тамоксифеном. Ароматазы ингибиторы третьего поколения (летрозол, анастрозол, эксеместан) равно эффективны.

В настоящее время лечение РМЖ происходит путём «кастрации яичников». Это обосновывается тем, что гипофиз перестаёт вырабатывать фолликулостимулирующий гормон, который способствует выработки

эстрогена. Одним из таких препаратов является Тамоксифен – препарат, являющийся агонистом-антагонистом эстрогена. Он препятствует связыванию эстрогенов с эстрогеновыми рецепторами.

Побочные действия Тамоксифена: тошнота и рвота, отеки, головная боль и головокружения, возникновение кистозной опухоли в яичниках, нарушение менструального цикла, вагинальное кровотечение, тромбоэмболия, нарушения зрения, катаракта, тяжёлые нарушения печени.

В связи с тем, что данный препарат обладает высоким поражающим действием на организм, ученые начали разрабатывать новые гормональные препараты для лечения и предупреждения возникновения злокачественных образований молочной железы.

Один из вариантов профилактического лечения, изобретенных для предупреждения возникновения опухоли молочной железы, а также уменьшения количества рецидивов связан с эстрогенами.

Эстроген связывается с димеризующимся рецептором → комплекс становится активным и присоединяется к эстроген-зависимым структурам клеточного ядра → происходит активация РНК-полимеразы II, участвующей в транскрипции, что приводит к синтезу белка и делению клетки. Соответственно необходимо использовать средства, действие которых направлено на торможение деления.

Например: Гозерелин вызывает снижение уровня эстрогенов в плазме крови; Фульвестран предотвращает димеризацию рецептора и его активацию; Тамоксифен связывается с активным комплексом, подавляя его способность инициировать транскрипцию.

Одним из препаратов, работающих на уровне ферментов, является «Анастрозол». Действие препарата заключается в ингибировании ароматазы - фермента, стимулирующего выработку стероидных гормонов в надпочечниках. Анастрозол, селективно ингибируя ароматазу, снижает содержание эстрадиола в крови, при этом не оказывает заметного влияния

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

на образование кортикостероидов и альдостерона. Данный препарат в настоящее время используется в качестве лечения при первых стадиях поражения.

Было проведено международное исследование, доказывающее эффективность приема Анастрозола. Ученые провели плацебо-контролируемый эксперимент, показывающий снижение процента возникновения рака после приема данного препарата в качестве профилактики у женщин, находящихся в группе риска.

Были набраны женщины в постменопаузе с повышенным риском развития рака молочной железы, которые были случайным образом распределены (либо на анастрозол (1 мг в день, перорально), либо на соответствующее плацебо ежедневно в течение 5 лет.

После медианного наблюдения в течение 131 месяца наблюдалось снижение заболеваемости раком молочной железы на 49% при приеме анастрозола. Снижение было наибольшим в первые 5 лет, но все еще значимый через 5 лет, и существенно не отличается от первых 5 лет.

Этот анализ выявил значительное продолжающееся снижение заболеваемости раком молочной железы при применении анастрозола в период наблюдения после лечения без каких-либо признаков новых поздних побочных эффектов.

Побочные действия Анастрозола: тромбоз, головные боли, головокружения, нарушение работы почек, анемия и продолжительная головная боль, сухость влагалища, кожная сыпь.

Анастрозол, как и все лекарственные средства, имеет ряд побочных эффектов, но в сравнении с Тамоксифеном данный препарат менее губительно влияет на организм в целом [2].

Тамоксифен хоть и является сейчас самым используемым препаратом в качестве лечения рака молочной железы, но его использование ограничено, также быстро развивающейся резистентностью опухолевых клеток к препарату. Одна из теорий развития резистентности связана с тем,

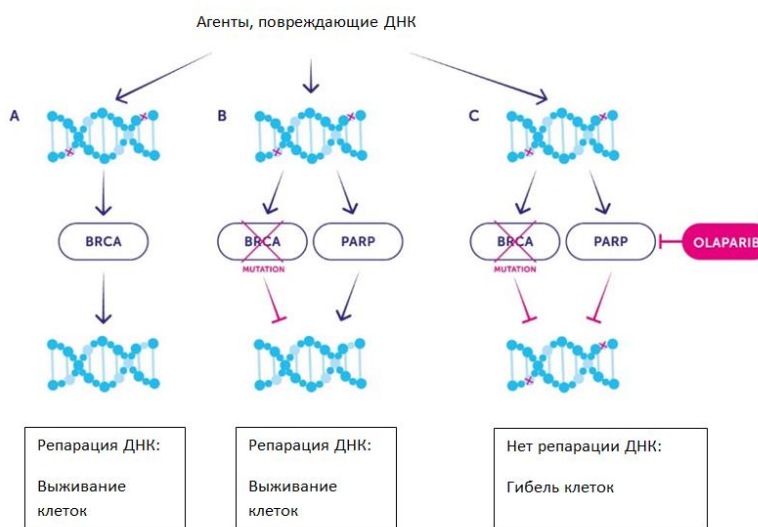
что тамоксифен выбивает пул эстрогеновых рецепторов и тем самым опухолевая клетка становится резистентной к действию антиэстрогенов. Вследствие этого отдают предпочтения ингибиторам ароматазы, но несмотря на ингибирование эстрогена, препараты все равно не являются эффективными и существуют другие способы развития опухоли и резистентности опухолевых клеток.

На новую линию препаратов для лечения рака выходит «Олапариб» [3] (торговое название «Линпраза») - лекарственное средство, функционирующее на уровне рецепторов. Препарат предназначен для лечения рецидивирующего рака яичников, метастазированного рака молочной железы. Более того он используется при высоком риске онкологии РМЖ в качестве адъювантного лечения вредного или предполагаемого вредного gBRCAm рецептора эпидермального фактора роста человека 2 (HER2) - негативного раннего рака молочной железы высокого риска у взрослых, ранее получавших неадъювантную или адъювантную химиотерапию. Олапариб является ингибитором PARP (поли(АДФ-рибоза) полимеразы). Механизм действия препарата основан на остановке репарации однонитевых разрывов ДНК, часть из которых переходит в двунитевые. Олапариб связывается с активным участком фермента PARP и не даёт этому участку отсоединиться, сохраняя ее на ДНК, тем самым предотвращая репарацию. Про блокирование PARP двунитевая ДНК восстанавливается и ген BRCA (ген-супрессор опухоли) не подвергается мутации [4].

Показан в качестве мототерапии у пациентов с вредным или предполагаемым вредным зародышевым BRCA-мутантом, прогрессирующим раком яичников или раком молочной железы.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Ингибитор PARP, блокирующий системный путь MMR, приводящий к гибели опухолевых клеток



Побочные эффекты Линпразы: эритроцитоз, снижение гемоглобина и анемия, лейкоцито-, лимфоцито- и тромбоцитопения, тошнота, головокружение, инфекция верхних дыхательных путей, одышка.

Перед признанием на рынке препаратов Олапариба - ингибитора PARP, были проведены плацебо контролируемые испытания, показавшие положительный эффект, улучшение состояние и выживаемости на 42%.

В 2017 году проводилась одна из проверок эффективности «Олапариба», доказывающая его эффективность. Из 302 пациенток-205 получили Олапариб, а 97 пациенток получало стандартную терапию. Значительное увеличение выживаемости наблюдалось у группы, принимающих Олапариб (7 месяцев против 4,2 месяцев), также частота возникновения нежелательных побочных эффектов 3-й степени или выше ниже у Олапариба, чем у стандартной терапии [5].

Таким образом, с 2021 года выпускаются рекомендации по приему Линпразы в качестве инвазивной химиотерапии.

Более того, Линпраза оказывает менее губительное влиянием на системы органов и тканей, имеет меньше побочных эффектов по сравнению

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

с Тамоксифеном и Анастрозолом, поскольку имеет более узкий спектр действия.

Пока что рано говорить об исходах рассмотренного терапевтического лечения, так как в настоящее время такой подход только начинает набирать обороты. Однако наше исследование дает понять, что гормональная терапия РМЖ – актуальный способ лечения рассмотренной патологии. При внимательном и индивидуальном подходе к пациенту возрастает шанс скорейшего его выздоровления.

Выводы

При лечении рака молочной железы используются высокотоксичные препараты, подавляющие иммунную систему организма. Более того, такие препараты обладают относительно малой эффективностью. В связи с этим в настоящее время идёт разработка более эффективных средств, имеющих более «точечное» влияние на раковые клетки, большой процент выздоровления и меньшее количество нежелательных побочных эффектов.

Список литературы:

1. Рак молочной железы. - Текст: электронный // Рубрикатор КР : [сайт]. - URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4 (дата обращения: 05.11.2022).
2. Эффект анастрозола и тамоксифена в качестве адъювантного лечения рака молочной железы на ранних стадиях: 10-летний анализ исследования АТАС / К. 1. Джек, Сестак Ивана, Baum Michael [и др.]. - Текст: непосредственный // The Lancet Oncology. - 2010. - № . - С. 1135-1141.
3. Олапариб для лечения метастатического рака молочной железы у пациентов с мутацией BRCA зародышевой линии / Робсон Марк, Im Seock-Ah, Senkus Elzbieta [и др.]. - Текст: непосредственный // the NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE . - 2017. - № 377. - С. 553-533.

4. Алан, Д. Д. Механизмы чувствительности и резистентности к ингибиторам PARP / Д. Д. Алан. - Текст: непосредственный // ScienceDirect. - 2018. - № 71. - С. 172-176 .

5. Итоговые результаты общей выживаемости и переносимости Олимпиады: Олапариб в сравнении с химиотерапией по выбору врача у пациентов с мутацией BRCA зародышевой линии и HER2-негативным метастатическим раком молочной железы / М. Э. Робсон, N. Tung, P. Conte [и др.]. - Текст: непосредственный // Annals of oncology. - 2018. - № 4 том 3. - С. 558-566.

**ПРИМЕНЕНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ В ФАРМАКОТЕРАПИИ
ШИЗОФРЕНИИ АНТИПСИХОТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ**

Гаврилова А.В.¹, Рейникова В.Е.¹, Халахин В.В.¹, Третьяк В.М.¹, Денисова С.В.¹, Абдуллозода Д.Ш.²

¹ *ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Россия, г. Кемерово;*

² *Министерство промышленности и новых технологии республики
Таджикистан институт технологий и инновационного менеджмента
в г. Куляб, Таджикистан*

**THE USE OF PHARMACOGENETICS IN THE PHARMACOTHERAPY
OF SCHIZOPHRENIA WITH ANTIPSYCHOTIC DRUGS**

Gavrilova A.V.¹, Reinikova V.E.¹, Khalakhin V.V.¹, Tretyak V.M.¹,
Denisova S.V.¹, Abdullozoda D.Sh.²

¹ *Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo;*

² *Ministry of Industry and New Technologies of the Republic of Tajikistan
Institute of Technology and Innovation Management in Kulyab, Tajikistan*

Аннотация: в современном мире основным способом лечения психозов является антипсихотические лекарственные средства. Однако, выраженность фармакотерапевтического ответа у отдельных пациентов обусловлена индивидуальной чувствительностью. Восприимчивость к препаратам в первую очередь связана с генетическими особенностями организма.

Ключевые слова: антипсихотики, фармакогенетика, фармакотерапия, системы цитохромов P450, лептин, фармакогенетические тесты.

Abstract: in today's world, the main treatment for schizophrenia are antipsychotic drugs. However, the severity of the pharmacotherapeutic response in individual patients is due to individual sensitivity. Susceptibility to drugs is primarily associated with the genetic characteristics of the organism.

Keywords: antipsychotics, pharmacogenetics, pharmacotherapy, cytochrome P450 isoenzymes, leptin, pharmacogenetic tests.

Цель исследования – изучить генетические особенности, способные оказывать влияние на фармакокинетику и фармакодинамику препаратов, а также способы прогнозирования эффективности и безопасности фармакотерапии.

Материалы и методы исследования

Анализ существующих литературных данных.

Результаты и их обсуждение

Антипсихотические препараты широко используются в психиатрической практике с целью фармакотерапии психозов, однако у 30–50 % пациентов отсутствует адекватная реакция на лечение, и у них развиваются длительные и тяжелые побочные эффекты. Так как терапия антипсихотиками (АПС) требует длительного применения, необходимо оценивать риски развития нежелательных побочных эффектов. Применение фармакогенетических тестов для определения статуса метаболизма и риска

развития НПР у пациентов является клинически значимым и может способствовать оптимизации фармакотерапии.

Наиболее значимыми являются исследования, направленные на определение предрасположенности положительного ответа пациента на антипсихотические средства.

Эффективность применяемых препаратов зависит от скорости их метаболизма, которая зависит от активности ферментных систем, участвующих в окислении препаратов. Большая часть нейролептиков — липофильные вещества, подвергающиеся метаболизму в печени с участием изоферментов цитохрома P450. Особенно активно в метаболизме нейролептиков участвуют три цитохрома — CYP2D6, CYP1A2 и CYP3A4.

Ферменты цитохрома P450 в организме человека присутствуют в разном количестве и различных формах. По их количеству и активности в популяции можно выделить как минимум три основные группы людей: медленные (ММ), быстрые (БМ) и ультрабыстрые (УБМ) метаболайзеры [1]. У ММ может быть снижена экспрессия фермента, за счет этого в их крови должны быть более высокие концентрации препарата, а следовательно, больший риск развития побочных эффектов. Исходя из этого пациентам с генетически детерминированным статусом ММ стоит назначать более низкие дозы антипсихотиков. УБМ имеют ускоренный метаболизм, из-за этого концентрация активного вещества в плазме крови значительно снижена, а терапия становится не эффективной. Поэтому УБМ нуждаются в увеличенной дозировке лекарственных средств. Было предложено назначать ММ меньшую дозу, составляющую 30—70% от стандартной, а УБМ, напротив, более высокую дозу — 135—180% от стандартной. Однако пока официально принятых рекомендаций по этому поводу не существует. Следует, однако, учитывать, что среди антипсихотиков известны препараты (амисульпирид, палиперидон), метаболизм которых не опосредован системой изоферментов цитохрома; на

90% они экскретируются с мочой. Однако это не снижает актуальность и важность использования фармакогенетических тестов в психотерапии [2].

Цитохром P450 2D6 составляет небольшой процент от содержания всех цитохромов в печени ($\approx 2\text{—}4\%$) [3], но при этом окисляет, по разным данным, до 80% всех психотропных препаратов [4], включая рисперидон, арипипразол и хлорпромазин, его роль также важна в метаболизме клозапина, оланзапина и кветиапина. Многие клинические исследования указывают на связь генотипа CYP2D6 и изменение концентрации в крови препаратов галоперидола, хлорпромазина, тиоридазина, зуклопентиксола и рисперидона. Есть также данные о большей частоте и выраженности побочных эффектов в группе ММ. Эти метаболайзеры с генотипом CYP2D6 в 4 раза чаще нуждается в дополнительном назначении антипаркинсонических препаратов для коррекции побочных эффектов, чем БМ. Кроме того, имеются данные [5], что носители генотипа ММ склонны к чрезмерно выраженной седации при терапии классическими антипсихотиками.

Цитохром CYP1A2 является одним из трех основных изоферментов, участвующих в метаболизме нейролептиков. Его содержание от общего содержания цитохромов в печени составляет 13% [6]. Фармакогенетическими исследованиями *in vitro* и *in vivo* была подтверждена его ведущая роль в метаболизме таких атипичных антипсихотиков, как клозапин и оланзапин. CYP1A2 может содержать нефункционирующие аллельные варианты, которые имеют отношение к развитию поздней дискинезии. На основании гено- и фенотипирования также выделяются группы ММ, БМ и УБМ CYP1A2 [35]. Группа ММ более подвержена развитию побочных эффектов при назначении клозапина и оланзапина. Исследования генетического полиморфизма CYP1A2 ведутся относительно недавно по сравнению с CYP2D6, поэтому информации о

влиянии его полиморфизмов на эффективность терапии и развитие побочных эффектов значительно меньше.

Цитохром P450 3A4 составляет 28% от общего содержания цитохромов в печени человека [6]. Он участвует в метаболизме до 50—60% всех лекарственных средств, включая кветиапин, хлорпромазин, клозапин, рисперидон, арипипразол и сертиндол [1]

Набор веса на фоне приема антипсихотиков является распространенным побочным эффектом. Такая реакция организма может быть связана с секрецией лептина (LEP) на фоне приема рисперидона, оланзапина, галоперидола, кветиапина, zipразидона, амисульпирида. Лептин влияет на регуляцию потребления пищи, массы тела и другие метаболические параметры. Так, носители аллели G гена LEP, более подвержены повышению лептина в крови, что способствует антипсихотик-индуцированному увеличению веса. Стимуляция аппетита и торможение насыщения могут провоцировать развитие дислипидемии.

Носительство однонуклеотидного варианта G2548A в промоторной области гена LEP связано с общим фенотипом ожирения [7]. Носительство данного гена влияет на экспрессию лептина на уровне транскрипции, и повышает уровень секреции лептина адипоцитами жировой ткани.

До недавнего времени генотипирование полиморфизмов CYP450 было дорогостоящим и требовало много времени, поэтому клинически невыполнимо. Однако недавнее появились более доступные продукты для генотипирования (Roche Diagnostics, AmpliChip). Они позволяют быстро получить генотипы CYP450 для клинического применения. AmpliChip тестирует полиморфизмы CYP450 2D6 и 2C19, а также разделяет генотип на медленные (ММ), быстрые (БМ) и ультрабыстрые (УБМ) метаболизаторы. CYP2D6 имеет решающее значение в метаболизме рисперидона, одного из наиболее широко используемых атипичных антипсихотических средств в лечении шизофрении.

Выводы

Исследование генов, влияющих на метаболизм антипсихотиков, и определение их активности посредством гено- и фенотипирования, позволит подобрать препарат в соответствии со скоростью метаболизма. Применение этих данных в фармакогенетических тестах поспособствует назначить необходимую дозировку и вид лекарственного средства еще до начала терапии, что снизит нежелательные реакции, улучшит терапевтический эффект, повысит качество и продолжительность жизни пациентов. К сожалению, на данный момент происходит только сбор необходимой информации для внедрения фармакогенетических тестов в медицинскую практику.

Литература

1. W. Zhou, W. Chang, Y. Yan, L. Shen, W. Li, Z. Yi, S. Qin, Pharmacogenetics analysis of serotonin receptor gene variants and clinical response to risperidone in Han Chinese schizophrenic patients, *Neurosci. Lett.* 683 (2018) 202–206.
2. Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider@Thoma J. et al. Comparative efficacy and tolerabil@ ity of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi@episode schizo@ phrenia: a systematic review and network meta@analysis // *Lancet.* – 2019. – Vol. 14, No. 394. – P. 939–951
3. О.О. ФУРСА*, В.Л. КОЗЛОВСКИЙ Фармакогенетические особенности активности системы цитохромов P450 в метаболизме антипсихотических препаратов // *ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ.* - 2014. - №4. - С. 109-117.
4. Хохлов Л.К., Лукьянов Н.Е. Фармакогенетика антидепрессантов: от генетических находок к предсказательным стратегиям // *ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA.* - 2019. - №4. - С. 36-37.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

5. А.О. Кибитов, Д.В. Иващенко, Д.А. Сычев
Фармакогенетический подход к повышению эффективности и безопасности антипсихотической фармакотерапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. - 2017. - №1. - С. 2-13.

6. Сычёв Д.А., Отделенов В.А., Денисенко Н.П., Смирнов В.В.
Изучение активности изоферментов цитохрома P450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии // фармакогенетика и фармакогеномика. - 2017. - №3. - С. 4-9.

7. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева, 2021, № 1, с. 3-10, <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-1-3-10>

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПРОДВИНУТОЙ ТЕРАПИИ

Галушко А.В.¹, Карманова А.С.¹, Камолзода С.А.², Халахин В.В.¹,
Денисова С.В.¹, Береговых Г.В.¹

Минздрава России, Россия, г. Кемерово;

² *Министерство промышленности и новых технологий республики
Таджикистан институт технологий и инновационного менеджмента
в г. Куляб, Таджикистан*

ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS

Galushko A.V.¹, Karmanova A.S.¹, Kamolzoda S.A.², Khalakhin V.V.¹,
Denisova S.V.¹, Beregovykh G.V.¹

¹ *Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo;*

² *Ministry of Industry and New Technologies of the Republic of Tajikistan
Institute of Technology and Innovation Management in Kulyab, Tajikistan*

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Аннотация: в России ежегодно рождается около 30 тыс. детей с наследственными заболеваниями, среди них от 70 до 75% инвалиды [1]. Доля наследственной патологии составляет значительную часть, как в структуре детской заболеваемости, так и в зрелом возрасте [2].

Ключевые слова: Генная терапия, орфанные заболевания, лекарственные средства для продвинутой терапии

Abstract: about 30 thousand children with hereditary diseases are born in Russia every year, among them from 70 to 75% are disabled [1]. The share of hereditary pathology is a significant part, both in the structure of childhood morbidity and in adulthood [2].

Keywords: Gene therapy, orphan diseases, ATMP

Цель исследования – проанализировать безопасность и эффективность современной фармакотерапии генетических заболеваний.

Объекты и методы исследования

Анализ существующих литературных данных.

Результаты и их обсуждение

АТМР (от англ. Advanced therapy medicinal products «Лекарственные средства для продвинутой терапии») – это фармацевтические препараты "следующего поколения", которые можно разделить на генную терапию, терапию соматическими клетками и тканеинженерные лекарства. Эти фармацевтические препараты предлагают новые технологии для новых вариантов лечения заболеваний, а именно: лечение болезни путем замены пораженных клеток / тканей или коррекции пораженных генов, лечение заболевания путем добавления клеток или генетического материала (ДНК / мРНК), удаление дефектных клеток путем программирования организма на их атаку [5] .

Генная терапия включает изменение генетического материала определенных клеток-мишеней в организме человека с помощью вектора

(обычно модифицированный вирус) или редактирования генов таким образом, чтобы измененный генетический материал был функциональным и корректировал основной дефект заболевания.

Strimvelis, первоначально выпущенный GlaxoSmithKline (GSK), был первым продуктом генной терапии *ex vivo*, получившим одобрение для использования у пациентов в Европе (в 2016 году). Этот препарат предназначен для лечения редкого наследственного заболевания – дефицита аденозиндезаминазы (ADA) – наиболее распространенного типа тяжелого комбинированного иммунодефицита (SCID). При такой болезни организм пациентов вырабатывает недостаточно фермента ADA, который важен для формирования здоровых и функциональных лимфоцитов. В результате нормальная пролиферация этих иммунных клеток нарушается, что приводит к патологическим изменениям, иммунодефициту и заражению опасными для жизни оппортунистическими инфекциями. Такая форма SCID очень опасна, и без лечения дети с этой врожденной патологией умирают, как правило, в первый год жизни [6].

Zynteglo – препарат для лечения врожденного заболевания крови, известного как β -талассемия – недуг, при котором у пациентов снижается способность вырабатывать гемоглобин (белок в красных кровяных клетках, доставляющий с током крови кислород к органам и тканям, недостаток которого при этом заболевании приводит к опасной анемии). Причина патологии – дефект в кодирующей β -цепи гемоглобина гене, и именно его «рабочий» вариант внедряют при помощи лентивирусного вектора при терапии с помощью препарата Zynteglo. При этом, как и в случае с Strimvelis, трансдуцируют вектор в предварительно отобранные у пациента гемопоэтические стволовые клетки, которые после введения обратно в организм дифференцируются в уже здоровые эритроциты, несущие функциональный гемоглобин.

Препарат Zynteglo может стать хорошим решением для пациентов с тяжелой формой β -талассемии, ведь им приходится постоянно переливать кровь, а Zynteglo, как предполагалось, может всего за одну инъекцию избавить от пожизненной необходимости в гемотрансфузиях. Однако клинические исследования показали, что такая эффективность достигается далеко не всегда: от необходимости в переливаниях избавились 80% пациентов с менее тяжелой формой β -талассемии, в то время как для больных с более тяжелой формой недуга этот показатель составил только 38%.

Glybera компании uniQure стала первым генотерапевтическим препаратом, зарегистрированным в Европейском союзе еще в 2012 году. Она представляет собой вирусный вектор AAV1, несущий нормальную копию гена липопротеинлипазы (LPL) для лечения недостаточности LPL - редкого генетического заболевания, при котором из-за дефекта в гене LPL у пациентов накапливаются триглицериды и возникает тяжелый панкреатит.

Luxturna, выпускаемая Spark Therapeutics, – первый препарат генной терапии *in vivo*, получивший одобрение для использования в США (в 2017 году). Это лекарство предназначается для лечения редкой формы наследственной слепоты, вызываемой биаллельной мутацией (повреждением обеих копий гена) гена RPE65. Из-за таких генетических изменений возникает дефицит кодируемых RPE65 изомераз – особых ферментов, специфичных для пигментного эпителия сетчатки и критически важных для нормального зрения. Недостаток этих ферментов приводит к нарушению функции светочувствительных клеток и их постепенному отмиранию, что, в свою очередь, вызывает прогрессирующее ухудшение зрения, способное дойти даже до полной слепоты. Это выражается в симптомах наследственных заболеваний, известных как амавроз Лебера типа 2, пигментный ретинит типа 20, а также некоторых форм ранней дистрофии сетчатки [6].

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Терапия препаратом Luxturna заключается в однократной инъекции прямо под сетчатку (то есть субретинально) раствора, содержащего AAV-векторы с нормальной копией гена RPE65. Такое введение обеспечивает проникновение AAV с целевыми генами в расположенные под сетчаткой клетки пигментного эпителия и длительную экспрессию в них. Этому способствует «закрытость» глаза как системы, благодаря которой векторы, во-первых, меньше элиминируются, а во-вторых «прикрыты» от клеток иммунной системы, что не позволяет организму вырабатывать антительный ответ против них, снижая тем самым их эффективность как носителей для доставки генов

В клинических исследованиях препарата Luxturna было показано достоверное улучшение зрения, при этом известная долговременность устойчивого ответа на терапию на данный момент составляет четыре года [6].

Zolgensma – средство, предназначенное для лечения спинальной мышечной атрофии (SMA) – редкого наследственного нейродегенеративного заболевания, которым страдает 0,01% населения [7].

Причиной заболевания является врожденный дефект в гене SMN1, кодирующем соответствующий белок, участвующий в поддержании двигательных (моторных) нейронов в «живом» и нормально функционирующем состоянии. При недостатке или отсутствии белка SMN1 двигательные нейроны отмирают, что приводит к ослаблению мышц, а затем и их атрофии, что происходит при заболевании SMA. В конечном итоге усиление симптомов перерастает в неспособность контролировать даже самые простые движения, включая дыхание и глотание, что без лечения может привести к трагическому исходу.

Zolgensma вводят путем инфузии раствора с векторами AAV серотипа 9 (AAV9), содержащими функциональную копию гена SMN1. Доставка этого гена в двигательные нейроны приводит к биосинтезу активного белка

SMN, что и обеспечивает терапевтический эффект, нивелируя врожденный недостаток этого белка.

Данные клинических исследований на сентябрь 2019 года показывают, что максимальный срок наблюдения за пациентами составил 4,6 лет, некоторые из них начинают самостоятельно стоять и ходить [3].

Imlygic от Amgen – это препарат совершенно иного типа, чем рассмотренные выше, поскольку вирус (а именно генетически модифицированный вирус простого герпеса) здесь используется не просто для доставки целевого гена, но сам по себе является терапевтическим агентом, вызывая, с одной стороны, гибель инфицированных им опухолевых клеток, а с другой - активируя иммунную систему на борьбу со злокачественным заболеванием.

Это лекарство – первое и пока единственное в классе препаратов на основе онколитических вирусов, получившее одобрение для применения у людей (в США, Европе и Австралии) и используется для лечения меланомы – агрессивного и смертельно опасного злокачественного заболевания кожи, уносящего тысячи жизней ежегодно [8, 9].

В июле 2009 г. Институт Стволовых Клеток Человека первым получил официальное разрешение Росздравнадзора РФ на проведение клинических исследований Неоваскулген – генотерапевтического препарата с геном VEGF 165 для лечения критической ишемии нижних конечностей.

Препарат Неоваскулген представляет собой высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды pCMV-VEGF165, кодирующей эндотелиальный фактор роста сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF) под контролем промотора (управляющего участка ДНК). Рекомбинантная плазмидная ДНК состоит из следующих компонентов: фрагмента регуляторного участка (22 нуклеотидных пар), который определяет транскрипцию гена, мини-гена VEGF, при экспрессии которого синтезируется изоформа VEGF, состоящая из 165 аминокислот, сигнала

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

сплайсинга, сигнала полиаденилирования и терминатора транскрипции SV40, обеспечивающие синтез зрелой РНК гена и вспомогательных областей, необходимых для эффективного биосинтеза плазмидной ДНК в клетках штамма-продуцента E.coli. При проникновении молекул этой плазмиды внутрь клеток млекопитающих происходит выработка VEGF, стимулирующий клетки эндотелия, что приводит к росту кровеносных сосудов (васкуляризации) в области введения. Эндотелиальные клетки участвуют в таких разнообразных процессах, как вазоконстрикция и вазодилатация, презентация антигенов, а также служат очень важными элементами всех кровеносных сосудов- как капилляров, так и вен или артерий. Таким образом, стимулируя эндотелиальные клетки, VEGF играет центральную роль в процессе ангиогенеза.

В эксперименте Неоваскулген стимулировал пролиферацию клеток эндотелия человека, сравнимо с рекомбинантным фактором роста эндотелия сосудов, а также Неоваскулген значительно стимулировал рост кровеносных сосудов мышцы. Препарат создан в качестве лечебного средства для снижения частоты ампутации и смертности в популяции пациентов с хронической ишемией конечности, в особенности у пациентов, которым не может быть проведена стандартная реваскуляризация по поводу окклюзивного поражения периферических артерий [4].

Выводы

На основе проанализированной информации можно говорить о том, что долгосрочную безопасность методов переноса генов еще предстоит установить. Генная терапия должна пройти долгосрочные последующие исследования, чтобы продемонстрировать устойчивую эффективность. Также должна быть продемонстрирована долгосрочная безопасность векторов для генной терапии с точки зрения инсерционного мутагенеза и иммунного ответа.

Список литературы:

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

1. Материалы департамента здравоохранения Москвы URL: <https://mosgorzdrav.ru/> (дата обращения: 25.10.22).
2. Герасимов В.Н., Яковлева Я.С., Уренева Р.В. Наследственные заболевания в практике врача - патологоанатома // Ульяновский медико-биологический журнал № 3. 2017. - с. 127-133
3. Ясный И. Что такое Золгенсма. Главное - о самом дорогом в мире лекарстве // Правмир. - 2020
4. Бунятян Н.Д., Утешев Д.Б., Радаев С.М., Коробов Н.В., Яворский А.Н Состояние и перспективы развития генотерапии в России // Вестник Росздравнадзора. - 2018. - №5. - С. 50-52.
5. Dr. Heather Main Cell and gene therapy products: Ph.D. Biomedical Scientist: Sydney, 2021
6. Alireza Shahryari, Marie Saghaeian Jazi, Saeed Mohammadi, Hadi Razavi Nikoo, Zahra Nazari, et. al. (2019). Development and Clinical Translation of Approved Gene Therapy Products for Genetic Disorders. Front. Genet., 10.
7. Sugarman E. A., Nagan N., Zhu H., Akmaev V. R., Zhou Z., Rohlf E. M., Flynn K., Hendrickson B. C., Scholl T., Sirko-Osadsa D. A., Allitto B. A. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. // European journal of human genetics: EJHG. - 2012. - Vol. 20, no. 1. - P. 27-32
8. Doepker M.P. and Zager J.S. (2016). An update on talimogene laherparepvec. The American Journal of Hematology/Oncology. 14, 17–20;
9. Hasan Rehman, Ann W. Silk, Michael P. Kane, Howard L. Kaufman. (2016). Into the clinic: Talimogene laherparepvec (T-VEC), a first-in-class intratumoral oncolytic viral therapy. j. immunotherapy cancer. 4;

**ИЗУЧЕНИЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА
РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ**

Денисова С.В.¹, Федорова Ю.С.¹, Суслов Н.И.², Жалсрай А.³,

Будаев А.В.¹, Макшанова Г.П.¹, Халахин В.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, г. Кемерово;

² НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Россия, г. Томск

³ Институт традиционной медицины и технологии, Монголия,
г. Улаанбаатор

STUDYING THE ANTIPSYCHOTIC EFFECT OF PLANT EXTRACTS

Denisova S.V.¹, Fedorova Yu.S.¹, Suslov N.I.², Zhalsray A.³,

Budaev A.V.¹, Makshanova G.P.¹, Khalakhin V.V.¹

¹*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

²*Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine,
Russia, Tomsk*

³*Institute of Traditional Medicine and Technology, Mongolia,
Ulaanbaator*

Аннотация: В результате исследований на фоне введения экстракта *Hedysarum alpinum* L. не отмечалось существенного изменения ориентировочно-исследовательского поведения по сравнению с контрольными животными, в то время как препарат сравнения галоперидол оказывал на него угнетающее влияние. Полученные экспериментальные данные позволяют говорить о наличии у экстракта *Hedysarum alpinum* L. антипсихотического действия при отсутствии депримирующего эффекта. В группе, получавшей экстракт *Garcinia mangostana* L. также не наблюдалось значительного изменения ориентировочно-исследовательского поведения по сравнению с животными контрольной группой. Результат эксперимента

позволяет сделать заключение о присутствии противотревожной активности у экстракта *Garcinia mangostana* L., при отсутствии депримирующего действия.

Ключевые слова: *Hedysarum theinum* Krasnob., противотревожное действие.

Abstract: As a result of studies on the background of the introduction of *Hedysarum alpinum* L. extract, there was no significant change in orienting-exploratory behavior compared to control animals, while the reference drug haloperidol had a depressing effect on it. The obtained experimental data allow us to speak about the presence of an antipsychotic effect in the extract of *Hedysarum alpinum* L. in the absence of a depriming effect. In the group treated with *Garcinia mangostana* L. extract, there was also no significant change in orienting-exploratory behavior compared to animals in the control group. The result of the experiment allows us to make a conclusion about the presence of anti-anxiety activity in the extract of *Garcinia mangostana* L., in the absence of a depriming effect.

Keywords: *Hedysarum theinum* Krasnob., anti-anxiety action.

Введение

С момента появления на рынке нейролептических препаратов - хлорпромазина (1951 г.) и анксиолитических - (диазепам, 1963 г.), открывших эру психофармакологии, одной из наиболее актуальных задач ученых стало создание новых биологически активных средств, обладающих выраженной терапевтической активностью и лишенных побочного действия, весьма выраженного у синтетических представителей данных групп лекарственных средств [1, 9]. Причем, новая группа биологически активных средств, обладающих психотропной активностью, должна быть доступна широкому кругу населения и иметь разрешение применения в пищевой промышленности.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Опираясь на нейробиологическую теорию сознания Ф. Крика и К. Коха [12, 13], S. Gershon и A. Eison, сформулировали главные свойства «идеального» препарата. В соответствии с их концепцией, активность последнего должна сочетать в себе выраженный терапевтический эффект – избирательное снижение тревожности – и безвредность. Не должен нарушать психомоторные функции, когнитивную активность, внимание и память, не быть токсичным, не усугублять побочного депримирующего действия других веществ [11].

Что касается оптимального спектра активности антипсихотических средств, то профиль «идеального» средства должен включать способность снижать выраженность продуктивной симптоматики заболевания, улучшать когнитивное функционирование, а также продлевать периоды ремиссий или предупреждать рецидивирование заболевания. Данные свойства должны сочетаться с максимально высоким уровнем безвредности, в первую очередь с отсутствием депримирующего действия [2, 5].

В арсенале современной медицины нет лекарственных психотропных препаратов, полностью соответствующих указанным выше критериям. Поиск оригинальных средств с антипсихотической и анксиолитической активностью среди веществ растительного происхождения представляется актуальной задачей [2, 3, 6, 7, 10].

Объекты и методы исследования

Исследование проводилось в лаборатории фитофармакологии и функционального питания НИИ Фармакологии и Регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН, г. Томска.

Водно-спиртовые извлечения изучаемых растений (корней *H. theinum* Krasnob., корней *H. neglectum* Ledeb., травы *H. alpinum* L. и перикарпия плода *Garcinia mangostana* L.) были получены в соответствии с патентом RU 2713194 C1 от 04.02.2020 [4].

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Эксперименты выполнены на половозрелых животных: мышцах линий СВА, массой 19-30 г конвенциональных, 1 категории (сертификат здоровья от ГУ Научного центра биомедицинских технологий РАМН № 188-05), полученных из отдела экспериментального биомоделирования НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН (Томск). Содержание животных и экспериментальный дизайн были одобрены Этическим комитетом НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН и соответствовали международным правилам, принятым Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [8].

Исследование двигательной активности и ориентировочно-исследовательское поведение мышей изучали в условиях методики «открытое поле». Экспериментальная установка «открытое поле» представляла собой камеру белого цвета размером 40x40x20 см с квадратным полом и стенками [8]. Пол установки, разделенный на 16 квадратов, имел в каждом квадрате круглое отверстие диаметром 3 см. Мышь помещали в один из ее углов и в течение 3 мин регистрировали:

- количество перемещений с квадрата на квадрат (горизонтальная активность);
- количество вставаний на задние лапки (вертикальная активность);
- количество обследований отверстий (норковый рефлекс);
- количество обнюхиваний;
- количество умываний (груминг);
- количество актов дефекации (по количеству фекальных шариков).

Рассчитывали общую двигательную активность (в виде суммы вышеуказанных параметров) и коэффициент асимметрии поведения в виде отношения количества горизонтальных перемещений к общей двигательной активности, выраженных в процентах. Эксперимент проводился на 5 сутки введения.

Результаты и их обсуждение

Ориентировочно-исследовательское поведение в тесте «открытого поля» является одной из наиболее часто применяемых моделей, позволяющей судить о функциональном состоянии центральной нервной системы. Данная методика дает возможность определить влияние изучаемых образцов на ориентировочно-исследовательскую (эксплоративную) деятельность животных, которая является наиболее простой формой когнитивной деятельности. Эксплоративное поведение, представляя собой комплексный поведенческий паттерн, затрагивает механизмы эмоциональной системы поведенческого торможения и генерализации возбуждения. Помимо этого, данный тест дает возможность оценки стресса новизны и его экстинкции в виде реакции привыкания. Помещение животного в незнакомые условия приводит к активации поведения за счет естественного любопытства (безусловный рефлекс саморазвития). Данная активация усиливается стрессом новизны и оказывает двойственное влияние на показатели поведения в тесте открытого поля: повышенный уровень тревожности угнетает исследовательскую активность, а низкий – активизирует ориентировочно-исследовательское поведение [12].

Извлечение корней *H. theinum* Krasnob., напротив, достоверно увеличивало ориентировочно-исследовательскую активность животных в первую минуту наблюдения, а в последующие минуты эксперимента достоверных отличий от группы интактного контроля не наблюдалось. Это обусловлено снижением уровня тревожности мышей под действием извлечения корней *H. theinum* Krasnob..

На фоне приема извлечений корней *H. neglectum* Ledeb. и травы *H. alpinum* L. отмечено достоверное повышение исследовательской активности животных в первую минуту наблюдения. Во вторую-третью минуту извлечение травы *H. alpinum* L. напротив достоверно снижало

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

исследовательскую активность, при этом не оказывая влияния на двигательную активность. В группе на фоне приема извлечения корней *H. neglectum* Ledeb. во вторую-третью минуту эксперимента достоверных отличий от группы интактного контроля отмечено не было.

Извлечение перикарпия *G. mangostana* L. вызывало снижение двигательной активности животных в течение всего эксперимента, но при этом наблюдалось увеличение исследовательской активности. Результаты теста представлены в таблице 1.

Таблица 2. - Изменение ориентировочно-исследовательского поведения мышей в открытом поле ($X \pm m$; $n = 10$)

Группы наблюдения	Суммарная двигательная активность	Горизонтальная активность	Вертикальная активность	Обнюхивание отверстий	Норковый рефлекс	Груминг	Дефекация	Коэффициент асимметрии
Первая минута наблюдения								
Интактный контроль	19,1 ± 2,6	11,8 ± 2,1	3,5 ± 0,4	0,9 ± 0,2	2,1 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,2	59,8 ± 2,5
Галоперидол	7,0 ± 1,3 *	2,1 ± 0,6 *	2,1 ± 0,5	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,3*	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,2	30,0 ± 6,7*
<i>H. neglectum</i> Ledeb.	19,45 ± 2,51#	10,55 ± 1,9#	4 ± 0,96#	2,82 ± 0,57*.#	1,0 ± 0,43*	0,09 ± 0,09*.#	1 ± 0,27*.#	52,31 ± 4,6#
<i>H. theinum</i> Krasnob.	23,7 ± 4,6*.#	18,86 ± 3,1*.#	5,14 ± 1,37#	3,29 ± 0,6*.#	4,29 ± 0,5*.#	1,57 ± 1,02*.#	0,71 ± 0,71#	29,01 ± 6,1*
<i>H. alpinum</i> L.	18,6 ± 3,0#	7,6 ± 0,9*.#	4,3 ± 1,0#	1,9 ± 0,6*	3,4 ± 0,9#	0,7 ± 0,4	0,7 ± 0,3	42,6 ± 3,5*.#
<i>G. mangostana</i> L.	13,8 ± 4,24*	12,86 ± 3,7#	1,57 ± 0,81*	1,71 ± 0,75*	2,29 ± 1,3#	1,14 ± 0,55*.#	0,14 ± 0,14*	23,58 ± 5,9*.#
Вторая и третья минуты наблюдения								
Интактный контроль	24,6 ± 3,1	9,8 ± 1,3	3,5 ± 0,6	3,5 ± 1,1	4,4 ± 1,4	2,6 ± 0,6	0,8 ± 0,4	40,4 ± 3,8
Галоперидол	11,7 ± 0,8 *	4,0 ± 0,6 *	2 ± 0,2	1,7 ± 0,4*	2,1 ± 0,3*	1,0 ± 0,4*	0,9 ± 0,6	33,3 ± 3,4

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

<i>H. neglectum</i> Ledeb.	25,65± 6,5 [#]	9,64± 3,5 [#]	5,82± 2,13 [#]	4,1± 1,3 [#]	3,91± 1,14	1± 0,27	1,18± 0,48	49,64± 5,3
<i>H. theinum</i> Krasnob.	25,3± 6,61 [#]	15,43± 2,97 ^{#*}	5,57± 0,95 [#]	3± 0,76	7,57± 2,7 ^{#*}	3,71± 0,42 ^{*,#}	0,86± 0,4	42,36± 3,95
<i>H. alpinum</i> L.	20,8± 2,7 [#]	10,6± 1,2 [#]	2,7± 1,0	1,6± 0,8 [*]	2,6± 1,5 [*]	1,1± 0,4 [*]	2,3± 0,6 ^{*,#}	53,7± 7,3 ^{*,#}
<i>G. mangostana</i> L.	14,6± 3,5 ^{*,#}	10,43± 3,41 [#]	2,29± 1,04	1,71± 0,7 [*]	3± 1,48	3,14± 1,1 [#]	0,29± 0,18 ^{*,#}	0 ^{*,#}
Суммарная активность за 3 минуты наблюдения								
Интактный контроль	43,6 ± 3,3	21,5 ± 2	7,0 ± 0,7	4,4 ± 1,2	6,5 ± 1,5	3 ± 0,8	1,3 ± 0,5	49,2 ± 2,7
Галоперидол	18,7 ± 1,9 *	6,1 ± 1,0 *	4,1 ± 0,7*	2,9 ± 0,5	3,1 ± 0,5*	1,3 ± 0,5*	1,1 ± 0,7	31,6 ± 3,1
<i>H. neglectum</i> Ledeb.	45,1± 5,2 [#]	20,19± 3,82 [#]	9,82± 1,8 [#]	6,92± 1,48 [#]	4,91± 1,25	1,09± 0,28 [*]	2,18± 0,64 [*]	51,6± 2,53 [#]
<i>H. theinum</i> Krasnob.	70± 9,9 ^{*,#}	34,29± 5,8 ^{*,#}	10,71± 1,2 [#]	6,29± 1,51 [#]	11,86± 3,8 ^{*,#}	5,29± 0,47 [#]	1,57± 0,97	47,42± 3,0 [#]
<i>H. alpinum</i> L.	39,4± 4,8 [#]	18,1± 1,9 [#]	7,0± 1,9	3,4± 1,1	6± 1,73 [#]	1,7± 0,8 [*]	3± 0,7	47,8± 5,4 [#]
<i>G. mangostana</i> L.	40,57± 15,1 [#]	23,29± 6,7 [#]	3,86± 1,7	3,43± 1,41	5,29± 2,3	4,29± 1,3 [#]	0,43± 0,2 ^{*,#}	46,3± 10,2

Примечание: * - различия достоверные по отношению к интактному контролю при $Pt \leq 0,05$;

- различия достоверные по отношению к группе галоперидола при $Pt \leq 0,05$

Данный тест также позволяет определить наличие депримирующего (угнетающего) эффекта. Классический нейролептик обладает выраженным депримирующим действием, что обусловлено достоверным снижением двигательной и исследовательской активностей. В группе животных на фоне приема галоперидола отмечено достоверное снижение всех исследуемых показателей как в первую минуту эксперимента, так и во вторую-третью минуты, что говорит о наличии выраженного угнетающего нервную систему действия препарата. Суммарная ориентировочно-исследовательская активность мышей представлена на рисунке 1.

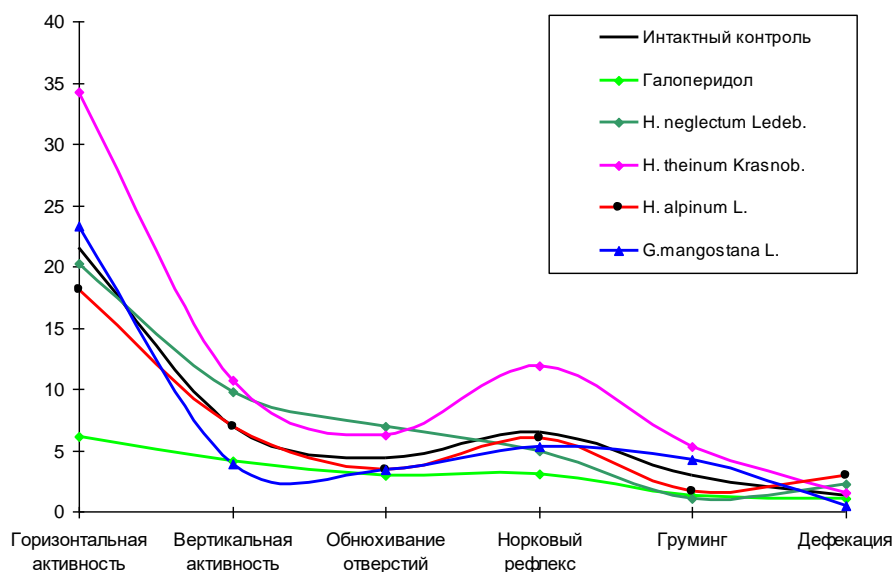


Рисунок 1. Изменение суммарной ориентировочно-исследовательского поведения мышей в открытом поле

Галоперидол угнетал как двигательную, так и исследовательскую активность животных. Это связано с наличием не только противотревожного действия, но и с присутствием депримирующего эффекта у данного лекарственного препарата. На фоне приема извлечений травы *H. alpinum* L. и перикарпия *G. mangostana* L. достоверных отличий суммарной активности от группы интактного контроля отмечено не было, это говорит об отсутствии депримирующего действия. В группе животных, получавших извлечение корней *H. neglectum* Ledeb. наблюдалось повышение суммарной вертикальной и исследовательской (обнюхивание отверстий) активности мышей, что обусловлено отсутствием угнетающего действия на фоне присутствия противотревожного эффекта. Извлечение корней *H. theinum* Krasnob. показало выраженное влияние на суммарную горизонтальную активность и норковый рефлекс подопытных животных. Увеличение данных показателей связано с наличием противотревожного действия без депримирующего эффекта.

Выводы

Результаты теста «открытое поле» дают возможность предположить наличие умеренного психостимулирующего эффекта извлечений корней *H. theinum* Krasnob. и корней *H. theinum* Krasnob. Это подтверждает достоверное увеличение двигательной и исследовательской активностей животных. Отсутствие угнетения ориентировочно-исследовательской активности по сравнению с галоперидолом подтверждает отсутствие депримирующего действия у всех изучаемых образцов. Таким образом, в тесте «открытого поля» - отсутствие депримирующего эффекта всех исследуемых образцов, что обуславливает перспективность данных растительных объектов в качестве профилактических биологически активных средств для снижения уровня тревожных и депрессивных состояний.

Список литературы

1. Александровский Ю.А., Чехонин В.П. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005.– 249 с.
2. Нестерова Ю.В., Поветьева Т.Н., Суслов Н.И., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В., Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Шапошников К.В. Коррекция холинергических нарушений мнестических процессов дитерпеновым алкалоидом зонгорином // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2018. - Т. 165. - № 1. - С. 15-19.
3. Федорова Ю.С. Сравнительное фитохимическое исследование некоторых видов растений рода *Hedysarum* // автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Самарский государственный медицинский университет. Самара, 2011. – 13 с.
4. Федорова Ю.С., Суслов Н.И., Кульпин П.В., Шапошников К.В. Нейролептическое средство // Патент на изобретение RU 2713194 С1, 04.02.2020. Заявка № 2019100342 от 09.01.2019.
5. Федорова Ю.С., Сухих А.С., Кузнецов П.В. Ключевые биологически активные вещества фитопрепаратов на основе растений рода

копеечник // Сорбционные и хроматографические процессы. - 2011. - Т. 11. - № 5. - С. 708-713.

6. Филонова М.В., Федорова Ю.С., Береговых Г.В., Чурин А.А. Фармакологическая активность фурукумаринов, выделенных из клеточной культуры болиголова пятнистого (*Conium maculatum* L.) // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2018. - Т. 81. - № 5. - С. 257.

7. Халахин В.В. Сравнительное исследование препаратов и биологически активных добавок с ноотропным действием современными физико-химическими методами // автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Самарский государственный медицинский университет. Самара, 2012. – 23 с.

8. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: ОАО «Издательство Медицина», - 2005. - 832 с.

9. Fedorova Y.S., Kotova T.V., Denisova S.V., Beregovykh G.V., Kulpin P.V. Research of psychotropic properties of xanton-containing plants // В сборнике: AIP Conference Proceedings. Сер. "International Conference on Food Science and Biotechnology, FSAB 2021" - 2021. - С. 050002.

10. Fedorova Y.S., Kotova T.V., Denisova S.V., Beregovykh G.V., Kulpin P.V. Study of the antidepressant properties of some plants // В сборнике: AIP Conference Proceedings. Сер. "International Conference on Food Science and Biotechnology, FSAB 2021" - 2021. - С. 050001.

11. Committee of National Chinese Medical Management Bureau of Chinese Herbs. «Chinese Herbs» // Shanghai Science Technology Publisher. – 1999. – 519 p.

12. Goyal K, Chauhan P, Chhikara K, Gupta P, Singh MP. Fear of COVID 2019: first suicidal case in India! // Asian J Psychiatr. – 2020. - 49:101989.

13. Xiang Y-T, Yang Y, Li W, Zhang L, Zhang Q, Cheung T, Ng CH. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed \ The Lancet Psychiatry. – 2020. - Vol. 7., - № 3. – P. 228-229.

КЕТАМИНОВЫЙ АНАЛЬГЕТИК В НОВОМ ОБЛИЧИИ

Долматова В.Ю.¹, Гамбаров А.З.¹, Сафаров З.Ю.², Денисова С.В.¹

¹ *ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»*

Минздрава России, Россия, г. Кемерово;

² *Министерство промышленности и новых технологии республики Таджикистан институт технологий и инновационного менеджмента в г. Куляб, Таджикистан*

KETAMINE ANALGESIC IN A NEW GUISE

Dolmatova V.Y.¹, Gambarov A.Z.¹, Safarov Z.Yu.², Denisova S.V.¹

¹ *Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo;*

² *Ministry of Industry and New Technologies of the Republic of Tajikistan Institute of Technology and Innovation Management in Kulyab, Tajikistan*

Аннотация: В данной статье рассматривается эффект Кетамина в качестве быстродействующего антидепрессанта, который обычно принято считать традиционным анальгетиком.

Ключевые слова: Кетамин, анальгетик, антагонист, антидепрессант, медиатор, эффект.

Abstract: This article discusses the effect of Ketamine as a fast-acting antidepressant, which is usually considered a traditional analgesic.

Keywords: Ketamine, analgesic, antagonist, antidepressant, mediator, effect.

Введение

Кетамин обычно рассматривают как средство для общей анестезии (неингаляционного наркоза). Представляет собой рацемическую смесь R- и S-энантиомеров в равных количествах, метаболизируется в печени с образованием норкетамина, который подвергается дальнейшим превращениям. В соответствующей дозе кетамин вызывает своеобразное состояние, отличающееся от типичного наркоза, — с частичной утратой сознания, сохранением глоточного, гортанного, кашлевого рефлексов. При этом кетамин вызывает выраженный обезболивающий эффект, что отличает его от других неингаляционных анестетиков. В разных модификациях экспериментов показано, что кетамин может взаимодействовать с опиоидными, дофаминовыми D2-рецепторами, влиять на нейрональный захват норадреналина, серотонина, дофамина. Кетамин оказывает противовоспалительное действие, модулируя продукцию эндогенных провоспалительных медиаторов [1].

Объекты и методы исследования

Кетамин - препарат для общей анестезии с быстрым, выраженным действием, обладающий также антидепрессивным свойством. Анализ литературы по теме исследования и обобщение сведений.

Результаты и их обсуждение

Полтора десятилетия назад в научной литературе впервые появились сообщения о терапевтическом воздействии кетамина при депрессиях. Антагонисты рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA-R) давно считались вовлеченными в патофизиологию депрессии, связанными с механизмом действия антидепрессантов (АД). В субанестетической дозе кетамин действует как антагонист NMDA-рецепторов инактивирует возбуждающую глутаматергическую нейротрансдукцию, тогда как большинство традиционных АД влияют на моноаминовые системы мозга. Также, он активирует синаптическую пластичность путем усиления трансляции и секреции

мозгового нейротрофического фактора(BDNF),и ингибирования гликогенсинтаткиназы-3 (GSK-3) [2].

Известно, что нейротрофический фактор связан с эффектом классических антидепрессантов, однако их опосредованное действие на синаптическую пластичность развивается в течение нескольких недель. При применении кетамина подобные изменения происходят в течение нескольких часов с момента введения препарата. Многие пациенты практически не реагируют на терапию традиционными антидепрессантами, даже несмотря на замену или комбинирование препаратов [5].

Быстрый эффект кетамина как антидепрессанта подтверждается в ряде исследований. Их целью было включение пациентов, считавшихся резистентными к известным антидепрессантам.

В работе P. R. Diamond et al. 28 пациентов с моно-биполярной ТРД в течение трех недель получали 3–6 вливаний кетамина (0,5 мг/кг в течение 40 мин). Продолжительность терапевтического эффекта после последнего вливания составляла в среднем 70 дней (от 25 до 168 дней).

Несмотря на разумное соотношение «риск – лечебный эффект», существуют недостатки продолжительной терапии кетамином, такие как необходимость пребывания пациента в стационаре для последующих введений препарата до нескольких раз в неделю, а также возможное формирование лекарственной зависимости, что, по мнению отечественных авторов, позволяет рассматривать кетамин главным образом как препарат ургентной помощи [3].

Еще одним вариантом терапии, вероятно, является создание альтернативных путей введения кетамина. Легче всего применять его перорально, что особенно важно при поддерживающем лечении. Однако в настоящее время такое введение не рассматривается как вариант лечения из-за отсутствия лекарственных форм препарата с хорошей всасываемостью в ЖКТ и созданием стабильной концентрации в крови.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Антидепрессанты, которые применяются в наше время появились в период 50-х -60-х годов прошлого столетия, это значительно изменило результаты терапии депрессивных состояний [6, 7]. Спустя время стало понятно, что у большей части пациентов не удается добиться положительного результата. Кроме того, для современных антидепрессантов характерно относительно медленное развитие терапевтического эффекта - обычно в течение 2-3 недель [1]. Для пациентов, склонных в состоянии депрессии к суициду, длительная фармакотерапия абсолютно не подходит. Ряд антидепрессантов могут увеличивать вероятность суицидальных попыток в первые месяцы терапии, особенно у детей и подростков. Это связывают с быстро проявляющимся психостимулирующим эффектом.

В апреле 1999 г. на конференции, организованной European Journal of Pharmacology Phil Skolnick (США) представляет доклад - «Антидепрессанты для нового тысячелетия» . В работе содержится обоснование поиска новых антидепрессантов в ряду соединений, влияющих на глутаматергические процессы в головном мозге, в первую очередь среди антагонистов NMDA-рецепторов. И уже через год, в 2000 г., были опубликованы первые результаты успешного применения кетамина для лечения резистентной депрессии [1].

В 2000 г. R. Verman и его коллеги из Йельского университета (США) впервые представили информацию об эффективности кетамина у пациентов с резистентной депрессией: препарат в субнарколотической дозе (0,5 мг/кг, внутривенная инфузия в течение 40 мин) вызывал быстро наступающий, выраженный эффект продолжительностью до 7 дней через несколько часов от начала процедуры. В последующем антидепрессивный эффект кетамина неоднократно подтверждался в клинических исследованиях. Положительный ответ на введение кетамина регистрировался в разных работах у 25-85% пациентов через 24 ч после инфузии и у 14—70%

пациентов через 72 ч после инфузии. Более продолжительный эффект отмечен при использовании неоднократных (2—3 раза в неделю) инфузий. В ряде случаев отмечались побочные психозомиметические эффекты препарата [1, 9].

Рассмотрим фармакологические механизмы действия кетамина. Кетамин напрямую обеспечивает изменение пропускной способности глутаматергических рецепторов в отличие от моноаминергических антидепрессантов, влияющих менее активно и опосредованно, что может являться причиной отсроченности их терапевтического эффекта. Различная продолжительность терапевтических эффектов кетамина обусловлена неравномерным сохранением активности метаболитов NMDA-рецепторов из-за индивидуальных генетических и ситуационных различий в скорости их инактивации, как это бывает при других видах психофармакологического лечения. Известно, что пероральный способ введения кетамина по сравнению с парентеральным сопровождается более высоким соотношением норкетамина и кетамина вследствие пресистемного метаболизма. Исследования последних лет связывают быстрые антидепрессивные эффекты кетамина с его метаболитом гидроксиноркетамин, который активирует один из типов глутаматного рецептора AMPA и характеризуется более длительным периодом полувыведения, чем сам кетамин [4, 10].

Установлено, что кетамин быстро увеличивает количество синаптических образований в префронтальном кортексе, временно снижая их дефицит, вызванный хроническим стрессом [8]. Возможно этим можно объяснить так называемый «кумулятивный терапевтический эффект», ведущий к относительно устойчивым трансформациям в течение нескольких сеансов за короткий период. Возможно это объясняется тем, что терапевтические эффекты кетамина связаны не столько с ингибированием

NMDA рецепторов сколько с ранней активацией AMPA рецепторов его метаболитом гидроксиноркетамином.

Заключение

Исследования, проведенные к настоящему времени доказывают, что кетамин оказывает быстрое антидепрессивное действие и в краткосрочной перспективе хорошо переносится, хотя наиболее оптимальный способ его доставки еще остается спорным моментом, требующим изучения. Краткосрочные эффекты кетамина открывают потенциальные возможности стимулирующего воздействия на терапевтический результат, инициируя ускоренный ответ, который в последующем может поддерживаться традиционными антидепрессантами. То есть, кетамин может использоваться в качестве временной меры, предоставляя дополнительные возможности для поиска и осуществления альтернативных методов лечения.

Список литературы:

1. Чурюканов В.В., Чурюканов М.В. Кетамин: «атипичный» антидепрессант, новый эффект старого анальгетика// Российский журнал боли. 2021;19(1): 40-45.
2. И.В. Доровских, Т.А. Павлова, Ю.М. Шайдеггер. Кетамин: новый взгляд на терапевтические возможности в психиатрической практике.// Современная терапия психических расстройств. –2016. – N 3. – С. 8-15
3. Горовиц М., Уилкок М. Антидепрессанты нового поколения и эффекты отмены: пересмотр роли антидепрессантов и помощь пациентам в прекращении. Drug Ther Bull 2022; 60: 7-12. [PubMed]
4. Зобин М.Л. Кетамин в терапии депрессий (обзор современных данных) // Неврологический вестник. - 2018. - Т. L. - №2. - С. 41-54. doi: 10.17816/nb14111

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

5. Нестерова Ю.В., Поветьева Т.Н., Суслов Н.И., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В., Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Шапошников К.В. Коррекция холинергических нарушений мнестических процессов дитерпеновым алкалоидом зонгорином // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2018. - Т. 165. - № 1. - С. 15-19.

6. Петров А.Г., Денисова С.В., Одинцева О.В., Раудина С.Н. Методические подходы к фармакоэкономическому анализу фактической терапии профессиональных заболеваний в условиях стационара // Медицина труда и промышленная экология. - 2014. - № 2. - С. 42-45.

7. Федорова Ю.С., Жалсрай А., Береговых Г.В., Денисова С.В., Третьяк В.М. Изучение антидепрессивного действия астрагала монгольского и копеечника чайного // В сборнике: Синтез наук как основа развития медицинских знаний. Сборник материалов I Межвузовской научно-практической конференции с международным участием. Под редакцией Н.П. Аввакумовой. - 2020. - С. 67-71.

8. Филонова М.В., Федорова Ю.С., Береговых Г.В., Чурин А.А. Фармакологическая активность фурукумаринов, выделенных из клеточной культуры болиголова пятнистого (*Conium maculatum* L.) // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2018. - Т. 81. - № 5. - С. 257.

9. Fedorova Y.S., Kotova T.V., Denisova S.V., Beregovykh G.V., Kulpin P.V. Research of psychotropic properties of xanton-containing plants // В сборнике: AIP Conference Proceedings. Сер. "International Conference on Food Science and Biotechnology, FSAB 2021" - 2021. - С. 050002.

10. Fedorova Y.S., Kotova T.V., Denisova S.V., Beregovykh G.V., Kulpin P.V. Study of the antidepressant properties of some plants // В сборнике: AIP Conference Proceedings. Сер. "International Conference on Food Science and Biotechnology, FSAB 2021" - 2021. - С. 050001.

**ОСОБЕННОСТИ НУТРИТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ РАЦИОНОВ
СПОРТСМЕНОВ, ЗАВЕРШИВШИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНУЮ
ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ**

Еликов А.В.¹, Коростелева М.М.^{2,3}

¹ ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России, Россия, г. Киров;

²ФГБУН Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии
и безопасности пищи («ФИЦ питания и биотехнологии»), Россия, г.
Москва;

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, г.
Москва

CORRECTION OF DIET FORMER ATHLETES

Elikov A.V.¹, Korosteleva M.M.^{2,3}

¹ *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
"Kirov State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Kirov,
Russia*

²*Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety
("Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology"), Moscow, Russia*

³ *Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education
"Peoples' Friendship University of Russia", Moscow, Russia*

Аннотация: возрастные изменения характеризуются снижением скорости протекания метаболических реакций, преобладанием катаболических процессов над анаболическими, лежат в основе снижения выносливости и производительности у бывших спортсменов. Представлены результаты изучения показателей антиоксидантного статуса

спортсменов, завершивших профессиональную деятельность. Предложены мероприятия по нутритивной коррекции выявленных нарушений.

Ключевые слова: липидный профиль, перекисное окисление липидов, антиоксиданты, питание, спортсмены, завершившие карьеру, микробиом

Abstract: age-related changes are characterized by a decrease in the rate of metabolic reactions, the predominance of catabolic processes over anabolic ones, and underlie the decrease in endurance and performance in former athletes. The results of studying the indicators of the lipid profile and the antioxidant status of athletes who have completed their professional activities are presented. Measures for the nutritional correction of the identified disorders are proposed.

Keywords: lipid profile, lipid peroxidation, antioxidants, nutrition, retired athletes, microbiome

Физиологические изменения, связанные со старением, такие как постепенное снижение мышечной массы тела и общей выносливости, изменения в составе микробиома кишечника, нарушение антиоксидантной защиты могут снижать адаптационный потенциал спортсменов, завершающих профессиональную деятельность, что подчеркивает актуальность разработки мероприятий по их коррекции. Достаточное обеспечение сбалансированным соотношением аминокислот имеет решающее значение для сохранения мышечной массы и силовых характеристик в пожилом возрасте. Рекомендации по потреблению пищевых белков для бывших спортсменов могут быть увеличены (не менее 1,2 г/кг/сут), в т.ч. лейцина (78,5 мг/кг массы тела в день). Для сохранения мышечной ткани в периоды ограничения энергии на фоне снижения энергозатрат при завершении карьеры потребность в белке выше (т. е. 1,6–2,4 г/кг массы тела в сутки), чем в периоды достаточного поступления энергии [1, 2].

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

На фоне гормональных возрастных изменений снижается прочность и масса костной ткани. Sale и соавт. отмечают, что потребление энергии с рационом на уровне не менее 30 ккал/кг тощей массы/сутки минимизирует резорбцию костей, связанную с возрастом, а 45 ккал/кгТМ/сут является оптимальным уровнем [3]. Ферментированные молочные продукты оказывают благотворное влияние на рост и минерализацию костей, уменьшают потерю костной массы и снижают риск переломов. Следует увеличить потребление фруктов и овощей из-за высокого содержания в них калия, который в виде бикарбоната участвует в поддержании кислотно-щелочного равновесия, обеспечивая оптимальные условия для поддержания костной прочности.

Важным элементом для поддержания оптимального состояния костно-мышечной системы является витамин D, дефицит которого связывают с увеличением риска внезапных переломов и остеопении. Рекомендуется обогащение рационов питания кальцием (2000 мг/сут) и витамином D (800 МЕ/сут). Возрастное снижение активности иммунной системы способствует повышению восприимчивости пожилых людей к острым инфекционным, аутоиммунным и системным воспалительным заболеваниям. Данные подтверждают эффективность обеспеченности витамином D на уровне 75 нмоль/л для предотвращения инфекций верхних дыхательных путей у спортсменов путем усиления иммунной функции и индицирования противовоспалительных реакций за счет активации T-лимфоцитов и ингибирования продукции провоспалительных цитокинов [4]. Некоторые авторы предлагают использование моногидрата креатина (10 г/сут в течение 2 недель), полиненасыщенных жирных кислот семейства $\omega 3$ (4 г/сут) и β -гидрокси- β -метилбутирата (3 г/сут) в качестве компонентов нутритивной поддержки для пожилых спортсменов в период посттравматической реабилитации .

Nieman и соавт. подчеркивают положительный эффект влияния рационов с высоким содержанием углеводов и полифенолов на повышение антиоксидантной и противовирусной активности в комплексной профилактике заболеваемости верхних дыхательных путей [5]. С возрастом наблюдается более низкое бактериальное разнообразие кишечной микрофлоры. По сравнению с пожилыми людьми с низкой физической активностью, у бывших спортсменов отмечается более высокий уровень F. prausnitzii, что связывают с благоприятным воздействием на функции желудочно-кишечного тракта и нейрокогнитивные характеристики.

Результаты многочисленных клинических исследований указывают на связь между усилением перекисного окисления липидов и риском развития различных метаболических, сердечнососудистых заболеваний [6,7]. Интенсивность перекисного окисления зависит от многих факторов, в том числе от уровня физической нагрузки и характера рациона питания. Доказано, что существуют выраженная взаимосвязь между уровнем физической активности, артериальной гипертензией, концентрацией холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов [8].

Материалы и методы. Спортсмены циклических видов спорта мужского пола (n=24), спортивная квалификация от 3 взрослого разряда до КМС, были разделены на группы (n=12): 1-я – завершившие профессиональную деятельность менее 2-х лет назад; 2-я - свыше 2-х лет. В группу сравнения вошли 15 нетренированных добровольцев той же возрастной категории. Содержание активных продуктов тиобарбитуровой кислоты определяли спектрофотометрически (λ 535 нм) по реакции с тиобарбитуровой кислотой. Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты исследования и обсуждение. Концентрация малонового диальдегида (МДА) в 1-й группе составляла $7,46 \pm 0,30$ мкмоль/л и была достоверно выше, чем у спортсменов 2-й группы ($5,65 \pm 0,26$ мкмоль/л) и контроля ($5,38 \pm 0,26$ мкмоль/л). По мере увеличения срока прекращения профессиональной деятельности концентрация МДА в сыворотке снижается и приближается к значениям, характерным для лиц с низкой физической нагрузкой.

Динамика концентрации показателей свободнорадикального окисления и некоторых параметров липидного профиля в сыворотке крови также коррелирует со сроком прекращения профессиональной деятельности, рекомендуется учитывать эти данные при проведении комплексной реабилитации спортсменов, завершивших карьеру.

Таким образом, сбалансированное питание имеет первостепенное значение для поддержания состояния здоровья, особенно для пожилых спортсменов с особыми диетическими потребностями. Основные задачи их нутрициологической поддержки включают адекватное фактическим энерготратам потребление энергии и белка для предотвращения потери мышечной массы и прочности костной ткани, а также ряда минорных компонентов (витамина D и пробиотики). Обогащение рационов питания спортсменов некоторыми пищевыми веществами (витаминами E, C, β -каротином, лютеином, астаксантином) в количествах, не превышающих верхний допустимый уровень потребления, может уменьшить скорость процессов перекисного окисления липидов, особенно на фоне изменения привычных уровней физической активности у бывших спортсменов.

В рамках медико-биологического сопровождения бывших спортсменов целесообразно учитывать динамику некоторых показателей липидного профиля и антиоксидантного статуса, для повышения адаптационного потенциала лиц, завершивших профессиональную

деятельность, представляется актуальной разработкой специализированных пищевых продуктов, обогащенных нутриентами с антиоксидантными свойствами.

Список литературы:

1. Loenneke J.P., Loprinzi P.D., Murphy C.H., Phillips S.M. Per meal dose and frequency of protein consumption is associated with lean mass and muscle performance. *Clin Nutr.* 2016 Dec;35(6):1506-1511. doi: 10.1016/j.clnu.2016.04.002.
2. Strasser B., Pesta D., Rittweger J., Burtscher J., Burtscher M. Nutrition for Older Athletes: Focus on Sex-Differences. *Nutrients.* 2021;13(5):1409. doi: 10.3390/nu13051409.
3. Sale C., Elliott-Sale K.J. Nutrition and Athlete Bone Health. *Sports Med.* 2019 Dec;49(Suppl 2):139-151. doi: 10.1007/s40279-019-01161-2.
4. Lappe J., Cullen D., Haynatzki G., Recker R., Ahlf R., Thompson K. Calcium and vitamin d supplementation decreases incidence of stress fractures in female navy recruits. *J Bone Miner Res.* 2008 May;23(5):741-9. doi: 10.1359/jbmr.080102.
5. Nieman D.C., Henson D.A., Gross S.J., Jenkins D.P., Davis J.M., Murphy E.A., Carmichael M.D., Dumke C.L., Utter A.C., McAnulty S.R., McAnulty L.S., Mayer E.P. Quercetin reduces illness but not immune perturbations after intensive exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2007 Sep;39(9):1561-9. doi: 10.1249/mss.0b013e318076b566.
6. Pihl E, Zilmer K, Kullisaar T, Kairane C, Pulges A, Zilmer M. High-sensitive C-reactive protein level and oxidative stress-related status in former athletes in relation to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 2003 Dec;171(2):321-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2003.08.015. PMID: 14644403.

7. Koh Y, Park J, Carter R. Oxidized Low-Density Lipoprotein and Cell Adhesion Molecules Following Exercise Training. *Int J Sports Med.* 2018 Feb;39(2):83-88. doi: 10.1055/s-0043-118848. PMID: 29190851.

8. Elikov A.V., Gastian A.G. Antioxidant status in athletes when performing dosed physical activity and in the recovery period / A.V. Elikov, A.G. Galstyan // *Nutritional issues.* - 2017. - Т.86, No. 2. - S. 23-31.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОГО
ДРЕНАЖА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНСУЛЬТЕ**

Ершов К.И., Бахарева К.И., Байкалов Г.И., Мадонов П.Г.

к.б.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, г. Новосибирск

**PHARMACOLOGICAL REGULATION OF LYMPHATIC DRAINAGE
IN EXPERIMENTAL STROKE**

Ershov K.I., Bahareva K.I., Baikalov G.I., Madonov P.G.

PhD, associate professor of Department of Pharmacology, clinical pharmacology and evidence-based medicine

Novosibirsk State Medical University, Russia, Novosibirsk

Аннотация: В работе исследовали лимфадренажную активность гиалуронат-эндо- β -N-ацетилгексозаминидазы введенной эндоназально при геморрагическом инсульте у крыс. Интраназально животным после экспериментального кроизлияния в мозг вводили нативную,

пегилированную гиалуронат-эндо- β -N-ацетилгексозаминидазу и физиологический раствор. Наибольший эффект по восстановлению площади периваскулярных пространств мозга после инсульта имели препараты на основе гиалуронат-эндо- β -N-ацетилгексозаминидазы. В этих же группах наблюдалось более активное выведение клеток крови через глубокие шейные лимфатические узлы.

Ключевые слова: гиалуронидаза, гиалуронат-эндо- β -N-ацетилгексозаминидаза, лимфодренаж, некроз мозга, геморрагический инсульт, кровоизлияние в мозг, пегилирование.

Abstract: The work investigated the lymphatic drainage activity of hyaluronate-endo- β -N-acetylhexosaminidase administered endonasally in hemorrhagic stroke in rats. Intranasally, native, pegylated hyaluronate-endo- β -N-acetylhexosaminidase and saline solution were injected into the brain of animals after experimental cross-infusion. Drugs based on pegylated hyaluronate-endo- β -N-acetylhexosaminidase had the greatest effect on reducing the degree of ischemia, necrosis and edema of the brain. In the same groups, more active excretion of blood cells through deep cervical lymph nodes was observed. Preparations based on hyaluronate-endo- β -N-acetylhexosaminidase had the greatest effect on restoring the area of the perivascular spaces of the brain after a stroke. In the same groups, more active excretion of blood cells through deep cervical lymph nodes was observed.

Keywords: hyaluronidase, hyaluronate-endo- β -N-acetylhexosaminidase, lymphatic drainage, brain necrosis, hemorrhagic stroke, cerebral hemorrhage, pegylation.

Введение.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Известно, что гиалуронидаза способна повышать биодоступность лекарственных средств при совместном инъекционном использовании [1]. Пегилизация - электронно-лучевая иммобилизация на молекуле ПЭГ, дополнительно изменяет фармакокинетические свойства и приводит к повышению степени абсорбции, пролонгированию действия и др. [2]. Нами установлено, что пегелированная гиалуронат-эндо- β -N-ацетилгексозаминидаза при геморрагическом инсульте у крыс способствует более быстрому восстановлению по координации движений сочетающихся со снижением степени ишемии, некроза и отека головного мозга [3].

Методы исследования. Эксперимент проведён на 4-недельных крысах-самцах Wistar (30 животных). Аутокровь в объеме 0,2 мл вводили интрацеребрально по стереотаксическим координатам в отверстие в теменной кости [4]. Далее животных делили на группы. Первой, второй, третьей группе через 15 мин после экспериментального кровоизлияния эндоназально вводили физиологический раствор (ФР), раствор нативной и пегелированной гиалуронат-эндо- β -N-ацетилгексозаминидазы (ПЭГ-ГЭБНА). Четвертая - контрольная группа интактных животных.

Взятие головного мозга (ГМ) и глубоких шейных лимфатических узлов (ЛУ) производили через 1 и 6 часов после инсульта и образцы тканей фиксировали в 40% нейтральном формалине. Окраска гистологического материала осуществлялась гематоксилин-эозином. При помощи морфометрической сетки рассчитывали площадь периваскулярных (ПВП) и перицеллюлярных пространств (ПЦП) в головном мозге, а также соотношение коркового и мозгового вещества ЛУ [5, 6].

Для выявления достоверности полученных значений применяли тест множественных сравнений Дункана (Duncan's test, ANOVA) с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0. Отличия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждения. После интрацеребральной геморрагии к 1 ч площадь ПВП в ГМ снижалась (относительно контрольной группы) на 20% ($p < 0,05$). Этот тип дренажа из интерстициума тканей ГМ является основным, но в эксперименте рефлекторно с этим возрастала площадь ПЦП. Это патологическое состояние свидетельствовало о затруднение лимфоттока и развитии отека ГМ. Данные изменения были более выражены в группе с ФР. К 6 ч эксперимента наблюдалось восстановление площади ПВП на 15% и ПЦП на 30%, в группе с лечением ПЭГ-ГЭБНА показатели достигали интактных значений. При эндоназальном введении нативной ГЭБНА площадь ПВП восстановления на 25% и ПЦП на 35%, но не достигли исходных контрольных значений.

При лечении препаратами на основе ГЭБНА глубокие шейные ЛУ имели фрагментированный тип (в отличие от группы с ФР) и синусы ЛУ были заполнены эритроцитами на 15% больше, что указывало на более активный отток ликвора с примесью крови. В группе с лечением ПЭГ-ГЭБНА показатель корково-мозгового индекса к 6 ч возрастал до уровня 0,83. В группе с эндоназальным введением нативной ГЭБНЫ достигали интактных значений.

На основании полученных результатов можно заключить, что препараты на основе ГЭБНА при эндоназальном введении оказывает протективное действие (уменьшает развитие ишемии, некроза, отека ГМ) за счет выраженной лимфостимулирующей функцией и способствуют активному дренажу крови из интерстициума нервной ткани, устраняя повышенное сдавливающее воздействие на мозг вызванное субкраниальным введением аутокрови. В физиологических условиях основной отток спинномозговой жидкости за пределы черепа осуществляется вдоль обонятельных нитей [6]. При использовании эндоназального метода лимфостимуляции, путем воздействуя

непосредственно на носовые лимфодренажные структуры препаратами на основе ГЭБНЫ, усиливается отток избытка тканевой жидкости, который уменьшает сдавливание нервной ткани гематомой, отеком и тем самым устраняет трофические и неврологические процессы в ГМ.

Выводы. Препараты на основе ГЭБНА обладают лимфостимулирующей функцией при геморрагическом инсульте у крыс, но более выражен этот эффект при эндоназальном использовании ПЭГ-ГЭБНА. Лимфодренаж крови из интерстициума нервной ткани происходит через восстановление ПВП и ПЦП в ГМ, а выведение избытка крови с лимфой осуществляется через глубокие шейные лимфоузлы. Данные лимфостимулирующие свойства способствуют уменьшению сдавливания нервной ткани гематомой, отеком и более быстрому восстановлению неврологического статуса при экспериментальном инсульте у животных.

Список литературы

1. Weber, G. C. Clinical applications of hyaluronidase / [G. C. Weber](#), [B. A. Buhren](#), [H. Schrupf](#) [et al.] // *Advances in experimental medicine and biology*. – 2019. – №1148. – P. 255-277. doi.org/[10.1007/978-981-13-7709-9_12](https://doi.org/10.1007/978-981-13-7709-9_12)

2. Мадонов, П. Г. Электронно-лучевая модификация препаратов белковой природы для улучшения их фармакологических свойств / П. Г. Мадонов, К. И. Ершов, А. В. Дубровин [и др.] // *Журнал «Медицина и образование в Сибири»*. – 2013. – №4. – URL:

https://mos.ngmu.ru/article/text_full.php?id=1115

3. Ершов, К. И. Исследование иммобилизированной гиалуронат-эндо-β-N-ацетилгексозаминидазы на модели интрацеребральной геморрагии / К. И. Ершов, П. Г. Мадонов, К. И. Бахарева [и др.] // В сборнике: *Материалы XIII международной научно-практической конференции памяти академика*

Ю.И. Бородин "Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям". – Новосибирск: Издательство "Печатный дворЪ". – 2018. – С. 40-41.

4. Литвинова, С. А. Нейропротективные свойства производного фурана- соединения ГИЖ-276 на модели геморрагического инсульта / С. А. Литвинова, Н. Н. Золотов, Т. А. Воронина [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2016. – №3. — С. 31-33.

5. [Agarkova](#), A. A. Evaluation of rat brain morphology following the induction of acute meningitis treated with ceftriaxone // [A. A. Agarkova](#), [A. V. Tverskoi](#), [V. N. Morozov](#) [et al.] // Archives of Razi Institute. – 2021. – 76(4). – P. 1005-1012. doi.org:/[10.22092/ari.2021.355885.1733](https://doi.org/10.22092/ari.2021.355885.1733)

6. Песин, Я. М. Водный гомеостаз и лимфотропная терапия. Эксперимент и клиника / Я. М. Песин, Ю. И. Бородин. – Бишкек : КРСУ, 2015. – 228 с.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ

Завырылина П.Н.¹, Денисова С.В.¹, Береговых Г.В.¹, Третьяк В.М.¹,
Халахин В.В.¹, Шоева С.А.²

¹ *ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

² *МДМЧИС Онкологический центр, г. Душанбе, Таджикистан*

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF SIDE EFFECTS OF DRUG THERAPY FOR OBESITY

Zavyrylina P.N.¹, Denisova S.V.¹, Beregovykh G.V.¹, Tretiak V.M.¹,

Khalakhin V.V.¹, Shoeva S.A.²

¹ *Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

² *Cancer Center, Dushanbe, Tajikistan*

Аннотация: Снижение массы тела у лиц с ожирением является одним из важных подходов к управлению риска развития сахарного диабета (СД) и атеросклероза. Было изучено 9 статей, посвященных медикаментозной терапии ожирения для пациентов с повышенным индексом массы тела и пациентов с СД 2. Было выявлено, что Метформин занимает лидирующую позицию по сравнению с ранее упомянутыми препаратами.

Ключевые слова: Ожирение, Орлистат, Метформин, Семаглутид, сахарный диабет, побочные эффекты

Abstract: Weight loss in obese individuals is one of the important approaches to managing the risk of developing diabetes and atherosclerosis. It has been studied 9 articles on the drug therapy of obesity for patients with elevated BMI and patients with type 2 diabetes. It was found that Metformin occupies a leading position compared to the previously mentioned drugs.

Keywords: Obesity, Orlistat, Metformin, Semaglutide, diabetes mellitus, side effects

Введение

Ожирение – хроническое метаболическое заболевание, которое ассоциируется с повышением смертности от заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, сахарного диабета (СД) 2 типа, артериальной гипертензии

(АГ), некоторых видов рака. Ожирение также является независимым фактором риска общей смертности от всех видов причин [1]. В настоящее время распространенность ожирения быстро растёт, достигая при этом эпидемических показателей во всем мире. Ожирение может быть самостоятельным заболеванием либо синдромом, развивающимся при других заболеваниях. Снижение массы тела у лиц с ожирением является одним из важным подходов к управлению риска развития СД и атеросклероза. Хотя вмешательство в образ жизни (диета и физические упражнения) представляет собой краеугольный камень управления весом, поддержание потери веса в долгосрочной перспективе является сложной задачей. Однако использование доступных лекарств остается ограниченным из-за их скромной эффективности, а также проблем безопасности и стоимости.

Объекты и методы исследования

Было изучено 9 статей, опубликованных (PubMed, Cyberleninka, Google Scholar, e-library), посвященных медикаментозной терапии ожирения для пациентов с повышенным индексом массы тела (ИМТ) и пациентов с СД 2 типа такими лекарственными средствами как : Орлистат (торговые названия – Акрихин, Ксеникал и тд.), Метформин (торговое название- Метформин лонг) , Семаглутид (торговое название – Оземпик).

Результаты и обсуждение

Одним из препаратов, применяемых для лечения ожирения, является препарат периферического действия Орлистат, обладающий ингибирующим действием на желудочно-кишечные липазы. Максимальная польза от Орлистата проявляется при его использовании в сочетании с диетой и физическими нагрузками. Вес начинает снижаться в течение двух недель после начала приема препарата. По статистике, значительная потеря веса происходит, если Орлистат принимается более двух месяцев [2].

Орлистат также вызывает значительное снижение ИМТ, окружности талии, общего холестерина и уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Орлистат действует путем обратимого ингибирования липаз желудка и поджелудочной железы. Они расщепляют триглицериды до абсорбируемых свободных жирных кислот и моноглицеридов. Орлистат ковалентно связывается с сериновыми остатками активных участков липаз и инактивирует их. В рекомендуемой дозировке он подавляет всасывание пищевых жиров примерно на 30%. Побочные эффекты Орлистата впечатляющие. Наиболее распространенным побочным эффектом применения Орлистата является стеаторея, которая возникает из-за нарушения всасывания пищевых жиров. Другие побочные эффекты включают пятнистость кала, диарею, боль в животе и анальные трещины. Эти эффекты уменьшаются при постоянном приеме препарата. Эти побочные эффекты можно минимизировать, соблюдая гипокалорийную и низкокалорийную диету, в которой менее 30% калорий приходится на жиры. Кроме того, Орлистат препятствует всасыванию жирорастворимых витаминов и других жирорастворимых питательных веществ. Орлистат может увеличить риск острого повреждения почек; это происходит потому, что неабсорбированный жир связывается с кальцием в просвете кишечника, в результате чего образуется избыток оксалата, который всасывается и откладывается в почках, что приводит к оксалатной нефропатии и увеличивает риск образования почечных камней [3]. Цена препарата Орлистат-Акрихин за 60 мг составила 800 руб, дефицита поставок препарата в аптеку за последний год не наблюдалось.

Для лечения ожирения существует также такой препарат как Метформин (1,1-диметил бигуанид гидрохлорид), производное бигуанида. Являясь одним из наиболее часто используемых препаратов для лечения СД 2 типа, и применяется уже почти столетие [4]. Механизм действия препарата

заключается в подавлении глюконеогенеза, а также образования свободных жирных кислот и окисление жиров [5].

Метформин ингибирует митохондриальный комплекс I [6], что приводит к активации аденозин 5'-монофосфат-активируемой протеинкиназы (АМАП) [7]. АМАП является ключевым регулятором многочисленных метаболических путей, включая метаболизм глюкозы, липидный обмен и энергетический гомеостаз. Кроме того, Метформин играет важную роль, подавляя сигнализацию рецепторов инсулина, что приводит к изменениям в метаболическом гомеостазе [8]. На фоне приема Метформина ИМТ пациента либо остается стабильной, либо умеренно снижается. Многочисленные исследования и клинические испытания показали, что монотерапия Метформином или комбинированная терапия с другими глюкозопонижающими препаратами эффективна при лечении СД 2 типа. Наиболее распространённые побочные эффекты Метформина — желудочно-кишечные расстройства, в том числе «металлический» привкус во рту, снижение аппетита, диарея, кишечные колики, тошнота, рвота и метеоризм. Метформин чаще ассоциируется с желудочно-кишечными побочными эффектами, чем большинство других антидиабетических препаратов. Одной из главных причин опасений при назначении Метформина является риск развития лактатацидоза при наличии любых состояний, сопровождающихся гипоксией. Лактатацидоз является очень редким, но потенциально смертельным осложнением.

Цена за 1000 мг Метформина составила 178 рублей, поставляется в аптеки России так же, как и в 2021, без дефицита.

Семаглутид - агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АРГПП-1) с длительным периодом полувыведения, что позволяет применять его подкожно один раз в неделю. Семаглутид снижает общую массу тела и массу жировой ткани, уменьшая потребление энергии. Данный

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

механизм затрагивает общее снижение аппетита, включая усиление сигналов насыщения и ослабление сигналов голода, а также улучшение контроля потребления пищи и снижение тяги к пище. Снижается также инсулинорезистентность, возможно, за счет уменьшения массы тела. Помимо этого, Семаглутид снижает предпочтение к приему пищи с высоким содержанием жиров. Побочные эффекты препарата были подробно описаны в исследовании John P.H. с соавторами [9]: в группах Семаглутида и плацебо о нежелательных явлениях сообщили одинаковые проценты участников (89,7% и 86,4%, соответственно). Желудочно-кишечные расстройства были наиболее часто регистрируемыми событиями и возникали у большего числа участников, получавших Семаглутид, значительно больше, чем у участников, получавших плацебо. Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 9,8% и 6,4% участников, принимавших Семаглутид и плацебо, соответственно, причем разница в основном объясняется различиями между группами в частоте серьезных желудочно-кишечных расстройств и гепатобиллиарных нарушений.

Говоря о доступности Семаглутида в России, а именно препарата Оземпик, следует отметить, что цена за 0,25 мг препарата – 5000руб. На данный момент (2022г) препарат поставляется в аптеки достаточно редко по сравнению с 2021 годом, цена «Оземпик» до сих пор растет.

Выводы

Принципы терапии ожирения подразумевают обязательное сочетание медикаментозного и немедикаментозного вмешательства (правильное питание, активная физическая нагрузка). Вместе с тем, медикаментозное вмешательство при ожирении имеет побочные эффекты. Проведя анализ данных побочных эффектов, а также доступности препаратов в России, было выявлено, что Метформин занимает лидирующую позицию по сравнению с ранее упомянутыми препаратами.

Список литературы:

1. Кобалава Ж.Д., Лазарев П.В., Виллевалде С.В. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва Ингибиторы SGLT2: обоснование и перспективы применения при сердечной недостаточности DOI: 10.18087/cardio.2018.2.10087
2. McDuffie JR, Calis KA, Booth SL, Uwaifo GI, Yanovski JA. Effects of orlistat on fat-soluble vitamins in obese adolescents. *Pharmacotherapy*. – 2002. - Jul;22(7):814-22. [PubMed]
3. Humayun Y, Ball KC, Lewin JR, Lerant AA, Fülöp T. Acute oxalate nephropathy associated with orlistat. *J Nephropathol*. – 2016. - Apr; 5(2):79-83. [PMC free article] [PubMed]
4. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. – 2017. - 60:1566–76. doi: 10.1007/s00125-017-4318-z
5. Witters LA. The blooming of the French lilac. *J Clin Invest*. – 2001. - 108:1105–7. doi: 10.1172/JCI14178
6. Batandier C, Guigas B, Detaille D, El-Mir MY, Fontaine E, Rigoulet M, et al. The ROS production induced by a reverse-electron flux at respiratory-chain complex 1 is hampered by metformin. *J Bioenerg Biomembr*. – 2006. - 38:33–42. doi: 10.1007/s10863-006-9003-8
7. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*. – 2001. - 108:1167–74. doi: 10.1172/JCI13505
8. Pryor R, Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem J*. – 2015. - 471:307–22. doi: 10.1042/BJ20150497

9. John P.H. Wilding, D.M., Rachel L. Batterham, M.B., B.S., Ph.D., Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity March 18, 2021. - N Engl J Med 2021; 384:989-1002 DOI: 10.1056/NEJMoa2032183

**РОЛЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ КОМБАТАНТНОГО
ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО**

Казакова А. Е.¹, Копылова Н.А.¹, Береговых Г.В.², Солизода М.М.²

¹ *ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»*

Минздрава России, Россия, г. Кемерово;

² *Министерство промышленности и новых технологии республики
Таджикистан институт технологий и инновационного менеджмента
в г. Куляб, Таджикистан*

**THE ROLE OF PHARMACOTHERAPY IN THE TREATMENT OF
COMPETENT POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER**

Kazakova A.E.¹, Kopylova N.A.¹, Beregovykh G.V.², Solizoda M.M.²

¹ *Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo;*

² *Ministry of Industry and New Technologies of the Republic of Tajikistan
Institute of Technology and Innovation Management in Kulyab, Tajikistan*

Аннотация: в статье оцениваются применение фармакотерапии для лечения заболевания посттравматического стрессового расстройства у военнослужащих, находившихся в условиях боевых действий.

Ключевые слова: комбатантное посттравматическое стрессовое расстройство, маркеры тревожных состояний, когнитивно-поведенческая терапия.

Abstract: the article evaluates the use of pharmacotherapy for the treatment of post-traumatic stress disorder in military personnel who were in combat conditions.

Key words: combatant post-traumatic stress disorder, markers of anxiety states, cognitive behavioral therapy.

Введение

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) представляет собой изнурительное расстройство, связанное с травмой, возникающей в результате воздействия травматического события или событий. ПТСР является широко распространенной проблемой среди военнослужащих, прошедших боевые действия. По статистике (для ветеранов Афганистана) у 88,56% военнослужащих, в возрасте от 18 до 24 лет диагностированы различные психические расстройства. Из них у 17,6% были диагностированы ПТСР, депрессивные расстройства (12%) и тревожные расстройства (7%) [6].

Цель – оценить влияние фармакотерапии на посттравматическое стрессовое расстройство у военнослужащих, находившихся в условиях боевых действий.

Объекты и методы исследования

Анализ научной литературы по теме исследования в базах данных eLIBRARY, КиберЛенинка, Google Scholar, PILOTS, PsycINFO, PubMed и Web of Science

Результаты и их обсуждение

Посттравматическое стрессовое расстройство характеризуется повторяющимися навязчивыми переживаниями, с иллюзиями, кошмарами и галлюцинациями, эпизодами диссоциативных воспоминаний, сопровождается выраженным психологическим и/или физиологическим дистрессом.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

ПТСР способствует увеличению риска других проблем психического здоровья: депрессия и тревога; наркотики и/или алкоголь; извращение пищевого поведения; суицид. Тревожные стрессовые расстройства представляют большую проблему не только для самих больных, но и для системы здравоохранения и государства в целом [2, 5].

Теоретические концепции, лежащие в основе изучения психологических и физиологических механизмов развития ПТСР, продолжают разрабатываться на основе нескольких патогенетических моделей его развития - биологических, психодинамических, когнитивных и психосоциальных.

В лечении тревожных расстройств распространены два альтернативных направления, обладающих аддитивным эффектом (благодаря разным точкам приложения в мозге) - психотерапевтические и фармакологические методы лечения [7].

Когнитивно-поведенческая терапия, направленная на изменение моделей мышления и поведения, эффективна в лечении ПТСР. Ее целью является обучение идентифицированию причины, вызывающие страх или расстройство, заменяя их менее тревожными мыслями.

Способом переключиться от тревожных переживаний, повысить контроль над собой и самооценку является умеренная физическая активность, которая может позитивно влиять на психологическое и физическое здоровье [3, 4].

Фармакологическая или медикаментозная терапия имеет наибольшее значение при оказании помощи при тяжелом течении ПТСР. Вклад фармакотерапии на посттравматическое стрессовое расстройство составляет около 38% [14].

В основе учения о тревожных расстройствах лежит сочетание стрессового воздействия и факторов уязвимости. Уязвимость определяется генетическими факторами, связанными с нейробиологической адаптацией

ЦНС. Определяемые тревожные состояния нейробиологические вариации могут включать дисфункцию норадреналиновых, ГАМК-эргических, холинэргических, серотониновых, глутаматных дофаминовых или опиоидных рецепторов. Ни один из медиаторов не является абсолютно селективным маркером тревожных расстройств, в том числе и посттравматических стрессовых расстройств [1, 2, 3]. Тип рецепторов, дисфункция которых вызывает данный вид стрессового расстройства, определяет характер медикаментозной терапии, что определяет широту и многообразие спектр препаратов, которые могут применяться для лечения в том числе и ПТСР. Многофакторность и полиморфность ПТСР определяется частотой и многообразием природных и антропогенных катастроф, социогенными факторами, изменением экологической ситуации. Симптомы возникают в ответ на травматическое событие реактивным адреналиновым откликом, который оставляет неврологический след в головном мозге. В литературе ПТСР, связанное с боевой обстановкой, называется комбатантным ПТСР, «боевой невроз», «снарядный шок», «афганский синдром», «боевая психическая травма». При определенной предрасположенности военнослужащих к психической неуравновешенности интенсивность реакций усиливается [8, 16].

В терапии тревожных состояний, в том числе ПТСР, исследовались более 15 групп лекарственных средств [13, 15]. Наиболее широко применяются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), трициклические антидепрессанты (ТЦА), бензодиазепины, ингибиторы MAO. Перспективными группами, применение которых для лечения тревожных состояний недостаточно изучены, являются 5HT_{1A}-агонисты, агонисты рецепторов мелатонина MT₁ и MT₂ и антагонисты рецепторов 5-HT_{2C}, антигистаминные, противосудорожные средства [9].

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Препаратами первого ряда помощи при посттравматическом стрессовом расстройстве, которые в первую очередь назначаются благодаря высокой эффективности хорошей переносимости, являются венлафаксин, флуоксетин, пароксетин и сертралин.

Второй ряд лекарственных средств обладают более высокой частотой побочных неблагоприятных эффектов, высоким риском передозировки, возможным взаимодействием с другими лекарственными средствами. Кроме того, применение лекарственных средств этой группы сопровождается низкой комплаентностью, то есть низким уровнем соблюдения режима лечения. В эту группу входят amitриптилин, имипрамин, фенелзин.

В настоящий момент имеющиеся данные свидетельствуют о том, что трициклические антидепрессанты следует рассматривать в качестве препаратов первой линии [11].

Для лекарственных средств третьего ряда отмечается высокий риск побочных эффектов, характер которых определяется его группой. Так, рисперидон (нейролептик) проявляет экстрапирамидные симптомы или акатизия; для кветиапина (антипсихотик) характерно проявление метаболического синдрома, при применении ламотриджина (противосудорожный препарат) высокий риск проявления кожных реакций, токсического эпидермального некролиза [12].

Уменьшение тяжести симптомов посттравматического стрессового расстройства в ответ на фармакотерапию среди военнослужащих боевых действий в Афганистане было больше для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), такие как флувоксамин, флуоксетин и трициклических антидепрессантов (ТЦА), например клозапин, имипрамин, которые составили 63% по сравнению с другими препаратами и 10% независимо от продолжительности лечения [10].

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

С особой осторожностью требует использование бензодиазепинов, которые при краткосрочном беспокойстве и бессоннице могут облегчить острое беспокойство, но способны увеличить риск развития ПТСР в 2-5 раз. Для бензодиазепинов высок риск развития зависимости, синдрома отмены. Бензодиазепины следует назначать только тогда, когда все другие варианты лечения окажутся неэффективными [18].

Для более адекватного применения различных групп лекарственных средств в лечении стрессовых расстройств, в том числе ПТСР, с учетом рпатогенетических моделей его развития в 2014 г. была предложена новая «нейробиологическая номенклатура» (NbN), согласно которой, термин «трициклические антидепрессанты» заменен на «усилители моноаминов», «бензодиазепины» на «усилители ГАМК», «атипичные нейрорептики» на «блокаторы дофамина-серотонина» [1, 17]. Однако, в России до сих пор используется классическая номенклатура.

Выводы

Проведенный сравнительный анализ показал, что фармакотерапия в лечении ПТСР не является единственным средством оказания помощи. Лекарственные препараты, оказывая значительного влияния на симптомы посттравматического стрессового расстройства, требуют учета высокого риска неблагоприятных побочных эффектов и патогенетических моделей его развития. Наиболее эффективными в лечении ПТСР оказались селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Следует учитывать использование других групп лекарственных средств, которые могут облегчить симптомы рефрактерного посттравматического стрессового расстройства.

Список литературы:

1. Береговых Г.В., Федорова Ю.С., Денисова С.В., Суслов Н.И., Жалсрай А., Третьяк В.М., Халахин В.В., Вековцев А.А., Будаев А.В.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Исследование нейропсихотропных свойств субстанций на основе гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в приподнятом крестообразном лабиринте // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 39-48.

2. Береговых Г.В., Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Жалсрай А., Денисова С.В., Халахин В.В., Третьяк В.М., Вековцев А.А., Будаев А.В. Изучение нейропсихотропных свойств субстанций на основе гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в условиях методики "открытое поле" // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 49-60.

3. Береговых Г.В., Федорова Ю.С., Суслов Н.И., Денисова С.В., Жалсрай А., Халахин В.В., Третьяк В.М., Вековцев А.А., Будаев А.В. Оценка эмоциональной активности как метод изучения нейропсихотропных свойств субстанций на основе гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 60-68.

4. Нестерова Ю.В., Поветьева Т.Н., Суслов Н.И., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В., Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Шапошников К.В. Коррекция холинергических нарушений мнестических процессов дитерпеновым алкалоидом зонгорином // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2018. - Т. 165. - № 1. - С. 15-19.

5. Федорова Ю.С., Денисова С.В., Суслов Н.И., Жалсрай А., Береговых Г.В., Третьяк В.М., Халахин В.В., Будаев А.В., Хромова Н.Л. Изучение нейропсихофармакологических эффектов экстракта *Hedysarum theinum* Krasnob. // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине:

достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 327-333.

6. Федорова Ю.С., Жалсрай А., Береговых Г.В., Денисова С.В., Третьяк В.М. Изучение антидепрессивного действия астрагала монгольского и копеечника чайного // В сборнике: Синтез наук как основа развития медицинских знаний. Сборник материалов I Межвузовской научно-практической конференции с международным участием. Под редакцией Н.П. Аввакумовой. - 2020. - С. 67-71.

7. Федорова Ю.С., Жалсрай А., Береговых Г.В., Денисова С.В., Третьяк В.М., Халахин В.В. Изучение антидепрессантных свойств некоторых растений // В книге: Синтез наук как основа развития медицинских знаний. Сборник материалов II Межвузовской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию кафедры фармацевтического образования Самарского государственного медицинского университета. Самара, - 2021. - С. 320-326.

8. Федорова Ю.С., Жалсрай А., Денисова С.В., Береговых Г.В., Халахин В.В., Третьяк В.М. Исследование психотропных свойств ксантонсодержащих растений // В книге: Синтез наук как основа развития медицинских знаний. Сборник материалов II Межвузовской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию кафедры фармацевтического образования Самарского государственного медицинского университета. Самара, - 2021. - С. 330-336.

9. Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Денисова С.В., Озджан А., Береговых Г.В., Будаев А.В., Третьяк В.М., Халахин В.В. Исследование влияния экстрактов ксантонсодержащих растений на агрессивное поведение мышей // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 333-342.

10. Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Озджан А., Береговых Г.В., Денисова С.В., Третьяк В.М., Халахин В.В., Будаев А.В. Влияние экстракта мангустина и выделенной фракции ксантонов на время иммобилизации в тесте "поведенческого отчаяния" // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 342-346.

11. Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Суслов Н.И., Денисова С.В. Влияние экстрактов *Garcinia mangostana* L. И *Hedysarum alpium* L. на формирование условного рефлекса активного избегания // Национальное здоровье. - 2019. - № 4. С. - 58-62.

12. Федорова Ю.С. Сравнительное фитохимическое исследование некоторых видов растений рода *Hedysarum* // автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Самарский государственный медицинский университет. Самара, 2011. – 13 с.

13. Федорова Ю.С., Суслов Н.И., Кульпин П.В., Шапошников К.В. Нейролептическое средство // Патент на изобретение RU 2713194 С1, 04.02.2020. Заявка № 2019100342 от 09.01.2019.

14. Федорова Ю.С., Сухих А.С., Кузнецов П.В. Ключевые биологически активные вещества фитопрепаратов на основе растений рода копеечник // Сорбционные и хроматографические процессы. - 2011. - Т. 11. - № 5. - С. 708-713.

15. Филонова М.В., Федорова Ю.С., Береговых Г.В., Чурин А.А. Фармакологическая активность фурокумаринов, выделенных из клеточной культуры болиголова пятнистого (*Conium maculatum* L.) // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2018. - Т. 81. - № 5. - С. 257.

16. Халахин В.В. Сравнительное исследование препаратов и биологически активных добавок с ноотропным действием современными физико-химическими методами // автореферат диссертации на соискание

ученой степени кандидата фармацевтических наук / Самарский государственный медицинский университет. Самара, 2012. – 23 с.

7. Fedorova Y.S., Kotova T.V., Denisova S.V., Beregovykh G.V., Kulpin P.V. Research of psychotropic properties of xanton-containing plants // В сборнике: AIP Conference Proceedings. Сер. "International Conference on Food Science and Biotechnology, FSAB 2021" - 2021. - С. 050002.

18. Fedorova Y.S., Kotova T.V., Denisova S.V., Beregovykh G.V., Kulpin P.V. Study of the antidepressant properties of some plants // В сборнике: AIP Conference Proceedings. Сер. "International Conference on Food Science and Biotechnology, FSAB 2021" - 2021. - С. 050001.

**ВЫЯВЛЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ОТ ГОЛОВНОЙ БОЛИ СРЕДИ
СТУДЕНТОВ КЕМГМУ**

Клевцова А.В.¹, Соломатина А.А.¹, Федорова Ю.С.¹, Береговых Г.В.¹,
Будаев А.В.¹, Макшанова Г.П.¹, Жалсрай А.²

¹*ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Россия, г. Кемерово;*

²*Институт традиционной медицины и технологии, Монголия,
г. Улаанбаатор*

**EXPERIENCE OF ANALGESISING THREAT PREPARATIONS FOR
HEADACHE PRAYER IN THE STUDENTS OF CEMGMUE**

Klevtsova A.V.¹, Solomatina A.A.¹, Fedorova Yu.S.¹, Beregovykh G.V.¹,
Budaev A.V.¹, Makshanova G.P.¹, Zhalsray A.²

¹*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

²*Institute of Traditional Medicine and Technology, Mongolia,
Ulaanbaator*

Аннотация: в результате исследования в котором приняло участие 204 студента (146 девушек и 58 юноши) было выявлено, что головная боль — это неотъемлемая часть жизни студентов медиков, которая преследует их не реже чем один раз в месяц. Самым распространенным лекарственным препаратом, призванным для купирования головной боли по результатам социального опроса, стал Ибупрофен. В среднем для полного купирования головной боли с соблюдением временного промежутка для активации действия препарата хватает 1 таблетки.

Ключевые слова: головная боль, распространенность, анальгезирующие средства, циклооксигеназа, простагландины.

Abstract: A study involving 204 students (146 girls and 58 boys) found that headache is an integral part of the life of medical students, which haunts them at least once a month. The most common drug called for headache relief according to the results of the social survey was Ibuprofen. On average, 1 tablet is enough for the complete relief of headache with observance of the time interval to activate the action of the drug.

Keywords: headache, prevalence, analgesic agents, cyclooxygenase, prostaglandins.

Введение

В современном мире существует радикальный взгляд на головную боль, как на вариант нормы, основываясь на данные о «физиологической» цефалгии у детей школьного возраста (6-17 лет), связанной с изменением режима сна, увеличением нагрузки и ростом организма [2].

В основном спонтанно возникшая эпизодическая головная боль не является симптомом инфекционного заболевания, серьезного нервного расстройства и не приводит к смерти. Поэтому головную боль многие люди

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

не воспринимают всерьез и единственное «лечение», применяемое при ее возникновении, это прием обезболивающих препаратов.

Головная боль – это неприятные или мучительные ощущения различной интенсивности и продолжительности, возникающие выше линии соединяющей переносицу, наружный угол глаза, наружный слуховой проток и 1 шейный позвонок.

Головная боль может сопутствовать утомлению, эмоциональному выгоранию и напряжению, стать главной причиной нетрудоспособности человека, лишить его возможности нормально функционировать и снизить качество жизни [3].

Если обратиться к данным социального опроса рецензируемого медицинского журнала открытого доступа, освещающего исследования головной боли и связанных с ней видов боли «The Journal of Headache and Pain», более половины (52%) мировой популяции так или иначе испытывают головные боли ежемесячно, при этом у 14% отмечается каждодневная боль, мигрень эмоционального начала [2].

Повышенная умственная, физическая нагрузка – необходимость постоянно учиться, и воспринимать большое количество информации, недостаточный сон и плохое питание, это не только основные причины развития головной боли, но и обычная жизнь студента медика. Из-за чего возникают вопросы: как студенты справляются с головной болью? Какие лекарственные препараты принимают? Какой препарат по результату опроса наберет самую крупную аудиторию пользования и почему с точки зрения фармакологии [6].

Цель исследования: изучить распространенность анальгезирующих лекарственных препаратов от головной боли среди студентов КемГМУ.

Объекты и методы исследования

Объект исследования: анальгезирующие лекарственные препараты

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Методы исследования: теоретический метод, а именно анализ и синтез литературы, документаций и других различных источников; эмпирический (тестирование); математический (составление статистики по результату тестирования)

Результаты и их обсуждение

Для того чтобы ответить на эти вопросы по мимо сбора теоретической информации мы провели социальный опрос, в котором добровольно приняли участие 204 студента (146 девушек и 58 юноши).

Таблица 1. - Количество испытуемых ответивших на вопрос «Как часто вас посещает головная боль?»

Постоянные головные боли	1-2 раза в неделю	1-2 раза в месяц	1-2 раза в полгода
3 человека	17 человек	149 человек	35 человек

Таблица 2. - Результаты ответа на вопрос «Каким анальгезирующим препаратом вы пользуетесь при возникновении головной боли?»

Название лекарственного препарата	Общее количество голосов	Количество голосов по половой принадлежности	Общее процентное соотношение
Ибупрофен (Нурофен, Миг)	72	Девушки 55 Юноши 17	35,29%
Пенталгин (анальгин, триалгин)	37	Девушки 31 Юноши 6	18.14 %
Парацетамол	35	Девушки 21 Юноши 14	17,16%
Цитрамон	27	Девушки 18 Юноши 9	13,24%
Кеторол	15	Девушки 11	7,35%

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

		Юноши 4	
Аспирин	9	Девушки 6 Юноши 3	4,41%
Брал (Спазган)	9	Девушки 4 Юноши 5	4,41%

Ибупрофен (Нурофен, МИГ) – НПВС, производный пропионовой кислоты, выпускается в форме таблеток, покрытых оболочкой с активным веществом ибупробеном (200мг/400мг 20, 50, 100 штук) [4].

Анальгин – НПВС, пиразолон, выпускается в форме таблеток с активным веществом метамизола натрия (500 мг: 10 и 20 штук) [4].

Парацетамол – НПВС, анидид, выпускается в форме таблеток с активным веществом парацетамолом — 200,00 мг или 500,00 мг [4].

Цитрамон – НПВС, производные салициловой кислоты, выпускается в форме таблеток с активным веществом ацетилсалициловой кислотой 240 мг, кофеином — 30 мг, парацетамол — 180 мг [4].

Кеторол – НПВС, производные уксусной кислоты, выпускается в форме таблеток с активным веществом: кеторолака трометамин - 10 мг [4].

Аспирин – НПВС, производное салициловой кислоты выпускается в форме таблеток с активным веществом ацетилсалициловая кислота - 100 мг [4].

Брал – НПВС, пиразолон, выпускается в форме таблеток с активными веществами: метамизолоном натрия, питофеноном и фенпивериния бромидом [4].

Механизм анальгезирующего действия данных препаратов связан с угнетением синтеза фермента циклооксигеназы, которые катализируют синтез простагландинов из арахидоновой кислоты [1, 5].

Все лекарственные препараты, которые были нами рассмотрены, на ЦОГ-1 и ЦОГ-2 действуют неизбирательно. Обезболивающий эффект

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

возникает при ингибировании ЦОГ-2, тогда как нежелательные побочные эффекты проявляются в связи с блокадой ЦОГ-1 (бронхоспазм, боль в ушах, задержка воды в организм и др.).

ЦОГ-3 (циклооксигеназа-3) тоже синтезирует простагландины и играет роль в развитии боли и лихорадки, но в отличие от ЦОГ-1 и ЦОГ-2, ЦОГ-3 не участвует в развитии воспаления. Активность ЦОГ-3 угнетается парацетамолом, который оказывает слабое влияние на ЦОГ-1 и ЦОГ-2.[1]

По данным нашего опроса, ибупрофен является самым распространенным не опиоидным анальгетиком. Это связано с его самым безопасным действием (его назначают даже детям до 2 лет). Назначается для купирования болей в дозе до 1200 мг/сутки. В связи с тем, что побочные эффекты практически не возникают, ибупрофен можно применять и при хронических болях [1, 5].

Выводы

Студенты медицинского университета подвержены тяжелым умственным нагрузкам и пребывают в стрессовой обстановке достаточно часто. Молодой организм, хоть и отличается хорошей выносливостью, но при регулярном стрессе также даёт сбой и возникают головные боли. Для этого применяются анальгетики.

Исходя из результатов, полученных при опросе 204 студентов КемГМУ, был выделен такой лекарственный препарат как Ибупрофен. Его преимуществом является наибольшая безопасность, а значит может использоваться не только разово, но и при хронических болях. Дозы назначаются до 1200 мг/сут.

Список литературы:

1. Абдашимов З.Б. Оптимизированный подход к выбору НПВС и анальгетиков у неврологических больных // Новый день в медицине. - 2022. -№ 1 (39). - С. 17-21.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

2. Водовозов А. Роль НПВС в лечении ОА: новые данные // Ремедиум. -2020. - № 7-8. - С. 29-32.
3. Жмуров Д.В., Парфентева М.А., Семенова Ю.В., Рубцов Д.А., Осинский В.А. НПВС-ассоциированная язвенная болезнь желудка и двенадцатипёрстной кишки // Colloquium-Journal. - 2020. - № 11-3 (63). - С. 34.
4. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – 15-е изд., перераб. – М. : РИА «Новая волна», 2007г. – 896 с.
5. Переверзев А.П. Центральные нежелательные реакции НПВС // Медицинский алфавит. - 2021. - № 36. - С. 18-24.
6. Шелухин В.А., Агафонов П.В. НПВС-ассоциированная патология: современные угрозы и альтернативы // Вестник терапевта. - 2021. - № 4 (51). - С. 4-23.

ОСОБЕННОСТИ ПОТРЕБНОСТИ В ОСНОВНЫХ ПИЩЕВЫХ ВЕЩЕСТВАХ И ЭНЕРГИИ У СПОРТСМЕНОВ РАЗНОГО ПОЛА

Кобелькова И.В.^{1,2}, Коростелева М.М.^{1,3}, Кобелькова М.С.⁴

¹*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и
безопасности пищи, Россия, г. Москва;*

²*Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА
России, Россия, г Москва;*

³*ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, г.
Москва;*

⁴*ФГБУ "Поликлиника №2" Управления делами Президента РФ,
Россия, г. Москва ;*

**GENDER CHARACTERISTICS OF THE NEED FOR BASIC
NUTRITIONAL SUBSTANCES AND ENERGY IN ATHLETES**

Kobelkova I.V.^{1,2}, Korosteleva M.M.^{1,3}, Kobelkova M.S.⁴

¹*Federal State Budgetary Institution of Science Federal Research Center
for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Russia, Moscow*

²*Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary
Institution Federal Scientific and Practical Center of the Federal Medical and
Biological Agency of Russia, Russia, Moscow*

³*Russian University of Peoples' Friendship, Russia, Moscow*

⁴*FGBU "Polyclinic No. 2" of the Office of the President of the Russian
Federation, Russia, Moscow*

Аннотация: Физиологические потребности в пищевых веществах и энергии зависят от вида спорта, антропометрических показателей, пола и возраста. При обследовании 49 хоккеистов обоих полов установлены различия в структуре энергетической ценности рациона питания, частоте потребления основных групп пищевых продуктов.

Ключевые слова: фактическое питание, адаптационный потенциал, пробиотики, частотный метод, спортсмены

Abstract: Physiological needs for nutrients and energy depend on the sport, anthropometric indicators, sex and age. Examination of 49 hockey players of both sexes revealed differences in the structure of the energy value of the diet, the frequency of consumption of the main food groups.

Keywords: actual nutrition, adaptive potential, probiotics, frequency method, athletes

Актуальность: учет особенностей метаболизма и качественных и количественных потребностей в основных пищевых веществах в зависимости от пола является перспективным подходом к повышению

адаптационного потенциала спортсменов. Выявлены гендерные различия метаболических процессов во время тренировок субмаксимальной интенсивности: во время силовых тренировок женщины тратят меньше энергии, сразу после завершения нагрузок коэффициент дыхательного обмена у женщин значительно снижается, что свидетельствует об увеличении окисления жиров во время восстановления [1]. Во время нагрузочного теста на велотренажере (90 минут при 60% $\text{VO}_2 \text{ max}$) у женщин скорость окисления свободных жирных кислот в плазме было на 47% выше, чем мужчин [2].

Также выявлены половые различия в потребности в основных пищевых веществах и группах продуктов. Спортсменкам не рекомендуется ограничивать содержание пищевых жиров в структуре рациона менее 25-30% от энергетической ценности, для обеспечения нормального синтеза половых гормонов и поддержания репродуктивного здоровья [3]. Целесообразным представляется включение в рацион питания женщин спортсменок растительных масел - источников ω -6 и жирных сортов рыбы, богатых ω -3 ПНЖК, при этом желательно соблюдать соотношение ω -6/ ω -3 не более 10:1 для поддержания баланса про- и противовоспалительных процессов и адекватного функционирования антиоксидантной системы.

Половые различия влияют на скорость окисления белка во время физических упражнений, особенно аминокислот с разветвленной цепью, так у женщин в пременопаузе скорость окисления лейцина во время тренировок на выносливость ниже, чем у мужчин [4].

Железодефицитные состояния являются одними из наиболее распространенных нарушений пищевого статуса женщин-спортсменок, с учетом физиологических особенностей и повышенной потребности в железе, необходимо обеспечить достаточное содержание в рационе белков животного происхождения (красного мяса, субпродуктов-

источников биодоступного гемового железа, дефицит которого ведет к нарушению синтеза гемоглобина, миоглобина и нарушению функций скелетно-мышечной мускулатуры) [5].

Целью нашего исследования являлось изучение половых различий при оценке фактического питания.

Материалы и методы: обследовано 25 женщин членов сборной команды Российской Федерации по женскому хоккею на базе Учебно-тренировочного Центра «Новогорск», средний возраст которых составил $22,0 \pm 3,6$ года и 24 спортсмена хоккейного клуба по хоккею на льду «Амур» (средний возраст $26,4 \pm 7,4$ г) в период проведения сборов в УТЦ «Новогорск». Фактическое питание изучали частотным методом с использованием компьютерной программы «Анализ состояния питания человека» (версия 1.2.4 ГУ НИИ питания РАМН 2004 г.). Количество потребляемой пищи оценивали с помощью альбома порций продуктов и блюд, содержащего фотографии различной величины порций разной величины наиболее часто употребляемой пищи.

Анализ фактического питания показал, что средняя суточная энергетическая ценность рационов питания мужчин-хоккеистов составила 3085 ± 920 ккал, что обеспечивалось за счет поступления 16% белков, 46 % жиров и 36 % углеводов. Средняя суточная калорийность базового рациона питания женщин-хоккеисток была ниже, чем у мужчин и составила 2399 ± 410 ккал/сут при этом ее структура также не соответствовала оптимальному для спортсменов соотношению белка, жиров и углеводов - 15/30/55 % от энергетической ценности. Для спортсменов обоего пола характерно существенное превышение содержания жиров при низком уровне углеводов, потребление белка являлось достаточным для поддержания высокой мышечной массы тела при спортивных нагрузках.

Оценка частотного потребления различных групп продуктов представительницами женской сборной выявила, что частота потребления

фруктов и овощей была существенно ниже рекомендованных норм (4-6 порций в сутки): в среднем $2,3 \pm 1,2$ порций/сут и $1,6 \pm 0,7$ порций/сут, соответственно, а потребление хлебобулочных изделий, круп - на уровне $1,1 \pm 0,4$ порций/сут. При этом, потребление кондитерских изделий (конфет, тортов, шоколада) было высоким и составляло $2,2 \pm 1,3$ порций/сут. Частоту потребления молочных продуктов $1,6 \pm 1,7$ порций/сут, о. Потребление мяса было достаточным, а рыбы крайне низким и составляло $1,5 \pm 0,9$ порций/сут и $0,2 \pm 0,3$ порций/сут. Такая структура рациона питания с низким содержанием сложных и простых углеводов может приводить к снижению эффективности тренировочного процесса, преждевременному наступлению утомления и функциональному перенапряжению. Отмечается дефицит потребления пищевых волокон, обеспечивающих нормальное функционирование желудочно-кишечного тракта и поддержание разнообразия кишечной микрофлоры. Известно, что изменение ее видового состава, вызванное дефицитом клетчатки и сложных углеводов, сопровождается снижением физической работоспособности, выносливости, иммунологической реактивности организма спортсмена и повышением его восприимчивости к инфекционным агентам.

Структура рациона питания хоккеистов мужского пола и частота потребления основных групп продуктов в большей степени соответствовала общепринятым рекомендациям. Потребление хлебобулочных изделий и круп было выше, чем в женской сборной, и составило в среднем $2,9 \pm 1,5$ порции/сут (варьировало от 0,4 до 7,1), картофеля – $0,3 \pm 0,3$ ($0,1 \div 1,6$), овощей – $5,4 \pm 2$ ($1,7-8$), фруктов - $2,8 \pm 2$ порций/сут ($0,7 \div 9,6$). Потребление молочных продуктов составляло $1,7 \pm 1,81$ порций/сут ($0 \div 4,3$). Основными источниками жира являлись мясо, колбасные изделия ($2,1 \pm 0,9$ порций/сутки) и яйца. Частота потребления рыбы также была крайне низкой: от 0 до $0,8$ порций/сут.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Для хоккеистов мужчин отмечено относительно высокое, потребление овощей и фруктов, однако не достигающее рекомендуемых значений (3-5 порций в сутки), обеспечило поступление пищевых волокон в размере 30% от нормы, по сравнению с $1,8 \pm 0,9$ г/сут у участниц женской сборной. Эти изменения можно связать как с половыми различиями пищевого поведения, так и с сезонностью питания и доступностью большого ассортимента продуктов растительного происхождения

Полученные результаты значительно отличаются между спортсменами как по полу, так и в зависимости от времени года, в течение которого изучается фактическое питание частотным методом, это указывает на целесообразность оценки динамики фактического питания и частоты потребления основных групп продуктов как минимум за два периода: в осенне-зимний и весенне-летний.

Список литературы:

1. Roepstorff C, Steffensen C H, Madsen M.*et al* Gender differences in substrate utilization during submaximal exercise in endurance-trained subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E435–E447.
2. Decombaz J., Fleith M., Hoppeler H.*et al*. Effect of diet on the replenishment of intramyocellular lipids after exercise. *Eur J Nutr* 2000; 39: 244–247
3. Devries M.C. Sex-based differences in endurance exercise muscle metabolism: impact on exercise and nutritional strategies to optimize health and performance in women. *Exp Physiol*. 2016;101(2):243-9. doi: 10.1113/EP085369.
4. Volek J.S., Forsythe C.E., Kraemer W.J. Nutritional aspects of women strength athletes. *Br J Sports Med*. 2006;40(9):742-8. doi: 10.1136/bjism.2004.016709.
5. Wiecek M., Szymura .J, Maciejczyk M., Cempla .J, Szygula Z. Effect of sex and menstrual cycle in women on starting speed, anaerobic

endurance and muscle power. *Physiol Int.* 2016;103(1):127-32. doi: 10.1556/036.103.2016.1.13.

**ОЦЕНКА ПРОГНОЗА ЦИТОЛИЗА НА ОСНОВАНИИ
МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ
ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ**

¹Котова Т. В., ²Вальнюкова А. С., ³Федорова Ю. С., ⁴Анил Дабке

¹*д-р техн. наук, профессор кафедры фармацевтической и общей химии*

²*канд. хим. наук, доцент кафедры фармацевтической и общей химии*

³*канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакологии*

⁴*зональный директор*

^{1,2,3}*ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

⁴*ICICI Bank Limited, Индия, Мумбаи*

**EVALUATION OF CYTOLYSIS PREDICTION BASED ON
MATHEMATICAL MODELS OF LACTATE DEHYDROGENASE
ACTIVITY CHANGES**

¹Kotova T. V., ²Valnyukova A. S., ³Fedorova Yu. S., ⁴Anil Dabke

¹*Doctor of Technical Sciences, Professor of the Department of Pharmaceutical and General Chemistry*

²*Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical and General Chemistry*

³*Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology*

⁴*Zonal Head*

^{1,2,3}*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

⁴*ICICI bank Limited, India, Mumbai*

Аннотация: Проведена оценка безопасности вносимого компонента растения адаптогена (родиолы розовой) на стадии доклинического исследования. Построены модели, описывающие зависимость активности ЛГД от выбранных факторов с высокой точностью. Изменения активности ЛДГ у крыс, наблюдались в пределах нормы, что свидетельствует об отсутствии цитолитического эффекта независимо от пола опытных животных.

Ключевые слова: внутриклеточный фермент, лактатдегидрогеназа, родиола розовая, тонизирующие напитки.

Abstract: The safety of the introduced component of the adaptogen plant (*Rhodiola rosea*) was assessed at the stage of preclinical studies. Models have been constructed that describe the dependence of LGD activity on the selected factors with high accuracy. Changes in LDH activity in rats were observed within the normal range, which indicates the absence of a cytolytic effect, regardless of the sex of the experimental animals.

Keywords: intracellular enzyme, lactate dehydrogenase, *Rhodiola rosea*, tonic beverage.

Введение

Одной из востребованных групп продуктов функционального назначения являются тонизирующие напитки (ТН). Отличительной особенностью которых, является способность оказывать стимулирующее влияние на организм человека в целом и на функциональную активность отдельных органов и тканей. Представляют интерес исследования, посвященные оценке риска развития цитолиза в сердце, печени, мозге и скелетных мышцах при пролонгированном употреблении ТН с компонентами растений адаптогенов и возможности интегральной оценки прогноза цитолиза на основании математических моделей прогнозирования изменения активности общей лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

В основе развития токсических или побочных эффектов лежат нарушения нормального функционирования ферментативных процессов, изменения которых следует расценивать как причину или следствие различных патологических процессов. Большинство ферментов находятся в клеточной среде, но, тем не менее, на основании полученных результатов можно сделать заключение об изменениях, происходящих в клетках и тканях. Для этого должен быть выбран соответствующий показатель. Известно, что ЛДГ – внутриклеточный фермент, локализованный практически во всех клетках организма, и при патологических процессах в его уровень повышается в сыворотке крови [2, 3].

Результаты и их обсуждение

В нашем исследовании указанный фермент выбран как основной среди широкой распространенности, с одной стороны, и протомерной селективности – с другой. Эти свойства выгодно отличают фермент данного класса от других ферментных систем организма, поэтому особый интерес представляет построение зависимости между аланинаминотрансферазой (АЛТ), аспаратаминотрансферазой (АСТ), креатинкиназой (КК) и ЛДГ [1]. Математическая модель, описывающая взаимосвязь между ферментами, получена методом факторного анализа на основе экспериментальных данных и построена методом корреляционно-регрессионного анализа. На ее основе проведена оценка безопасности ТН, что определяет приоритетность выполненного исследования. Теоретически обоснованы экспериментальные данные биологической безопасности ТН путем определения активности ферментов-маркеров цитолиза трехфакторным регрессионным анализом посредством построения математической модели показателей ЛДГ у лабораторных животных, принимающих напиток с родиолой розовой.

Факторный эксперимент характеризуется количественными показателями, выраженными в Ед/л: X_1 – АЛТ; X_2 – АСТ; X_3 – КК. Функция

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

отклика Y – ЛДГ, Ед/л. Целью анализа является определение такого сочетания факторов X_1, X_2, X_3 , при котором значение функции отклика принимает значение в интервале 170-480 Ед/л (референтные пределы).

Построение трехфакторной модели биологической безопасности сводится к выводу нелинейного многофакторного уравнения регрессии, которое определяет эмпирическую зависимость Y по X_1, X_2, X_3 – независимым факторам и их взаимодействиям. Вид и численные значения параметров уравнения регрессии устанавливают с помощью метода наименьших квадратов отклонений эмпирических данных от выровненных.

Все параметры моделей являются значимыми на уровне достоверности 95 %. Полученные модели описывают зависимость активности ЛДГ от выбранных факторов с высокой точностью, о чем свидетельствуют значения коэффициентов детерминации (более 0,7), низкие ошибки аппроксимации (менее 10 %) и значимые значения F – критерия Фишера (при уровне значимости $p < 0,05$).

Уравнение модели изменения активности ЛДГ у самцов, употребляющих ТН с родиолой розовой, имеет вид:

$$Y = -664,944X_1 + 14,613X_3 + 0,187X_1^3 - 0,018X_2^3 - 0,034X_3^3 + 16707,610;$$

$$34 \leq X_1 \leq 37; 43 \leq X_2 \leq 44; 10 \leq X_3 \leq 14; 197 < Y \leq 228.$$

Параметры оценки модели приведены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристики качества модели

Коэффициент детерминации (R^2)	Средняя ошибка аппроксимации, %	Критерий Фишера (F)
0,87	1,24	11,45

Уравнение модели изменения активности ЛДГ у самок, употребляющих ТН с родиолой розовой, имеет вид:

$$Y = -1558,890X_1 - 1322,289X_2 + 422,294X_3 + 22,655X_1^2 + 14,322X_2^2 - 19,897X_3^2 + 55155,362;$$

$$32 \leq X_1 \leq 37; 44 \leq X_2 \leq 49; 10 \leq X_3 \leq 12; 205 < Y \leq 314.$$

Параметры оценки модели приведены в таблице 2.

Таблица 2

Характеристики качества модели

Коэффициент детерминации (R ²)	Средняя ошибка аппроксимации, %	Критерий Фишера (F)
0,94	2,33	20,53

Поверхность отклика, построенная по уравнению регрессии (табуляция выполнялась в пределах экспериментальных данных, рисунки 1, 2), позволяет сделать вывод, что:

- у самцов при употреблении ТН с родиолой розовой значения активности ЛДГ прогнозируются в пределах нормы;
- у самок при употреблении ТН с родиолой розовой активность ЛДГ может быть ниже предела нормы.

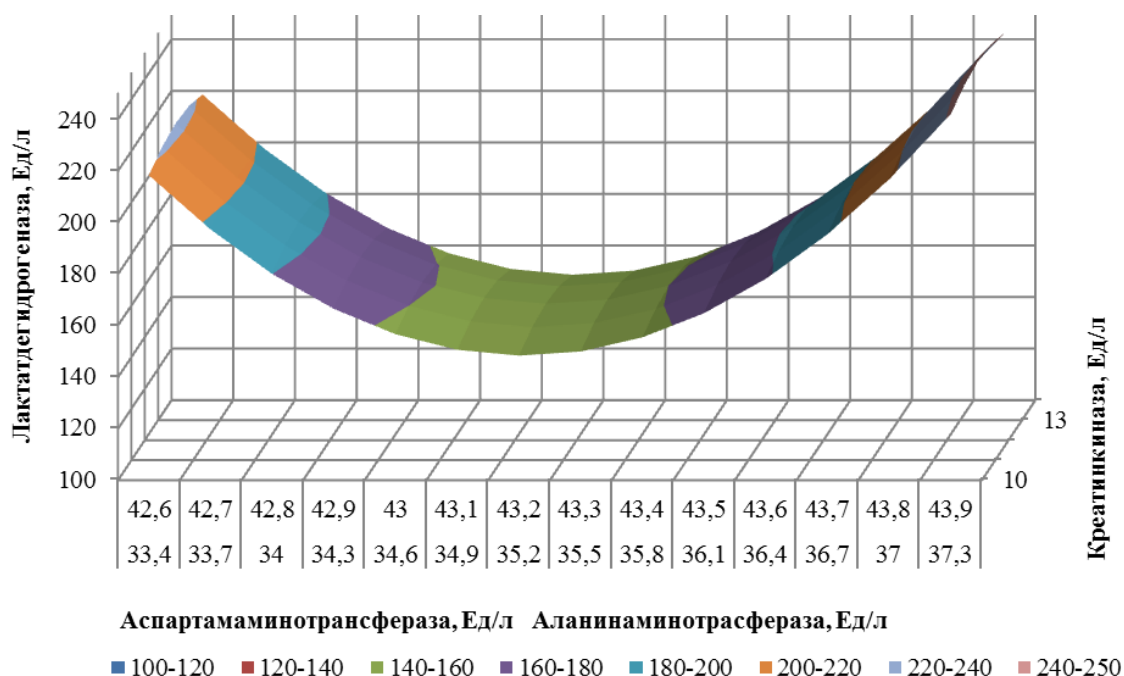


Рис. 1. Поверхность отклика изменения активности ЛДГ у самцов, употребляющих тонизирующий напиток с родиолой розовой

Применение математических моделей позволяет проверить гипотезу

теоретического (модельного) прогнозирования и экспериментально подтвердить по одному или нескольким показателям наличие или отсутствие цитолитического эффекта.

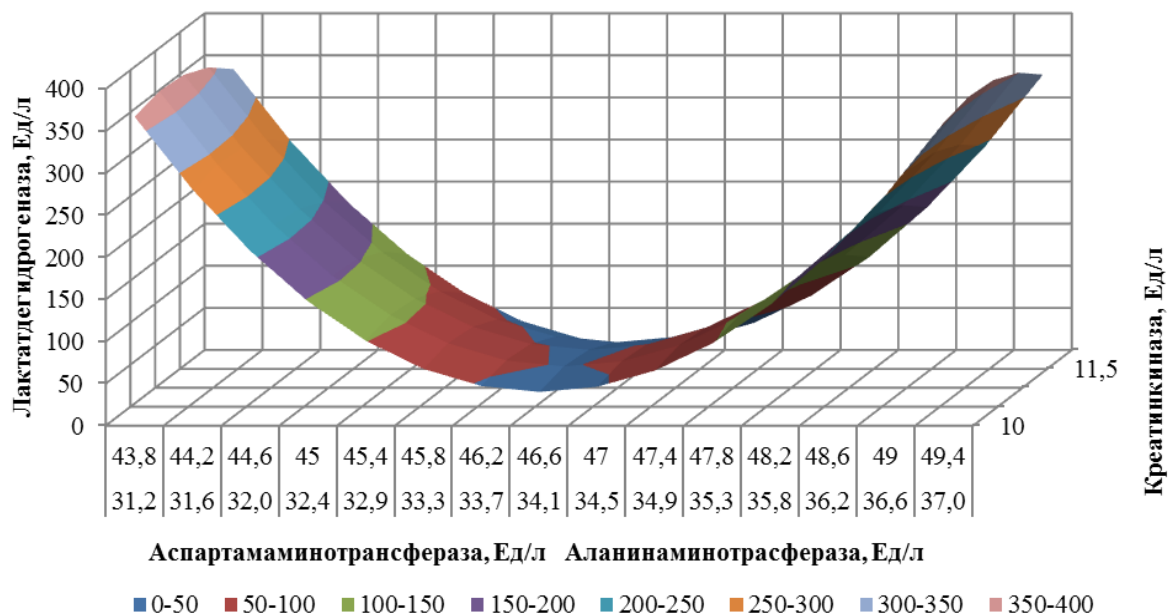


Рис. 2. Поверхность отклика изменения активности ЛДГ у самок, употребляющих тонизирующий напиток с родиолой розовой

Заключение

Методом регрессионного анализа впервые проведена оценка цитолитического эффекта ТН, содержащих компоненты родиолы розовой. Изменения активности ЛДГ у крыс, наблюдались в пределах нормы, что свидетельствует об отсутствии цитолитического эффекта независимо от пола опытных животных.

Список литературы:

1. Оценка цитолитического эффекта тонизирующего напитка с экстрактом женьшеня / Т.В. Котова, А.Н. Солопова, А.С. Сухих, В.А. Поляков // Вопросы питания. – 2017. – Т. 86. – № 1. – С. 38-43.
2. Lactate Dehydrogenase and its clinical significance in pancreatic and thoracic cancers / Annalisa Comandatore, Marika Franczak, Ryszard T. Smolenski, Luca Morelli, Godefridus J. Peters, Elisa Giovannetti // Seminars in Cancer Biology. – Volume 86, Part 2, November 2022, Pages 93-100.
3. Lactate dehydrogenase-to albumin ratio (LAR) is associated with early-

onset cognitive impairment after acute ischemic stroke / Minjie Xu, Zijing Wu, Beilan Wu, Yaoyao Hu, Qi Duan, Huali Wang, Jincal He // Journal of Clinical Neuroscience. – Volume 106, December 2022, Pages 61-65.

**ВЛИЯНИЕ МНОГОКРАТНОГО ПРИЕМА РАСТИТЕЛЬНЫХ
ЭКСТРАКТОВ НА БИОМАРКЕРЫ ЦИТОЛИЗА**

¹Котова Т. В., ²Вальнюкова А. С., ³Федорова Ю. С., ⁴Навин Бхатия

¹*д-р техн. наук, профессор кафедры фармацевтической и общей химии*

²*канд. хим. наук, доцент кафедры фармацевтической и общей химии*

³*канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакологии*

⁴*профессор отделения лапароскопической и общей хирургии*

^{1,2,3}*ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский*

университет» Минздрава России, Россия, г. Кемерово

⁴*П.Д. Госпиталь и медицинский исследовательский центр, Индия, Мумбаи*

**INFLUENCE OF MULTIPLE ADMINISTRATION OF PLANT
EXTRACTS ON CYTOLYSIS BIOMARKERS**

¹Kotova T. V., ²Valnyukova A. S., ³Fedorova Yu. S., ⁴Naveen Bhatia

¹*Doctor of Technical Sciences, Professor of the Department of Pharmaceutical
and General Chemistry*

²*Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of
Pharmaceutical and General Chemistry*

³*Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department
of Pharmacology*

⁴*Professor in Department of laproscopic and Genral surgery*

^{1,2,3}*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

⁴*P.D. Hinduja Hinduja Hospital & Medical Research Centre, India, Mumbai*

Аннотация: Проанализировано влияние употребления напитков на основе растительных экстрактов, обладающих тонизирующим эффектом, в условиях *in vivo* на модельном объекте. Эксперимент проводили на лабораторных крысах линии Wistar, сопоставимых по полу и возрасту. Через 21 день употребления приготовленных напитков в сыворотке крови определяли активность ферментов-маркеров. Установлено, что употребление напитков на основе растительных экстрактов биологически безопасно.

Ключевые слова: напитки, родиола розовая, женьшень, лимонник китайский, лабораторные животные, ферменты-маркеры.

Abstract: The effect of drinking drinks based on plant extracts with a tonic effect was analyzed under *in vivo* conditions on a model object. The experiment was carried out on laboratory Wistar rats matched in sex and age. After 21 days of drinking prepared drinks in the blood serum, the activity of marker enzymes was determined. It has been established that the use of drinks based on plant extracts is biologically safe.

Keywords: beverages, *Rhodiola rosea*, *Panax ginseng*, *Schizandra chinensis*, laboratory animals, marker enzymes.

Введение

Результаты ранее выполненного исследования по определению продолжительности и интенсивности тонизирующего эффекта подтвердили, что напитки на основе кофеина обладают тонизирующим эффектом, способствуют повышению внимания и работоспособности, быстрому вовлечению в процесс, возрастанию умственной и физической нагрузки. Однако после их употребления возможно ухудшение самочувствия с развитием неприятных субъективных ощущений (стук в висках, подташнивание, физическая слабость) и повышение систолического и диастолического давления, частоты пульса [1]. Неблагоприятные эффекты проявляются при длительном потреблении кофеинсодержащих напитков в

дозах, превышающих 400 мг/сут.

Объекты и методы исследования

Испытания проводили на лабораторных животных, используя биохимические методы и принципы надлежащей лабораторной практики, на половозрелых крысах линии Wistar обоего пола массой 371 ± 26 г (самки: 281 ± 29 г; самцы: 461 ± 23 г) в соответствии с требованиями, предъявляемыми к содержанию и гуманному обращению с экспериментальными животными.

Для исследований отбирали смешанную кровь в стерильные пробирки с ЭДТА. После центрифугирования (ЦЛН-16, Поликом, Россия) при 4500 об/мин в течение 10 минут отбирали плазму в пробирки Эппендорф и помещали в морозильную камеру, хранили при температуре -18 °С до проведения исследований. Допускалось только однократное замораживание-размораживание.

В сыворотке крови определяли спектрофотометрически (СФ-2000, ОКБ Спектр, Россия) активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартаминаминотрансферазы (АСТ) с использованием наборов реактивов (ООО «Ольвекс Диагностикум», Россия), креатинкиназы (КК) (HUMAN, Германия), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в соответствии с прилагаемыми инструкциями. При этом исходили из того, что более чем 2-3-х кратное увеличение активности любого из определяемых ферментов в крови является достаточно надежным критерием повреждения клеточных мембран, в первую очередь, гепатоцитов, кардиомиоцитов, а также скелетных мышц и других клеток в меньшей степени.

Животные разделены на четыре группы.

Группа 1 (контроль): животные употребляли воду (предварительно очищенную фильтром «Барьер», нагретую до кипения и охлажденную до комнатной температуры) в объемах, соответствующих таковым в группах 2-4.

Группа 2 (напиток с женьшенем): животные употребляли водный раствор вкусо-ароматической добавки «Экстракт женьшеня» *Panax ginseng*

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

(20 мкг экстракта:100 мл воды) из расчета 4 мкг экстракта на 100 г массы тела.

Группа 3 (напиток с родиолой розовой): животные употребляли водный раствор вкусо-ароматической добавки «Экстракт родиолы» *Rhodiola rosea* (20 мкг экстракта:100 мл воды) из расчета 4 мкг экстракта на 100 г массы тела.

Группа 4 (напиток с лимонником китайским): животные употребляли водный раствор сока лимонника китайского (*Schizandra chinensis*) (20 мкг экстракта:100 мл воды) из расчета 4 мкг экстракта на 100 г массы тела.

Выбор используемых в данном исследовании дозировок растительных компонентов обоснован рекомендациями Таможенного союза от 07.04.2011 г. № 622.

Результаты и их обсуждение

Животные употребляли приготовленные растворы ежедневно в утренние часы на протяжении трех недель. Установлено, что через три недели ежедневного употребления напитков с женьшенем, родиолой розовой и соком лимонника китайского в дозах, соответствующих таковым при употреблении водных растворов активность АЛТ в сыворотке крови достоверно не изменялась независимо от потребляемого компонента и пола животных (таблица 1). На 25-45 % увеличивалась активность АСТ при употреблении напитков с родиолой розовой и соком лимонника китайского [2-4].

Таблица 1

Активность ферментов-маркеров цитолиза в сыворотке крови ($M \pm m$)

Группа	Активность ферментов, Ед/л			
	АСТ	АЛТ	ЛДГ	КК
1.1. Вода (контроль) (самцы, n=15)	34,0±0,1	30,9±0,2	290,1±4,1	12,0±0,4
1.2. Вода (контроль) (самки, n=15)	32,7±0,1	30,8±0,0	253,4±19,8	10,3±0,1
1. Вода (n=30) (контроль) среднее арифметическое значение	33,4±0,1	30,8±0,1	268,7±11,5	11,1±0,3
2.1. Напиток с женьшенем	33,4±0,2	30,6±0,3	277,7±19,2	10,7±0,4

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Группа	Активность ферментов, Ед/л			
	АСТ	АЛТ	ЛДГ	КК
(самцы, n=15)				
2.2. Напиток с женьшенем (самки, n=15)	32,8±0,1	30,4±0,1	280,8±6,0	10,5±0,2
2. Напиток с женьшенем (n=30) среднее арифметическое значение	33,1±0,1	30,5±0,2	279,3±10,1	10,6±0,2
3.1. Напиток с родиолой розовой (самцы, n=15)	34,8±0,3	42,9±0,1	211,0±2,3	11,2±0,4
3.2. Напиток с родиолой розовой (самки, n=15)	35,7±0,6	45,9±0,6	252,4±9,1	10,8±0,4
3. Напиток с родиолой розовой (n=30) среднее арифметическое значение	35,3±0,3*	44,4±0,4*	231,7±6,0	11,0±0,2
4.1. Напиток с соком лимонника китайского (самцы, n=15)	38,1±0,2	43,1±0,1	213,4±7,5	13,2±0,6
4.2. Напиток с соком лимонника китайского (самки, n=15)	36,4±0,2	43,4±0,1	285,3±11,9	10,9±0,2
4. Напиток с соком лимонника китайского (n=30) среднее арифметическое значение	37,3±0,2*	43,3±0,1*	249,4±9,6	12,1±0,4

Примечание: * – $p < 0,001$ по сравнению с контролем (группа 1)

Здесь и далее:

- 1.1.** Самцы, употребляющие воду
- 1.2.** Самки, употребляющие воду
- 1.** Группа 1 (контроль), самцы и самки, употребляющие воду
- 2.1.** Самцы, употребляющие напиток с экстрактом женьшеня
- 2.2.** Самки, употребляющие напиток с экстрактом женьшеня
- 2.** Группа 2, самцы и самки, употребляющие напиток с экстрактом женьшеня
- 3.1.** Самцы, употребляющие напиток с экстрактом родиолы
- 3.2.** Самки, употребляющие напиток с экстрактом родиолы
- 3.** Группа 3, самцы и самки, употребляющие напиток с экстрактом родиолы
- 4.1.** Самцы, употребляющие напиток с соком лимонника китайского
- 4.2.** Самки, употребляющие напиток с соком лимонника китайского
- 4.** Группа 4, самцы и самки, употребляющие напиток с соком

лимонника китайского

Отсутствие в большинстве случаев патогенетически значимых (кратных) изменений активности изучаемых ферментов-маркеров цитолиза в сыворотке крови свидетельствовало о сохранении их внутриклеточного пула и, соответственно, функциональной целостности клеточных мембран при пролонгированном ежедневном употреблении напитков с компонентами растительного происхождения.

Выводы:

1) ежедневное в течение 21-ого дня употребление напитков с женьшенем, родиолой розовой и соком лимонника китайского не сопровождается патогенетически значимыми изменениями интегральных показателей ферментов-маркеров цитолиза целостности клеточных мембран, то есть биологически безопасно;

2) изменения интенсивности метаболизма при пролонгированном ежедневном употреблении напитка с женьшенем имеют гендерные особенности, обусловленные различиями массы тела, соответственно уровнем энергетического обмена, глюконеогенеза и обеспечения его исходными субстратами за счет усиленного катаболизма белков и нуклеотидов, более выраженного у самцов.

Список литературы:

1. Котова, Т. В. Характеристика тонизирующего эффекта безалкогольных энергетических напитков / Т. В. Котова, А. С. Разумов, В. М. Позняковский // Ползуновский вестник. – 2013. – № 4-4. – С. 127-131.

2. Оценка цитолитического эффекта тонизирующего напитка с экстрактом женьшеня / Т. В. Котова, А. Н. Солопова, А. С. Сухих, В. А. Поляков // Вопросы питания. – 2017. – Т. 86. – № 1. – С. 38-43.

3. Aqueous extract of Schizandra chinensis fruit causes endothelium-dependent and -independent relaxation of isolated rat thoracic aorta / M. R. Rhyua, E.-Y. Kima, B.-K. Yoonb et al. // Phytomedicine. – 2006. – V. 13. – Pp. 651-657.

4. Marian, Butu. Fruit and Vegetable-Based Beverages-Nutritional Properties and Health Benefits / Butu Marian, Rodino Steliana // Natural Beverages. – Volume 13: The Science of Beverages. – 2019. – Pp. 303-338.

**ВЛИЯНИЕ МНОГОКРАТНОГО ПРИЕМА КОФЕИНА НА
БИОМАРКЕРЫ ЦИТОЛИЗА**

¹Котова Т. В., ²Вальнюкова А. С., ³Федорова Ю. С., ⁴Раджеш Виттал Шетти

¹*д-р техн. наук, профессор кафедры фармацевтической и общей химии*

²*канд. хим. наук, доцент кафедры фармацевтической и общей химии*

³*канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакологии*

⁴*главный стоматолог и клинический директор*

^{1,2,3}*ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

⁴*стоматологическая клиника Дээз, Индия, Мумбаи*

**EFFECT OF MULTIPLE CAFFEINE INTAKE
ON CYTOLYSIS BIOMARKERS**

¹Kotova T. V., ²Valnyukova A. S., ³Fedorova Yu. S., ⁴Rajesh Vittal Shetty

¹*Doctor of Technical Sciences, Professor of the Department of Pharmaceutical and General Chemistry*

²*Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical and General Chemistry*

³*Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology*

⁴*the Principal dentist and clinical director*

^{1,2,3}*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

⁴*Dazzle dental clinic, India, Mumbai*

Аннотация: Проанализировано влияние употребления кофеина в условиях *in vivo* на модельном объекте. Эксперимент проводили на лабораторных крысах линии Wistar, сопоставимых по полу и возрасту. Через 21 день употребления приготовленных напитков в сыворотке крови определяли активность ферментов-маркеров. Установлено, что длительное употребление напитков с кофеином требует клинико-лабораторного контроля вследствие риска структурно-функциональных нарушений органов и тканей в результате преобладания катаболических процессов.

Ключевые слова: напиток с кофеином, лабораторные животные (крысы линии Wistar), активность ферментов-маркеров.

Abstract: The effect of caffeine consumption under *in vivo* conditions on a model object was analyzed. The experiment was carried out on laboratory Wistar rats matched in sex and age. After 21 days of drinking prepared drinks in the blood serum, the activity of marker enzymes was determined. It has been established that long-term use of caffeinated drinks requires clinical and laboratory monitoring due to the risk of structural and functional disorders of organs and tissues as a result of the predominance of catabolic processes.

Keywords: caffeinated beverage, laboratory animals (Wistar rats), marker enzyme activity.

Введение

Одним из основных компонентов тонизирующих препаратов является кофеин. Его привлекательность для производителей и потребителей объясняется доступностью и достаточно выраженным стимулирующим эффектом на умственную и физическую способности человека, что помогает сохранять бодрость при утомлении [3, 4]. После употребления препаратов с кофеином временно устраняются или уменьшаются утомление и сонливость. Кофеин оказывает влияние на высшую нервную деятельность организма, которая в значительной степени зависит от дозы применяемого компонента и типа нервной системы человека [5, 6].

Объекты и методы исследования

Эксперимент проводили на лабораторных животных – крысах линии Wistar. Животные разбиты на две группы.

Группа 1 (контроль): животные употребляли воду (предварительно очищенную фильтром «Барьер», нагретую до кипения и охлажденную до комнатной температуры) в объемах, соответствующих таковым в группе 2.

Группа 2 (напиток с кофеином): животные употребляли 0,03 % водный раствор кофеина из расчета 0,04 мг на 100 г массы тела. Кофеин торговой марки Esarom (Essenzenfabrik GesmbH, Австрия) растворяли в предварительно очищенной (фильтр «Барьер») кипяченной и охлажденной до комнатной температуры воде.

Выбор используемых в данном исследовании дозировок обоснован рекомендациями Таможенного союза от 07.04.2011 г. № 622.

Результаты и их обсуждение

Животные употребляли приготовленные растворы ежедневно в утренние часы на протяжении трех недель. Установлено, что через три недели ежедневного употребления напитка с кофеином активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови достоверно не изменялась независимо от пола животных (таблица 1). Вместе с тем в среднем в два раза увеличивалась активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), в шесть раз креатинкиназы (КК) и на 25-45 % активность аспаратаминотрансферазы (АСТ) при употреблении напитка с кофеином.

Таблица 1

Активность ферментов-маркеров цитолиза в сыворотке крови (M±m)

Группа	Активность ферментов, Ед/л			
	АСТ	АЛТ	ЛДГ	КК
1.1. Вода (контроль) (самцы, n=15)	34,0±0,1	30,9±0,2	290,1±4,1	12,0±0,4
1.2. Вода (контроль) (самки, n=15)	32,7±0,1	30,8±0,0	253,4±19,8	10,3±0,1
1. Вода (n=30) (контроль) среднее арифметическое значение	33,4±0,1	30,8±0,1	268,7±11,5	11,1±0,3

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Группа	Активность ферментов, Ед/л			
	АСТ	АЛТ	ЛДГ	КК
2.1. Напиток с кофеином (самцы, n=15)	34,2±0,2	43,5±0,2	564,7±12,5	64,8±0,3
2.2. Напиток с кофеином (самки, n=15)	32,8±0,1	30,7±0,2	523,7±12,7	68,3±0,4
2. Напиток с кофеином (n=30) среднее арифметическое значение	33,5±0,2*	37,2±1,2	544,2±9,6*	66,6±0,4*

Примечание: * – $p < 0,001$ по сравнению с контролем (группа 1)

Здесь и далее:

- 1.1. Самцы, употребляющие воду
- 1.2. Самки, употребляющие воду
1. Группа 1 (контроль), самцы и самки, употребляющие воду
- 2.1. Самцы, употребляющие напиток с кофеином
- 2.2. Самки, употребляющие напиток с кофеином
2. Группа 2, самцы и самки, употребляющие напиток с кофеином

Отсутствие в большинстве случаев патогенетически значимых (кратных) изменений активности изучаемых ферментов-маркеров цитолиза в сыворотке крови свидетельствовало о сохранении их внутриклеточного пула и, соответственно, функциональной целостности клеточных мембран при пролонгированном ежедневном употреблении напитка с кофеином [7, 8].

Субклиническое повышение (в среднем в два раза) активности ЛДГ при употреблении напитка с кофеином отражало не столько нарушения клеточных мембран, сколько стимуляцию физиологических и метаболических процессов, сопряженную с превалированием неполного анаэробного окисления глюкозы и повышенным образованием лактата в периферических тканях и эритроцитах, усилением глюконеогенеза, в том числе и из лактата. Следствием этих метаболических перестроек была повышенная экспрессия ЛДГ в клетках и неизбежное в этих условиях увеличение ее экстрацеллюлярной транслокации, результатом которой в основном и было выявленное увеличение активности ЛДГ в сыворотке

крови при пролонгированном употреблении кофеина [1, 2].

Вместе с тем представляется весьма неблагоприятным эффектом пролонгированного употребления напитка с кофеином патогенетически значимое (в шесть раз) увеличение активности КК.

Что не могло быть результатом только физиологических перестроек энергетического обмена и метаболизма. Более того, в совокупности с субклиническим увеличением активности ЛДГ, это является достаточно веским основанием для предположения о возможности не прямой, опосредованной чрезмерной стимуляции катаболических процессов, повреждения мембран кардиомиоцитов, скелетных мышц и, возможно в меньшей степени, гепатоцитов при длительном употреблении кофеина в традиционно рекомендуемых количествах [9, 10].

Выводы:

3) ежедневное употребление напитка с кофеином сопряжено с риском структурно-функциональных нарушений органов и тканей вследствие повреждения клеточных мембран, опосредованного чрезмерной стимуляцией энергетического обмена и метаболизма с преобладанием катаболических процессов;

4) изменения интенсивности метаболизма при пролонгированном ежедневном употреблении напитка с кофеином имеют гендерные особенности, обусловленные различиями массы тела, соответственно уровнем энергетического обмена, глюконеогенеза и обеспечения его исходными субстратами за счет усиленного катаболизма белков и нуклеотидов, более выраженного у самцов;

5) длительное употребление напитков с кофеином требует клинико-лабораторного контроля вследствие риска структурно-функциональных нарушений органов и тканей в результате преобладания катаболических процессов.

Список литературы:

1. Каркищенко, Н. Н. От моделей на животных к альтернативным моделям в токсикологии / Н. Н. Каркищенко // Токсикологический вестник. – 2010. – № 3. – С. 18-20.
2. Котова, Т. В. Информационная модель безопасности тонизирующего (энергетического) напитка с кофеином и таурином / Т. В. Котова, А. Н. Солопова, В. М. Позняковский // Технология и товароведение инновационных пищевых продуктов. – 2015. – № 3 (32). – С. 70-76.
3. Armstrong, L. E. Caffeine, body-electrolyte balance, and exercise performance / L. E. Armstrong // Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. – 2002. – № 12 (2). – pp. 189-206.
4. Caffeinated energy drink consumption and predictors of use among secondary school students over time in the COMPASS cohort study / Alexandra E. Butler, Wei Qian, Scott T. Leatherdale // Preventive Medicine Reports. – Volume 15, September 2019, 100911.
5. Consumption of Coffee Polyphenols Increases Fat Utilization in Humans / N. Ota, S. Soga, T. Murase et al. // Journal of Health Science. – 2010. – № 56 (6). – pp. 745-751.
6. Effects of Co-Administration of Tea Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and Caffeine on Absorption and Metabolism of EGCG in Humans / K. Nakagawa, K. Nakayama, M. Nakamura et al. // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 2009. – № 73 (9). – pp. 2014-2017.
7. Effects of Hydroxyhydroquinone-reduced Coffee on Blood Pressure in High-normotensives and Mild Hypertensives / A. Chikama, T. Yamaguchi, R. Ochiai et al. // Journal of Health Science. – 2008. – № 54 (2). – pp. 162-173.
8. Graham, T. E. Metabolic, catecholamine, and exercise performance responses to various doses of caffeine / T. E. Graham, L. L. Spriet // J. Appl. Physiol. – 1995. – № 78 (3). – pp. 867-874.
9. Impact of caffeine and information relating to caffeine on young adults' liking, healthiness perception and intended use of model energy drinks / Cecile Morris, Jessica Elgar // LWT. – Volume 132, October 2020, 109879.

10. Multiple catechols in human plasma after drinking caffeinated or decaffeinated coffee / David S. Goldstein, Patti Sullivan, Abraham Corrales, Risa Isonaka, Janna Gelsomino, Jamie Cherup, Genessis Castillo, Courtney Holmes // Journal of Chromatography B. – Volume 1185, 15 November 2021, 122988.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ
КОРРЕКЦИИ ХОРЕИ ПРИ БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА**

Курбангалеева Т.А., Петрова М.А., Студенкова М.С., Халахин В.В.

Кафедра фармакологии

Кемеровского государственного медицинского университета, г.

Кемерово

Kurbangaleeva T.A., Petrova M.A., Studenkova M.S., Khalakhin V.V.

**MODERN APPROACHES TO MEDICAL CORRECTION OF
CHOREA IN HUNTINGTON'S DISEASE**

Department of Pharmacology

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Резюме: В статье представлены доступные на сегодня подходы к медикаментозной коррекции хореических гиперкинезов при болезни Гентингтона. Обсуждаются показания и противопоказания, а также побочные действия разных групп лекарственных препаратов. Подчеркивается, что доказательная база по применению большинства известных препаратов для коррекции болезни Гентингтона недостаточна, это дает ограничение по составлению конкретных рекомендаций.

Ключевые слова: болезнь Гентингтона, гиперкинезы, хорея, клинические исследования, побочные действия, тетрабеназин, нейролептики.

Resume: The article highlights currently available approaches to the medical correction of choreic hyperkinesia in Huntington's disease. Indications and contraindications, as well as side effects of various groups of drugs. In this regard, the prescription of drugs is based on the practical experience of specialists who evaluate the safety and efficacy profile of drugs.

Keywords: Huntington's disease, hyperkinesia, chorea, clinical research, side effects, tetrabenazine, antipsychotics.

Болезнь Гентингтона (БГ) – наследственное нейродегенеративное заболевание, оно характеризуется развитием психических, моторных и когнитивных расстройств, а также прочих нарушений, приводящих к смерти.

Цель исследования: изучить болезнь Гентингтона с разных научных позиций, методов неврологической диагностики, внедрения новых технологий в процесс лечения и профилактики болезни, эффективных методов терапии.

Материал и методы исследования: изучение данных из литературных источников и ресурсов интернета.

Актуальность проблемы

В настоящее время БГ является неизлечимой болезнью – терапия пациентов с данным заболеванием носит только симптоматический характер. Несмотря на это, в последние несколько лет был достигнут значительный прогресс в разработке новых методов лечения БГ, цель которых - замедлить или остановить распространение патологического процесса; некоторые методики успешно прошли испытания на животных моделях БГ. Благодаря этому с разработкой болезнь-модифицирующих терапевтических подходов

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

появляется необходимость в поиске надёжных и чувствительных биомаркеров наличия и прогрессирования нейродегенерации при БГ, они могут быть использованы как потенциальные конечные точки эффективности проводимого патогенетического лечения.

Особенности фенотипических проявлений болезни Гентингтона:

- Может начинаться как в подростковом возрасте, так и в старости
- Нарушения двигательных функций
- Нарушения познавательных функций
- Нарушения метаболизма
- Психические нарушения

В настоящее время не существует методов излечения этого заболевания, поэтому проводимое лечение является симптоматическим и поддерживающим. Несмотря на это применение известных терапевтических подходов позволяет повысить качество жизни пациентов.

Обзор лекарственных препаратов с различной доказательной базой, применяемых для коррекции хореического гиперкинеза при БГ:

- Тетрабеназин (при отсутствии у пациента суицидальных проявлений, дисфагии, тяжелой депрессии, агрессии и других противопоказаний к назначению тетрабеназина). Начальная доза тетрабеназина - 12,5 мг в сутки; повышать суточную дозу (которая разделяется на 2 - 3 приема) следует на 12,5 мг с шагом в одну неделю до достижения оптимального клинического эффекта (рекомендуемая максимальная суточная доза - 75 мг).

Ключевым механизмом действия тетрабеназина является обратимое и селективное ингибирование везикулярного переносчика моноаминов (ВПА) второго типа, который широко представлен в головном мозге (в частности, в полосатом теле) и участвует в цитоплазматическом транспорте дофамина и его накоплении в синаптических везикулах. Это приводит к истощению

запасов моноаминов (дофамина в том числе) и, как следствие, к развитию гипокинезии и снижению выраженности хореи. В краткосрочном 12-недельном (РКИ TETRA-HD) с участием 84 пациентов в группе тетрабеназина (суточная доза достигала 100 мг) фиксировалось снижение счета хореи по унифицированной шкале оценки заболевания Гентингтона (UHDRS) на 5 баллов против 1,5 балла в группе плацебо. Наблюдались улучшения и по шкале общего клинического впечатления (CGI). После прекращения приема препарата снова увеличивалась выраженность хореи. Следует отметить, что при продолжительном применении действенность тетрабеназина становится менее выраженной, несмотря на увеличение дозы препарата. В исследовании TETRA-HD у 91% пациентов из группы тетрабеназина отмечались нежелательные явления (против 70% в группе плацебо), в частности, чувство усталости, нарушение сна, депрессия, тревога и паркинсонизм. В этой связи наиболее критичным является возможное развитие тяжелой депрессии, так как она наблюдается на протяжении примерно 50% всего времени течения заболевания. Легкая депрессия до или после начала лечения не является противопоказанием к лечению тетрабеназином, но может потребовать совместного применения антидепрессанта. Для коррекции депрессии рекомендовано использовать венлафаксин, а также циталопрам и другие селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

- Когда для коррекции хореи употребление тетрабеназина противопоказано или неэффективно, рекомендуется применять нейролептики. Применение галоперидола следует начинать с дозы 0,5 - 1 мг/сутки; максимальная доза галоперидола - 10 - 15 мг/сутки.

Основным из клинических исследований по применению нейролептиков при болезни Гентингтона считается исследование тиаприда, который является атипичным нейролептиком. В плацебоконтролируемом

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

исследовании, проводимом на протяжении девяти недель, приняли участие 29 пациентов с болезнью Гентингтона. В ходе эксперимента тиаприд в дозе 3 г/сут превзошел плацебо по эффективности коррекции хорей.

При применении тиаприда возникал седативный эффект, а также нежелательные экстрапирамидные реакции, в то время как более низкие дозы данного лекарственного препарата были не так эффективны.

- При невозможности применения тетрабеназина или нейролептиков показано применение высоких доз клоназепама. Для уменьшения выраженности хорей при болезни Гентингтона применяют противоэпилептические лекарственные препараты, такие как леветирацетам и вальпроевая кислота.

- Резерпин (0,75--1,5 мг/сут), этаперазин (до 60 мг/сут), трифтазин (до 30--50 мг/сут) и другие препараты похожего действия значительно уменьшают гиперкинезы. В отдельных случаях уменьшается аффективная напряженность и психопатические нарушения поведения. При психотических расстройствах рекомендовано применение аминазина, но терапевтический эффект данного препарата временный.

Современные методы коррекции хорей при болезни Гентингтона. Поиски лечения ведутся на постоянной основе. Пять лет назад впервые вышла работа, в которой говорится об успешности исследования генной терапии для лечения болезни Гентингтона. Но, к сожалению, данный метод был опробован исключительно на мелких грызунах, поэтому сведения о возможных побочных эффектах отсутствуют. В 2018 году вышла работа, в которой проверялась эффективность четырех различных вариантов молекул, взаимодействующих с мутантным геном для положительной динамики протекания болезни. Благодаря этому стало известно, что экспериментальный препарат НТТRx, который подавляет образование белка гентингина, полностью безопасен для людей. Препарат НТТRx, прежде

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

известный как ISIS 443139 и RG6042, представляет собой 2'-О-(2-метоксиэтил) антисмысловой олигонуклеотид второго поколения, произведенный для уменьшения концентраций РНК-мессенджера гена НТТ, кодирующего белок хантингтин (мРНК). НТТRx соединяется с родственной мРНК путем взаимодействий парных оснований нуклеотидов, инициируя опосредованную рибонуклеазой Н1 деградацию мРНК-мишени. Таким образом, опосредованное антисмысловым олигонуклеотидом селективное понижение мРНК НТТ приводит к уменьшению концентрации НТТ и стойкому улучшению клинического состояния, это было подтверждено в предварительных экспериментальных наблюдениях по применению препарата у трансгенных животных с моделированным заболеванием. При введении этого вещества мышам с мутантным геном (интратекальным методом), обладающим характерной моторной и когнитивной симптоматикой, уровень мутантного белка в спинномозговой жидкости начинал снижаться, а симптомы становились менее выражены. При употреблении препарата была выявлена зависимость «доза-эффект». Однако, начальные испытания на пяти группах пациентов (46 человек), по сообщениям авторов публикации, пока не показали какой-либо разницы между теми, кто получал НТТRx в различных дозах, и теми, кто получал плацебо.

Тем не менее, уже запущено клиническое испытание препарата с участием 660 пациентов с болезнью Гентингтона, и в январе 2019 года первый пациент уже начал получать препарат. Завершение исследования планируется к марту 2022 года.

Обсуждение результатов и заключение

Таким образом, можно сделать вывод, что болезнь Гентингтона - генетическое заболевание нервной системы, является сложным в лечении и

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

диагностике. Хорея Гентингтона неизлечима, однако существуют методы лечения, которые помогают облегчить ряд симптомов.

Тетрабеназин разработали специально, чтобы уменьшить тяжесть проявлений заболевания, его утвердили в 2008 году в США. Нейролептики и бензодиазепины помогают уменьшить проявления хореи. Для более легкой гипокинезии и ригидности мышц могут назначить противопаркинсонические средства, чтобы облегчить миоклоническую гиперкинезию назначают вальпроевую кислоту.

Для избавления от депрессии используют селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и мirtазапин, а при психозах и нарушениях поведения назначают атипичные антипсихотики.

Помимо стандартных методов терапии в настоящий момент активно ведутся исследования по разработке лечения и поиски потенциальных направлений, которые, мы надеемся, в будущем будут реализованы.

Список литературы:

1. Болезнь Гентингтона: состояние проблемы и перспективы. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Медицинская наука и образование Урала. 2020. Т. 21. № 1 (101). С. 149-152.
2. A slipped-CAG DNA-binding small molecule induces trinucleotide-repeat contractions in vivo. *Nature Genetics*, стр. 146–159, 2020 г.
3. Ключников С.А., Юдина Е.Н., Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Психические нарушения при болезни Гентингтона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(2S):46-51.
4. Retinal neurodegeneration in Huntington's disease. Svetozarskiy S.N., Kopishinskaya S.V., Smetankin I.G. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2020. Т. 15. № 4 (88). С. 38-40.

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ПОЛИТРАВМЕ

Макшанова Г.П.¹, Будаев А.В.¹, Разумов А.С.¹, Олейник П.А.², Олейник И.Р.², Жалсрай А.³, Третьяк В.М.¹

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Россия, г. Кемерово

² ГБУЗ КККД им. Л.С. Барбараша, НИИ КПССЗ, Россия, г. Кемерово

³ Институт традиционной медицины и технологии, Монголия,
г. Улаанбаатор

FEATURES OF LIPID METABOLISM IN POLYTRAUMA

Makshanova G.P.¹, Budaev A.V.¹, Razumov A.S.¹, Oleinik P.A.²,
Oleinik I.R.², Zhalsray A.³, Tretiak V.M.¹

¹ Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo

² GBUZ KKKD named after L.S. Barbarash, Research Institute of the CPSSZ,
Russia, Kemerovo

³ Institute of Traditional Medicine and Technology, Mongolia,
Ulaanbaator

Аннотация: в ходе проведенного исследования установлены особенности изменения липидного состава крови у пострадавших с политравмой при различных сроках оперативного лечения повреждений опорно-двигательного аппарата.

Ключевые слова: политравма, липидный состав крови, раннее и отсроченное оперативное лечение.

Abstract: in the course of the study, the peculiarities of changes in the lipid composition of the blood of victims with polytrauma at different periods of surgical treatment of injuries of the musculoskeletal system were established.

Key words: polytrauma, blood lipid composition, early and delayed surgical treatment.

Введение

Политравма, являясь мощным травматическим стрессором, о чем свидетельствует повышение уровня кортизола у больных с политравмой [1], приводит к возникновению многочисленных «поломов» в системах жизнеобеспечения организма, что неизбежно влечет за собой целый спектр метаболических нарушений. В остром периоде травматической болезни формируются метаболические проявления срочной адаптации, связанные в основном с катаболическими процессами, которым, прежде всего, подвержены белки. Как показано ранее, при политравме, наряду со снижением уровня общего белка, развивается диспротеинемия, характеризующаяся снижением содержания альбуминов и увеличением α_1 , α_2 и γ -глобулинов и «белков острой фазы» - фибриногена; усиленный распад белков и нарушение их синтеза приводит к повышению в плазме концентрации креатинина и мочевины [2, 3, 4, 5, 6, 7, 10].

Роль липидного обмена особенно возрастает в период посттравматического шока, в связи с переключением энергетического метаболизма с углеводного пути на липидный. Повышение энергетических затрат приводит к увеличению липолиза [8]. Липиды, мобилизованные из жировых депо, в постагрессивном периоде используются в качестве одного из главных энергетических источников для жизненно-важных органов.

Цель настоящего исследования - изучение изменений липидного обмена у пострадавших с политравмой при различных сроках оперативного лечения повреждений опорно-двигательного аппарата.

Материалы и методы исследования

В клиническое исследование вошли 60 пострадавших с политравмой (мужчин - 43, женщин - 17), средний возраст $39,5 \pm 3,6$ лет, в тяжелом состоянии (степень тяжести по шкале АРАСНЕ-III ≈ 76 баллов), с

кровопотерей $\approx 1,2$ л. Из исследования были исключены пострадавшие с черепно-мозговой и/или абдоминальной травмой. Пациентам основной (1-й) группы проведено раннее оперативное лечение повреждений опорно-двигательного аппарата (1-е сутки от момента травмы). Группу сравнения (2-ю) составили пострадавшие с отсроченным оперативным лечением (позднее 3-х суток после травмы). В контрольную группу вошли 20 практически здоровых людей в возрасте 20-50 лет. При поступлении и на 1, 2, 3, 5, 7, 10, 15, 21-е сутки после травмы у пациентов в венозной крови определяли: содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов низкой (ЛПНП), очень низкой (ЛПОНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), аполипопротеина А1 (апо-А1) и В (апо-В) автоматизированным методом на анализаторе HITACHI-912 (USA), с использованием наборов той же фирмы.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы «IBM SPSS Statistics 20». Вычисляли среднее арифметическое значение (M), ошибку средней арифметической величины (m). В случае нормального распределения признака использовали t-критерий Стьюдента. Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В посттравматическом периоде политравмы увеличение уровня общего холестерина (ОХС) происходило только у пациентов с отсроченным оперативным лечением - на 15-е, 21-е сутки, по-видимому, в результате стимуляции его синтеза в гепатоцитах.

У пациентов с политравмой с 5-х суток наблюдения повышалось содержание холестерина в ЛПНП и со 2-х - в ЛПОНП, что, возможно, связано с компенсаторным усилением синтеза печенью основных транспортных форм липидов, направленным на восстановление энергетического резерва и пластического субстрата клеточных мембран в

ответ на включение гуморальной активности при травме. Это подтверждала динамика триглицеридов (ТГ), уровень которых возрастал со 2-х суток.

При политравме, наряду с повышением ХС в ЛПНП и ЛПОНП, снижалось содержание ХС ЛПВП при поступлении пострадавших в стационар, что возможно связано с усиленной отдачей эфиров ХС липопротеидами высокой плотности липопротеидам низкой и очень низкой плотностей. Низкое содержание ХС в ЛПВП сохранялось до конца периода наблюдения (21-е сутки), что может свидетельствовать о преобладании процессов доставки холестерина и жирных кислот в структуры клеток над процессами их выведения.

У пострадавших с политравмой при поступлении и в первые сутки после травмы происходило значительное уменьшение уровня β -липопротеидов за счет выраженности катаболических процессов.

Функциональные свойства ЛП разной плотности зависят от их белковых компонентов. У больных с политравмой на протяжении всего периода наблюдения содержание апо-А1 практически не отличалось от показателей здоровых доноров, что может характеризовать сохранность структуры и функциональных свойств ЛПВП. В то же время, у больных с ранним оперативным лечением на 1-е сутки отмечали более низкое, чем с отсроченным лечением содержание апо-В (в 2,2 раза, $P < 0,05$). У пациентов с отсроченной операцией уровень апо-В повышался со 2-х суток, по-видимому, в связи с нарушением связывания ЛПНП клеточными рецепторами. Индекс соотношения аполипопротеинов (апо-А1/ апо-В) у пострадавших с политравмой был снижен на протяжении всего периода наблюдения. Выявленные изменения в аполипопротеиновом составе крови (апо-А1, апо-В) позволили использовать эти показатели для оценки тяжести состояния больных с политравмой [9].

Различия по уровню холестерина и триглицеридов в крови больных основной группы и группы сравнения отсутствовали. В то же время,

проведение раннего оперативного лечения, в отличие от отсроченного, сопровождалось более выраженным перераспределением холестерина между липопротеидами высокой и низкой плотностей (на 7-е и 10-е сутки наблюдения). Это, по-видимому, связано с индуцированием регенераторных процессов в клетках пациентов основной группы, что подтверждалось стабильным аполипопротеиновым составом крови (апо-А1, апо-В) и отсутствием выраженного увеличения β -липопротеидов с 5-х по 15-е сутки наблюдения. Увеличение же аполипопротеинового индекса (апо-А1/апо-В) свидетельствует о сохранении количественной и качественной белковой структуры аполипопротеинов. Снижение аполипопротеинового индекса (апо-А1/апо-В) у больных с отсроченной операцией вызвано повышенным уровнем апо-В, что, в свою очередь, может быть обусловлено нарушением связывания ЛПНП клеточными рецепторами, поскольку взаимодействие апо-В - рецептор является наиболее уязвимым звеном в транспорте липидов.

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что при политравме возникает гипертриглицеридемия и уменьшается содержание β -липопротеидов; возникает дислипопротеинемия: повышается ХС в ЛПНП и ЛПОНП, снижается - в ЛПВП.

При отсутствии различий по уровню холестерина и триглицеридов в крови больных основной группы и группы сравнения установлено, что проведение раннего оперативного лечения сопровождается более выраженным перераспределением холестерина между липопротеидами высокой и низкой плотностей.

Разные сроки оперативного вмешательства на опорно-двигательном аппарате отражаются на белковых компонентах ЛП разной плотности: у больных с отсроченной операцией повышался уровень апо-В и снижался аполипопротеиновый индекс (апо-А1/апо-В).

Список литературы:

1. Агаджанян В.В., Устьянцева И.М., Макшанова Г.П., Петухова О.В., Крупко О.В. Стресс-реактивность биологических систем организма у пострадавших с политравмой в зависимости от сроков оперативного лечения // Материалы VII съезда ортопедов-травматологов России. – Новосибирск, 2002. – С. 377-378.
2. Агаджанян В.В., Макшанова Г.П., Петухова О.В., Устьянцева И.М. Метаболические реакции организма в остром периоде политравмы // Материалы V Международного конгресса «Парентеральное и энтеральное питание». - Москва, 2001. - С. 123.
3. Агаджанян В.В., Устьянцева И.М., Макшанова Г.П., Петухова О.В. Особенности изменений белкового обмена у пациентов с политравмой в зависимости от сроков оперативного лечения повреждений опорно-двигательного аппарата // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 2002. - № 4. - С. 9-12.
4. Бердюгин О.В. Иммунологические параметры в процессы регенерации костной ткани // Иммунология, 2009. - С. 171-175.
5. Макшанова Г.П., Устьянцева И.М., Агаджанян В.В., Петухова О.В. Системные нарушения метаболизма у больных с политравмой при различных сроках оперативного лечения // Материалы Всероссийской научно-практической конференции. - Л.-Кузнецкий, 2003. - С. 174.
6. Макшанова Г.П., Петухова О.В., Устьянцева И.М. Динамика лабораторных показателей у пострадавших с политравмой // Материалы Всероссийской научно-практической конференции. - Новокузнецк, 2004. - С. 258-261.
7. Макшанова Г.П., Устьянцева И.М., Петухова О.В., Агаджанян В.В. Влияние сроков оперативного лечения больных с политравмой на белковый состав и ферментативную активность крови // Медицина в Кузбассе. - 2005. - № 3. - С. 51-54.

8. Селиванова А.В., Марченков Ю.В. Патофизиологические аспекты изменения обмена веществ у пациентов с тяжелой механической травмой // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2014. - Т. 58. № 3. - С. 88-92.

9. Способ оценки тяжести состояния больных в острый период политравмы / Агаджанян В.В., Крупко О.В., Макшанова Г.П., Петухова О.В., Устьянцева И.М. - Патент на изобретение № 2181488; 20.04.2002.

10. Устьянцева И.М., Петухова О.В., Макшанова Г.П., Пронских А.А., Агаджанян В.В. Особенности метаболических реакций организма у больных в остром периоде политравмы // Диагностика и лечение политравм / IV пленум Российской ассоциации ортопедов-травматологов.- Ленинск-Кузнецкий, 1999. - С. 91-92.

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА ПРИ ПОЛИТРАВМЕ

Макшанова Г.П.¹, Будаев А.В.¹, Разумов А.С.¹, Олейник П.А.², Олейник И.Р.², Жалсрай А.³, Третьяк В.М.¹

¹ *ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»*

Минздрава России, Россия, г. Кемерово

² *ГБУЗ ККЖД им. Л.С. Барбараша, НИИ КПССЗ, Россия, г. Кемерово*

³ *Институт традиционной медицины и технологии, Монголия,
г. Улаанбаатор*

HEMOSTASIS SYSTEM IN POLYTRAUMA

Makshanova G.P.¹, Budaev A.V.¹, Razumov A.S.¹, Oleinik P.A.²,
Oleinik I.R.², Zhalsray A.³, Tretiak V.M.¹

¹ *Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

²*GBUZ KKKD named after L.S. Barbarash, Research Institute of the CPSSZ,
Russia, Kemerovo*

³*Institute of Traditional Medicine and Technology, Mongolia,
Ulaanbaator*

Аннотация: в ходе проведенного исследования установлено, что при политравме возникает гиперкоагуляция, более выраженная у пострадавших с отсроченным оперативным лечением повреждений ОДА, что сопровождается развитием у них местных осложнений (эндобронхит, остеомиелит, некрозы, пролежни, уретрит).

Ключевые слова: политравма, раннее и отсроченное оперативное лечение повреждений опорно-двигательного аппарата, система гемостаза.

Abstract: in the course of the study, it was found that hypercoagulation occurs with polytrauma, more pronounced in victims with delayed surgical treatment of OD injuries, which is accompanied by the development of local complications (endobronchitis, osteomyelitis, necrosis, bedsores, urethritis).

Key words: polytrauma, early and delayed surgical treatment of injuries of the musculoskeletal system, hemostasis system.

Введение

Одной из важнейших особенностей развития политравмы является взаимное отягощение, обусловленное множественностью механических повреждений и многофакторностью воздействия. При этом каждое повреждение усугубляет тяжесть общей патологической ситуации, протекает тяжелее, чем при изолированной травме [7].

Одним из основных факторов, запускающих каскад патофизиологических процессов при политравме, наряду с множественными повреждениями тканей, шоком и гипотермией, является коагулопатия [10].

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Коагулопатия возникает из-за дисфункций тромбоцитарно-сосудистого и ферментативного звеньев гемостаза, истощения многих факторов свертывания крови, активации фибринолитической системы [7].

Коагулопатия при политравме может явиться одной из причин нарушения микроциркуляции, которая, в свою очередь, усугубляет гипоксию, обусловленную кровопотерей и нарушением агрегационной и деформационной способности эритроцитов [3, 5] вследствие изменения формы эритроцитов [4]. Усиление гипоксии в отдельных органах и тканях может способствовать развитию местных осложнений.

Поэтому целью настоящей работы явилось изучение нарушения системы гемостаза у больных при политравме с разными сроками оперативного вмешательства на опорно-двигательном аппарате и влияния этих нарушений на формирование местных осложнений.

Материалы и методы исследования

В клиническое исследование вошли 60 пострадавших с политравмой (мужчин - 43, женщин - 17), средний возраст $39,5 \pm 3,6$ лет, в тяжелом состоянии (степень тяжести по шкале APACHE-III ≈ 76 баллов), с кровопотерей $\approx 1,2$ л. Из исследования были исключены пострадавшие с черепно-мозговой и/или абдоминальной травмой. Пациентам основной (1-й) группы проведено раннее оперативное лечение повреждений опорно-двигательного аппарата (1-е сутки от момента травмы). Группу сравнения (2-ю) составили пострадавшие с отсроченным оперативным лечением (позднее 3-х суток после травмы). В контрольную группу вошли 20 практически здоровых людей в возрасте 20-50 лет. При поступлении и на 1, 2, 3, 5, 7, 10, 15, 21-е сутки после травмы у пациентов в венозной крови определяли: количество тромбоцитов и средний объем тромбоцитов (на анализаторе «Sismex XT 4000i», Япония); протромбиновый индекс (ПТИ) и концентрацию фибриногена в плазме крови - на коагулометре STA

СОМПАСТ («Stago», Франция); способность тромбоцитов к агрегации - на агрегометре фирмы «BIO/DATA Corporation» (США).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы «IBM SPSS Statistics 20». Вычисляли среднее арифметическое значение (M), ошибку средней арифметической величины (m). Использовали t-критерий Стьюдента. Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У больных с политравмой при поступлении в стационар отмечали тромбоцитопению (количество тромбоцитов снижалось на 11%), которая сохранялась до 5-х суток и была, вероятно, обусловлена гемодилюцией [9]. При этом у пострадавших с ранним оперативным лечением на 1-е и 2-е сутки их количество было ниже, чем с отсроченным лечением (на 19% и 26% соответственно, $P < 0,05$). Затем происходило постепенное увеличение количества тромбоцитов (с 10-х по 21-е сутки превышали контрольные цифры в среднем на 54%, $P < 0,001$).

Средний объем тромбоцитов (MPV) увеличивался в обеих группах. При этом у больных с ранней операцией MPV был повышенным с момента поступления до 5-х (в среднем по срокам на 9%, $P < 0,05$), а с отсроченной - до 7-х суток наблюдения (в среднем на 12%, $P < 0,001$), то есть до того момента, когда сохранялась тромбоцитопения. Разница между группами по MPV возникала только на 7-е сутки (на 14%, $P < 0,001$).

На фоне количественных сдвигов тромбоцитов отмечены выраженные нарушения коагуляционного потенциала крови, проявляющиеся в гиперкоагуляции - 2-я более длительная фаза, сменяющая кратковременную фазу гипокоагуляции, возникающую сразу вслед за травмой [8]. Так, на момент поступления пациентов в стационар протромбиновый индекс (ПТИ) увеличивался. В последующем ПТИ сохранялся повышенным - в 1-й группе до 10-х суток во 2-й - до конца

наблюдения. При этом более выраженное увеличение ПТИ отмечали при отсроченном оперативном лечении (на 1, 2 и с 5-х по 10-е сутки наблюдения). Повышение ПТИ свидетельствует об активации внешнего пути системы гемостаза [2].

Важным фактором нарушения агрегатного состояния крови является повышение количества фибриногена в крови [6]. При политравме уровень фибриногена в крови увеличивался с первых суток и достигал максимальных значений на 5-е–7-е сутки (в 3,8-3,6 раза, $P < 0,001$, соответственно, относительно исходного значения). К 21 суткам наблюдения уровень фибриногена в среднем по группам в 2,9 раза ($P < 0,001$) превышал исходные показатели. На протяжении всего периода наблюдения достоверных различий по концентрации фибриногена между группами выявлено не было.

Фибриноген, образуя растворимые комплексы с фибрин-мономером и продуктами деградации фибриногена (ПДФ), индуцирует агрегацию тромбоцитов. При политравме отмечали усиление агрегационной способности тромбоцитов при использовании различных индукторов (АДФ, адреналин, ристомицин), более выраженное у пострадавших с отсроченным оперативным лечением. Так, при использовании в качестве индуктора АДФ у пострадавших 2-й группы агрегация тромбоцитов была выше с 5-х по 15-е сутки, адреналина - в период с 5-х по 21-е сутки, ристомицина - с 7-х по 15-е сутки исследования.

Более значимые расстройства в системе гемостаза у пострадавших с отсроченным оперативным лечением повреждений ОДА могли приводить к нарушениям кровотока в сосудах микроциркуляторного русла [1], усугубляя гипоксию в отдельных органах и тканях и способствуя развитию местных осложнений у этих больных в виде эндобронхита (19,6 % случаев), остеомиелита (7,8 % случаев), некрозов и пролежней (4,2 % случаев), острого уретрита (3,9 % случаев).

Заключение

При политравме развивается гиперкоагуляция (увеличение количества тромбоцитов, ПТИ, фибриногена, агрегационной способности тромбоцитов).

Более значимые расстройства в системе гемостаза происходят у пострадавших с отсроченным оперативным лечением повреждений ОДА.

Усиление свертывания крови у пострадавших с отсроченным оперативным лечением повреждений ОДА сопровождается развитием местных осложнений (эндобронхит, остеомиелит, некрозы, пролежни, уретрит).

Список литературы

1. Жирнова Н.А. Лабораторная диагностика острого периода травматической болезни при политравме: дисс. ... канд. биолог. наук. СПб, 2010. - 120 с.
2. Колесников В.В. Нарушения системы гемостаза при тяжелой травме // Тольяттинский медицинский консилиум. 2011. № 3-4. С. 114-121.
3. Макшанова Г.П., Устьянцева И.М., Агаджанян В.В. Обратимая агрегация эритроцитов у пациентов с политравмой // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН. - Иркутск, 2002. - Т. 2, №6. - С. 181-185.
4. Макшанова Г.П., Устьянцева И.М., Агаджанян В.В. Морфология эритроцитов периферической крови у больных с политравмой при различных сроках оперативного лечения (по данным сканирующей электронной микроскопии) Материалы Всероссийской конференции «Многопрофильная больница: проблемы и решения». - Л.-Кузнецкий, 2003. - С. 177.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

5. Макшанова Г.П., Устьянцева И.М., Хохлова О.И. Система крови у пострадавших с политравмой при различных сроках оперативного лечения // Политравма. - 2017. - № 2. - С. 42-49.

6. Немченко Н.С., Денисов А.В., Жирнова Н.А. Особенности синдрома полиорганной недостаточности при тяжелых травмах: диагностика риска развития // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2012. № 3. С. 18-23.

7. Шапкин, Ю.Г. Политравма: учеб. пособие / Ю.Г. Шапкин, П.А. Селиверстов; Саратов. гос. мед. ун-т. - Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2018 - 92с.

8. Щеколова Н.Б., Мудрова О.А., Зубарева Н.С. Динамика клинико-лабораторных изменений у пострадавших с множественными и сочетанными повреждениями опорно-двигательной системы // Пермский медицинский журнал. 2015. Т. XXXII, №4. С. 57-62.

9. Gando S, Otomo Y. Local hemostasis, immunothrombosis and systemic disseminated intravascular coagulation in trauma and traumatic shock. Crit. Care Med. 2015; 19(1): 502-511.

10. Pfeifer, R. Diagnostics and treatment strategies for multiple trauma patients [Text] / R. Pfeifer, H.C. Pape // Chirurg. - 2016. - Vol. 87, №2. - P. 165-175.

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОКОРРЕКЦИИ РАССТРОЙСТВ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ С УЧЁТОМ ГЕНДЕРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ

Мирворисова З.Ш., Файзуллаева К.Р., Бабарахимова С.Б.

магистры кафедры психиатрии

**FEATURES OF PSYCHOCORRECTION OF EATING DISORDERS IN
PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA, TAKING INTO
ACCOUNT GENDER CHARACTERISTICS**

Mirvorisova Z.SH., Fayzullayeva K.R., Babarakhimova S.B.

Masters of the Department of Psychiatry

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

Аннотация. В статье представлены результаты исследований расстройств пищевого поведения у пациентов с параноидной шизофренией, которые позволяют оптимизировать психофаркотерапию и психокоррекционную тактику с учётом гендерных особенностей клинических проявлений заболевания.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, расстройства пищевого поведения, гендерные различия.

Abstract. The article presents the results of studies of eating disorders in patients with paranoid schizophrenia, which allow to optimize psychopharmacotherapy and psychocorrectional tactics, taking into account the gender characteristics of the clinical manifestations of the disease.

Keywords: paranoid schizophrenia, eating disorders, gender differences

Актуальность проблемы исследования расстройств пищевого поведения у пациентов с параноидной шизофренией с учётом гендерных особенностей обусловлена их разнообразием, сложностями верифицирования и формирующейся фармакорезистентностью, а также несоблюдением пациентами предписаний врачебных назначений [1,3]. В

литературе научных работ, посвящённых дигестивным нарушениям у пациентов шизофренического профиля, очень мало и в основном они исследуют клинические проявления данного явления, не акцентируя внимания на гендерные различия [2,6]. В существенно меньшей степени изучены методы психотерапевтического вмешательства у пациентов с параноидной шизофренией, коморбидной с расстройствами пищевого поведения [4,5].

Цель исследования: изучить особенности дигестивных нарушений у женщин и мужчин с параноидной шизофренией для улучшения медико-психологической помощи данному контингенту больных.

Материалы и методы исследования: в исследование были включены 33 пациентов с параноидной шизофренией, находившихся на стационарном лечении в психиатрической больнице. Среди них лиц женского пола было 15 пациентов и 18 мужчин с расстройствами пищевого поведения. В ходе исследования использованы клиничко-психопатологический и катамнестический методы исследования. Из психометрических методов использованы Шкала Calgary, Шкала PANSS, EAT-40: тест отношения к приему пищи (диагностика анорексии и булимии) а также ретроспективный анализ историй болезней пациентов. На следующем этапе собранные результаты исследований подвергли статистической обработке. При изучении материала, помимо подробных клинических историй болезни, на всех больных заполнялись стандартизированные карты оценки основных клинических и клиничко-патогенетических параметров заболевания, необходимых для проведения статистического анализа. Всем пациентам проводилась психокоррекционная работа в виде групповых сеансов арт-терапии.

Результаты и обсуждения: из 33 обследованных больных у 65% диагностирована параноидная шизофрения с непрерывным типом течения F-20.00, у 35% обследованных - параноидная шизофрения с эпизодическим

типом течения F-20.01. Инициальный этап параноидной шизофрении приходился на период дебюта заболевания в возрасте 30-35 лет отличался средне-прогредиентным течением. В обследованной группе в результате тестирования с помощью Шкалы Calgary, выявлено наличие депрессивных расстройств различной степени выраженности, более чем у половины пациентов было отмечено наличие депрессии средней степени выраженности (55%), у 36% обследуемых – депрессии лёгкой степени и у 10% пациентов – регистрировалась депрессия тяжёлой степени. Гендерные различия в тяжести депрессивной симптоматики распределились следующим образом: у мужчин депрессия легкой степени была выявлена в 68% случаев и в 31% случаев диагностирована депрессия средней степени тяжести, а у женщин депрессия средней степени тяжести встречалась чаще – в 70% случаев, депрессия легкой степени выявлена у 29% больных. Клинические проявления эмоциональной сферы у мужчин отличались большей представленностью дисфорических состояний с включениями гипоманиакальной симптоматики гневливого характера. По результатам, полученным после выхода больных из депрессии, каждая из сопоставляемых групп обнаружила свои особенности по нарушениям пищевого поведения: для большинства больных параноидной шизофренией с непрерывным типом течения было свойственно аноректическое пищевое поведение с отказом от еды на почве наличия острой продуктивной психосимптоматики в виде расстройств восприятия и бредовых умозаключений, для группы больных с параноидной шизофренией с эпизодическим типом течения наблюдалось булимическое пищевое поведение на фоне аффективно-бредовой патологии маниакального состояния и отказы от еды в структуре депрессивного симптомокомплекса с бредовыми включениями самоуничтожения, самообвинения и греховности. Гендерные особенности дигестивных нарушений у женщин преимущественно были представлены склонностью к избыточному

перееданию, формированием метаболического синдрома. У мужчин нарушения пищевого поведения чаще всего проявлялись отказами от еды, употреблением биологически активных пищевых добавок, способствующих похуданию, что приводило к снижению комплайенса и рецидиву эндогенного процесса. Практически у всех наблюдаемых пациентов в результате психологического обследования были выявлены специфические симптомы, характерные для шизофренического процесса, а именно, как снижение избирательности познавательных процессов (актуализация необычных, нестандартных, латентных свойств и отношений предметов, перцептивных образов, речевых связей), тенденция к широким обобщениям, символичность и необычность опосредованных образов, особый когнитивный стиль, связанный с высоким уровнем абстрактности, креативностью, выбором нестандартных стратегий при решении мыслительных задач. Основным методом психотерапевтического вмешательства явилась арт-терапия с использованием антистресс-раскрасок трафаретов «Еда». Большинство пациентов мужского пола с удовольствием выполняли задания психотерапевта, в основном использовали яркие теплые краски в ходе проведения арт-терапии. В отличие от мужчин, лица женского пола выбирали холодные цвета палитры красок для раскрашивания картинок с едой, мотивируя свой выбор отвращением к пище и отсутствием аппетита. Статистическая обработка и анализ полученных результатов эффективности, проводимой психокоррекционной работы свидетельствовали в пользу правильности выбора психотерапевтической тактики.

Данные исследования позволяют оптимизировать комплексный подход к терапии дигестивных нарушений у пациентов с параноидной шизофренией, сократить количество госпитализаций, продлить сроки ремиссии и предотвратить возможные соматические осложнения. Полученные в ходе исследования результаты способствуют улучшению

планирования оказания фармакотерапии в комбинации с психотерапией. Используемые интегративные методы психотерапии для пациентов с параноидной шизофренией с учётом гендерных особенностей в условиях психиатрических больниц помогут оптимизировать реабилитацию пациентов с ограничительным пищевым поведением.

Выводы: таким образом, установлено, что гендерные особенности дигестивных нарушений у женщин преимущественно были представлены склонностью к избыточному перееданию, формированием метаболического синдрома. У мужчин нарушения пищевого поведения чаще всего проявлялись отказами от еды, употреблением биологически активных пищевых добавок, способствующих похуданию, что приводило к снижению комплайенса и рецидиву эндогенного процесса. Полученные в ходе исследования результаты способствуют улучшению планирования оказания фармакотерапии в комбинации с психотерапией.

Список литературы:

1. Антохин Е.Ю. Гендерные аспекты психогенных депрессий: особенности клиники, подходы к терапии // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. - №2. - С.52-60
2. Бабарахимова С.Б., Шаханская О.В., Искандарова Ж.М. Личностные особенности женщин с депрессивными расстройствами и их влияние на качество жизни // Сборники конференций НИЦ Социосфера 2013. – №21. – С.109-112.
- 3 Демидова, Т. Ожирение проблема всех возрастов и всех стран / Т. Демидова // Диабет. Образ жизни. - 2000. - № 2. - С. 38—41.
- 4 Крылов, В. И. Аффективные нарушения у больных с патологией пищевого поведения / В. И. Крылов // Соц. и клин, психиатрия. 1994. - Т. 4, № 1.-С. 19-23

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Ромацкий, В. В. Феноменология и классификация нарушений пищевого поведения : аналитический обзор литературы, часть II / В. В. Ромацкий, И. Р. Семин // Бюллетень сибирской медицины. 2006. - №4. - С. 83.

5. Neumarker, K. Perspectives of eating disorders from the Charite Hospital in Berlin / K. Neumarker, A. Bartsch // Eur. Child Adolesc. Psychiatry. 2003. -V. 12.-P. 14—19.

6. Matveeva A.A., Sultonova K.B., Abbasova D.S. et al. Optimization of psycho-diagnostics of emotional states // Danish Scientific Journal. 2020.VOL 3, No 5 pp. 24-27

ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ УЧРЕЖДЕНИЯ, ОКАЗЫВАЮЩЕГО СТАЦИОНАРНУЮ ПОМОЩЬ

Мохонько Л.А.¹, Кушч О.В.², Астахова Н.В.³

¹*клинический ординатор*

²*начальник отдела качества, д.м.н.*

³*специалист отдела качества*

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний», Россия, г. Кемерово*

WAYS TO IMPROVE THE ACTIVITIES OF THE INSTITUTION PROVIDING INPATIENT CARE

Mokhonko L.A.¹, Kushch O.V.², Astakhova N.V.³

¹*clinical resident*

²*head of Quality department, Doctor of Sciences in Medicine*

³*quality department specialist*

*Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Russian
Federation, Kemerovo*

Аннотация: Рассмотрены типичные проблемы оказания медицинской помощи в условиях стационара. Представлены пути улучшения деятельности учреждения, оказывающего стационарную помощь. Приведен анализ результатов проведения внутреннего аудита медицинской организации.

Ключевые слова: качество медицинской помощи, внутренний аудит, стационар.

Abstract: This paper shows common drawbacks of medical care service in inpatient hospitals. We propose a range of strategies for improving service of hospitals, providing surgical care. The analysis is based on the internal audit of a medical organization.

Keywords: quality of medical care, internal audit, inpatient hospital.

Достижение стабильно высоких показателей качества медицинской помощи является приоритетной задачей системы здравоохранения. От организации медицинской стационарной помощи и качественного ее исполнения зависит эффективность лечения. В настоящее время при оказании медицинской помощи в стационаре имеется ряд типичных проблем: отсутствие оборудования и навыков персонала для оказания неотложной помощи в приемных отделениях, неадекватные реанимационные действия, нарушение клинических рекомендаций и стандартов, стандартных операционных процедур, недостатки во взаимодействии и преемственности специалистов, неполный сбор анамнеза, сбои в работе критического оборудования, выработка неадекватной стратегии ведения больных стационара, несвоевременное и запоздалое оказание помощи [1].

Одним из инструментов выявления проблемных зон лечебно-диагностического процесса и выработки путей их устранения является проведение внутренних аудитов.

Настоящее исследование выполнена на без специализированного учреждения, оказывающего медицинскую помощь. Учреждение

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

соответствует требованиям международных стандартов серии ISO 9000. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 785н "Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности", в организации внедрена и функционирует система внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности (ВККиБМД) [2]. Выступая для высшего руководства дополнительным источником информации о состоянии дел, внутренние аудиты способствуют выявлению несоответствий в процессах и становятся потенциалом для улучшений. Кроме того, внутренние аудиты способствуют успешному прохождению проверок со стороны контрольных и надзорных органов.

В третьем квартале 2022 года проведен внутренний аудит по требованиям ВККиБМД. Чек-листы для проведения аудита составлены в соответствии со второй версией предложений (практических рекомендаций) по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации (стационаре) ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора (далее – Практические рекомендации), которая действует с 1 сентября 2022 года.

Оценка результатов аудита проводилась в соответствии с методикой, изложенной в Практических рекомендациях:

– Организация должна соответствовать по каждому направлению Практических рекомендаций более чем 70% составляющим критерия в каждом направлении.

– Медицинская организация должна соответствовать всем обязательным составляющим критерия, которые выделены в Практических рекомендациях жирным шрифтом.

Соответствие составляющим критерия в организации может быть двух видов:

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Расчет % соответствия составляющих критерия в каждом направлении Практических рекомендаций проводится по формуле:

$$K_{ск}/C_{ск} * 100\%,$$

где: $K_{ск}$ – количество составляющих критерия, соответствующих требованиям Практических рекомендаций;

$C_{ск}$ – общее количество составляющих критерия в направлении.

Неприменимые составляющие критерия исключаются из суммы составляющих критерия в направлении ($C_{ск}$) и не учитываются при расчете [3].

Градация оценок в общем по всем разделам:

– соответствие требованиям выше 80% – система эффективная, требует контроля и минимальных улучшений;

– соответствие требованиям на уровне 70% - 80% (по каждому из разделов в отдельности) - система в целом эффективна, требуются корректировки по отдельным разделам работы;

– соответствие требованиям менее 70% - система неэффективна, выявлены значительные нарушения в большинстве разделов работы МО, требуются существенные изменения.

По результатам проведения аудита по каждому направлению составлен отчет по утверждённой форме, в котором указаны выявленные несоответствия (НС), замечания (ЗМ), предложения по улучшению (ПУ) (табл. 1):

Таблица 1

Сводные результаты по процессам по направлениям ВКК и БМД

№	Направление ВКК и БМД	ПУ	ЗМ	НС	Всего
1.	Управление качеством и безопасностью медицинской деятельности	6	2	0	8
2.	Система управления работниками	3	1	2	6

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

3.	Идентификация личности пациентов	3	2	0	5
4.	Эпидемиологическая безопасность	10	2	0	12
5.	Лекарственная безопасность. Фармаконадзор	8	2	2	12
6.	Контроль качества и безопасности обращения медицинских изделий	7	2	1	10
7.	Организация экстренной и неотложной помощи в стационаре. Организация работы приемного отделения	3	9	4	16
8.	Преемственность медицинской помощи	3	13	3	19
9.	Хирургическая безопасность	10	4	0	14
10.	Профилактика рисков, связанных с переливанием донорской крови и ее компонентов, препаратов из донорской крови	2	0	0	2
11.	Безопасность среды в медицинской организации	13	3	3	19
12.	Организация ухода за пациентами (сестринские манипуляции)	4	5	0	9
13.	Организация оказания медицинской помощи на основе данных доказательной медицины	5	0	0	5
14.	Обеспечение принципов пациентоцентричности при осуществлении медицинской деятельности	9	5	3	17
Всего:		86	50	18	154

По итогам оценки результатов внутреннего аудита, три направления системы эффективны, требуют контроля и минимальных улучшений: эпидемиологическая безопасность (90,1%), лекарственная безопасность и

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

фармаконадзор (87,9%), профилактика рисков, связанных с переливанием донорской крови и ее компонентов, препаратов из донорской крови (97,4%).

Соответствие требованиям на уровне 70% - 80%, что требует корректировки, по шести направлениям - управление качеством и безопасностью медицинской деятельности (77,7%), система управления работниками (76,7%), идентификация личности пациентов (78,1%), безопасность среды в медицинской организации (70,3%), организация ухода за пациентами, контроль качества и безопасности обращения медицинских изделий (70,8%).

Наиболее проблемными, требующими существенных изменений, признаны пять направлений – организация экстренной и неотложной помощи (56,6%), преемственность медицинской помощи (63,2%), хирургическая безопасность (61,1%), организация оказания медицинской помощи на основе данных доказательной медицины (67,8%), обеспечение принципов пациентоцентричности при оказании медицинской помощи (54,2%).

Результаты аудита ВККиБМД становятся основой для формирования плана корректирующих мероприятий по учреждению (рис.1). Ведущие специалисты по направлениям деятельности учреждения проводят анализ выявленных несоответствий, разрабатывают мероприятия по их устранению (коррекция) и предупреждению (корректирующие действия). Мероприятия по направлениям, продемонстрировавшим уровень соответствия требованиям менее 70%, планируются как приоритетные. Назначаются ответственные за выполнение мероприятий, устанавливаются сроки их реализации.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

ПЛАН КОРРЕКТИРУЮЩИХ МЕРОПРИЯТИЙ

№ _____ от _____

Источник информации (внутренний/внешний аудит, АВР, другие)	НС/ЗМ/ПУ	Содержание наблюдения	Направление ВККнБМД	Ответственные	Исполнители	Срок исполнения	Результат: подтверждение выполнения/обоснование невыполнения
Внутренний аудит	ПУ	Прописать и утвердить порядок информирования пациентов, родственников и их законных представителей о правах и обязанностях в медицинской организации со ссылками на локальные документы.	Обеспечение принципов пациентоцентричности и при осуществлении медицинской деятельности	Иванов И.И.	Петров П.П.	31.12.2022	
Внутренний аудит	НС	В отделениях стационара отсутствуют специальнооборудованные душевые и туалеты для лиц с ограниченными возможностями	Безопасность среды в медицинской организации	Сидоров С.С.	Кузнецов К.К.	31.12.2022	

Рис. 1 – План корректирующих мероприятий

Заключения по результатам аудита являются основой для планирования стратегических карт учреждения на будущий год.

Список литературы

1. Руголь Л.В. Проблемы организации стационарной медицинской помощи и подходы к ее модернизации / Л. В. Руголь, И. М. Сон, В. И. Стародубов, Л. И. Меньшикова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2020. – Т. 66. – №1. – С. 1.
2. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности: Приказ Минздрава России от 31.07.2020 № 785н (ред. от 09.10.2019) : [Зарегистрировано в Минюсте России 02.10.2020 N 60192]. – Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 20.11.2022).
3. Предложения (практические рекомендации) по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации (стационар), вторая версия: официальное издание: утвержден ФГБУ «Национальным институтом качества» Росздравнадзора от

01.03.2022: введен в действие 01.09.2022.

**КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ И БЕЗ НАРУШЕНИЯ
УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

Олейник И.Р.¹, Макшанова Г.П.², Олейник П.А.¹, Каретникова В.Н.^{1,2},
Голубовская Д.П.², Осокина А.В.¹, Жалсрай А.³

¹ ГБУЗ КККД им. Л.С. Барбараша, НИИ КПССЗ, Россия, г. Кемерово

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Россия, г. Кемерово

³ Институт традиционной медицины и технологии, Монголия,
г. Улаанбаатор

**CLINICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS
WITH AND WITHOUT IMPAIRED CARBOHYDRATE METABOLISM**

Oleynik I.R.¹, Makshanova G.P.², Oleynik P.A.¹, Karetnikova V.N.^{1,2},
Golubovskaya D.P.², Osokina A.V.¹, Zhalsray A.³

*IGBUZ KKKD named after L.S. Barbarash, Research Institute of the CPSSZ,
Russia, Kemerovo*

² Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo

*³Institute of Traditional Medicine and Technology, Mongolia,
Ulaanbaator*

Аннотация: при проведении сравнительного ретроспективного анализа регистра пациентов с ХСН с наличием и отсутствием нарушения углеводного обмена показана сопоставимость по основным клинико-анамнестическим характеристикам, за исключением распространенности АГ и ОНМК в анамнезе; выявленные различия закономерно отразили

параметры углеводного обмена (гликемия натощак), концентрации мочевины в плазме крови, количества тромбоцитов в общем анализе крови и более выраженные изменения правого желудочка; отмечена низкая частота назначения группы ингибиторов SGLT2 пациентам с ХСН и НУО, а так же оставление без внимания пациентов без НУО с гипергликемией.

Ключевые слова: нарушения углеводного обмена, предиабет, сахарный диабет (СД) 2 типа, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), фракция выброса.

Abstract: a comparative retrospective analysis of the register of patients with CHF with the presence and absence of carbohydrate metabolism disorders showed comparability in the main clinical and anamnestic characteristics, with the exception of the prevalence of hypertension and ONMC in the anamnesis; the revealed differences naturally reflected the parameters of carbohydrate metabolism (fasting glycemia), the concentration of urea in blood plasma, the number of platelets in the general blood test and more pronounced changes in the right ventricle; there was a low frequency of prescribing a group of SGLT2 inhibitors to patients with CHF and NUO, as well as ignoring patients without NUO with hyperglycemia.

Keywords: carbohydrate metabolism disorders, prediabetes, type 2 diabetes mellitus (DM), chronic heart failure (CHF), ejection fraction.

Введение

Актуальность проблемы коморбидности у пациентов кардиологических клиник не вызывает сомнений. В качестве одного из состояний, значимо влияющих на качество жизни и долгосрочную выживаемость пациента, выступают нарушения углеводного обмена (НУО). Сахарный диабет (СД) 2 типа принято рассматривать в качестве независимого фактора риска при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Впервые влияние СД на вероятность наступления и развития более тяжелого тече-

ния ишемической болезни сердца (ИБС), было продемонстрировано еще в 40-х годах прошлого века во «Фремингемском исследовании». В настоящее время установлено, что в возрастной группе от 45 до 74 лет риск прогрессирования ХСН при наличии СД выше, по сравнению с общей популяцией, для мужчин в 2 раза и для женщин в 5 раз [1]. Также согласно выводам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Американской диабетической ассоциации (ADA) только наличие в анамнезе предиабета, увеличивает риск формирования и прогрессирования ХСН от 9 до 58% [2]. В мире примерно 352 миллиона человек страдают предиабетом, из которых у 35-50% в течение пяти лет развивается сахарный диабет 2 типа [3]. Хотя предиабет обычно протекает бессимптомно, но борьба с ним на ранних этапах является мерой предотвращения СД 2 типа и его осложнений. Данные мета-анализа Хяоуан Саи показали, что предиабет был связан с повышенным риском смертности от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции и у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Таким образом, скрининг и надлежащее лечение пациентов с предиабетом способствует первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Так, в когортном исследовании Уайтхолла II переход от предиабета, определяемого глюкозотолерантным тестом, к нормогликемии был связан примерно с 50% снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний или смерти по сравнению с сохранением предиабета или прогрессированием его в диабет [5].

Установлено, что ХСН прослеживается в анамнезе у 10-30% всех пациентов с СД 2 типа и особенно часто встречается у лиц старше 70 лет. В то же время, у пациентов с длительным течением ХСН, диабет 2 типа выявляется в 30-40% случаев [6]. Лица с установленным СД 2 типа на 33% чаще госпитализируются в кардиологические стационары по поводу де-

компенсации сердечной недостаточности, чем аналогичные пациенты без диабета [7].

Цель настоящего исследования - выявить особенности клинического портрета пациентов с ХСН в зависимости от статуса углеводного обмена по данным регистра ХСН ГБУЗ КККД им. Л.С. Барбараша.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе ГБУЗ КККД им. Л.С. Барбараша и заключалось в анализе историй болезни 100 пациентов, включенных в регистр ХСН вне зависимости от их углеводного статуса, за период с августа 2019 по сентябрь 2020 года. Основным критерием разделения на группы явилось наличие нарушения углеводного обмена (НУО) в анамнезе. Из медицинской документации были проанализированы, систематизированы клиничко-анамнестические, лабораторные и инструментальные данные пациентов с НУО и без него.

Статистическая обработка произведена в программе Статистика 10.

Результаты исследования и их обсуждение

Из 100 проанализированных пациентов, основную массу составляли мужчины - 77%, доля женщин составляла 23%. Медиана возраста исследуемых - 65 лет [59;70]; медиана роста 170 см [164;175]; медиана веса 80 кг [70,5;90]; медиана индекса массы тела (ИМТ) составила 28,2 кг/м² [25,5;32].

Причины последних госпитализаций распределились следующим образом: 34% - с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, 26% - с целью хирургического вмешательства по поводу сердечно-сосудистой патологии, 22% - с острым коронарным синдромом (инфаркт миокарда, прогрессирующая стенокардия, впервые возникшая стенокардия), оставшиеся 18% пациентов находились на реабилитации и плановом обследовании.

ИМТ выше нормы имели 53 из 66 пациентов (34 не имели данных в историях болезни). Артериальная гипертензия (АГ) в анамнезе была

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

установлена у 84 пациентов из 100. Перенесли ИМ в анамнезе 64% пациентов. Стенокардия и желудочковые нарушения ритма установлены у 56% пациентов. Большинство пациентов, включенных в регистр имеют II стадию ХСН - 92%, ПА стадия установлена у 51%, ПБ стадия у 41% пациентов. Скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД EPI менее 60 мл/мин/1,73м² была установлена у 40% исследуемых. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе у 14 пациентов из 100. Сопутствующая патология в анамнезе: у 6% онкопатология, у 7% хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), у 6% заболевания щитовидной железы.

В первую группу вошли 32 пациента с НУО, из них 22 мужчин (68,75%), 10 женщин (31,25%). Медиана возраста - 68 лет [61;71]. Структура НУО в основной группе пациентов представлена СД у 27, из них у 3-х - впервые выявленный СД, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) у 5 пациентов. В группу сравнения включено 68 человек без НУО, из них 55 мужчин (80,88%), 13 женщин (19,12%). Медиана возраста пациентов составила 65 лет [56;70].

Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, а также ФВ ЛЖ (по Симпсону - 25,5% [21;30,5] и 28% [23;35]). Пациенты обеих групп не имели различий по наличию в анамнезе стенокардии, постинфарктного кардиосклероза, желудочковых нарушений ритма, а также сопутствующей патологии (онкологические заболевания, ХОБЛ, хронической болезни почек). Не обнаружено достоверных различий между двумя группами по стадии ХСН: I стадия ХСН отмечена у 3,1% пациентов с НУО и 5,9% пациентов без НУО, ПА стадия - у 40,6% и 55,9%, соответственно, ПБ стадия - у 40,6% пациентов с НУО и у 38,2% без НУО, III стадия в основной группе (с НУО) составила 9,4%, в группе сравнения (без НУО) не обнаружены пациенты с данной стадией ХСН.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

В основной группе достоверно чаще встречалась АГ в анамнезе (93,7% случаев против 78% случаев в группе без НУО). Так же у пациентов с НУО чаще отмечался IV функциональный класс (ФК) ХСН (50% случаев против 28%), тогда как у пациентов без НУО достоверно чаще отмечали II ФК ХСН (44,1% случаев против 19% случаев в группе с НУО). По I и III ФК ХСН пациенты достоверно не различались. Пациенты с НУО в анамнезе чаще имели указание на перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), по сравнению с лицами группы сравнения (25% случаев против 8,8 %).

При оценке результатов лабораторного исследования установлено, что, несмотря на то, что количество тромбоцитов в крови, концентрация общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) находились в пределах нормы, у пациентов группы сравнения (без НУО) было более высокое значение количества тромбоцитов ($212 \times 10^9/\text{л}$ [188;269] против $186,5 \times 10^9/\text{л}$ [154;224], $p < 0,05$), концентрации общего холестерина (4,05 ммоль/л [3,3;4,9] против 3,12 ммоль/л [2,8;3,8], $p < 0,05$), а также ЛПНП (2,2 ммоль/л [1,8;2,8] против 1,8 ммоль/л [1,4;2,3], $p < 0,05$). В то же время, у пациентов с НУО определялись более высокие значения концентрации мочевины в сыворотке крови (10 ммоль/л [6,9;12,1] против 7 ммоль/л [5,7;8,4], $p < 0,05$) и гликемия натощак в первый день госпитализации (7,1 ммоль/л [6,0;9,3] против 5,6 ммоль/л [5,1;6,2], $p < 0,05$).

При оценке результатов инструментального исследования (эхокардиография - ЭхоКГ) установлено, что в группе сравнения (без НУО) чаще встречались пациенты с установленной диастолической дисфункцией левого желудочка (35,3% случаев против 12,5% случаев у пациентов с НУО). В то же время, у пациентов с НУО определялись более высокие значения размеров правого желудочка (2,6 см [2,3;2,8] против 2,2 см [2,0;2,6], $p < 0,05$).

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

В выписном эпикризе 17-ти из 32 пациентов (53,1%) с НУО даны рекомендации по диете и наблюдению у эндокринолога на амбулаторном этапе. Остальным 15 пациентам (46,88%) даны рекомендации по приему на амбулаторном этапе пероральных гипогликемических препаратов и соблюдению диеты, из них 7-ми пациентам предложена комбинированная терапия, 3 пациентам назначены препараты группы ингибиторов SGLT-2. Инъекционная гипогликемическая терапия инсулином назначена 4 пациентам (12,5 %). Только соблюдение диеты рекомендовано 8 (25%) пациентам с НУО. Без рекомендаций по образу жизни и терапии на амбулаторный этап были выписаны 5 пациентов (15,6 %) с НУО.

В группе сравнения без НУО в диагнозе и анамнезе, по данным выписного эпикриза у 4-х пациентов (5,9 %) определили гипергликемию натощак при поступлении и при выписке (концентрация глюкозы $\geq 6,1$ ммоль/л); у 12 пациентов (17,6 %) из данной группы гипергликемия (концентрация глюкозы $\geq 6,1$ ммоль/л) определена за время госпитализации однократно. На амбулаторном этапе 2 пациентам было рекомендовано соблюдение диеты, одному - консультация эндокринолога.

Заключение

Проведенный сравнительный ретроспективный анализ регистра пациентов с ХСН показал сопоставимость больных с наличием и отсутствием НУО по основным клинико-анамнестическим характеристикам.

У пациентов основной группы (с НУО) в анамнезе достоверно чаще встречалась АГ и перенесенное ОНМК; чаще отмечался IV функциональный класс (ФК) ХСН.

У пациентов группы сравнения (без НУО) было более высокое количество тромбоцитов, концентрация общего холестерина и ЛПНП; у пациентов с НУО - более высокая концентрация мочевины в сыворотке крови и глюкозы натощак в первый день госпитализации.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

По данным ЭхоКГ в группе сравнения (без НУО) чаще встречались пациенты с установленной диастолической дисфункцией левого желудочка, у пациентов с НУО определялись более высокие значения размеров правого желудочка.

Отмечена низкая частота назначения группы ингибиторов SGLT2 пациентам с ХСН и НУО и оставление без внимания пациентов без НУО с гипергликемией.

Список литературы

1. Марданов Б.У., Корнеева М.Н., Ахмедова Э.Б. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: отдельные вопросы этиопатогенеза, прогноза и лечения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(6):743-748.

2. Ceriello A., Catrinou D., Chandramouli C., et al.; D&CVD EASD Study Group. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Nov 6;20(1):218.

3. Mutie P.M., Pomares-Millan H, Atabaki-Pasdar N, Jordan N, Adams R, Daly NL, Tajes JF, Giordano GN, Franks PW. An investigation of causal relationships between prediabetes and vascular complications. *Nat Commun.* 2020 Sep 14;11(1):4592. Erratum in: *Nat Commun.* 2021 Jan 4;12(1):202.

4. Cai X, Zhang Y, Li M, Wu JH, Mai L, Li J, Yang Y, Hu Y, Huang Y. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ.* 2020 Jul 15;370:m2297.

5. Vistisen, D., Kivimäki, M., Perreault, L. et al. Reversion from prediabetes to normoglycaemia and risk of cardiovascular disease and mortality: the Whitehall II cohort study. *Diabetologia* 62, 1385–1390 (2019).

6. Ceriello, A., Catrinou, D., Chandramouli, C. et al. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management. *Cardiovasc Diabetol* 20, 218 (2021).

7. Cavender MA, Steg PG, Smith SC, Eagle K, Ohman EM, Goto S, et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death. *Circulation*. 2015; 132 (10):923–31.

**ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ SARS-CoV-2
РЕКОМБИНАНТНОГО ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ИНТЕРФЕРОНА
ЛЯМБДА-1**

Олейник Л. А.¹, Мадонов П. Г.¹

д.м.н., профессор

*¹ФГБУН Федеральный исследовательский центр Институт
цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук
Россия, Новосибирск*

**ANTIVIRAL ACTIVITY AGAINST SARS-CoV-2 RECOMBINANT
HUMAN INTERFERON LAMBDA-1**

Oleynik L. A.¹, Madonov P. G.¹

MD, Professor

*¹Federal State Budgetary Institution Federal Research Center Institute of
Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of
Sciences
Russia Novosibirsk*

Аннотация: в работе рассматривается противовирусная активность рекомбинантного человеческого интерферона лямбда-1 (ИФН λ -1) в отношении SARS-CoV-2. В ходе экспериментов на культуре клеток Vero E6 было выявлено, что рекомбинантный человеческий ИФН λ -1, обладает выраженной противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2, а

также обладает низкой цитотоксичностью в отношении культуры клеток Vero E6.

Ключевые слова: COVID-19, противовирусная терапия, ИФН λ -1.

Annotation: The antiviral activity of recombinant human interferon lambda-1 (IFN λ -1) against SARS-CoV-2 is considered. During experiments on Vero E6 cell culture, it was revealed that recombinant human IFN λ -1 has pronounced antiviral activity against SARS-CoV-2, and also has low cytotoxicity against Vero E6 cell culture.

Keywords: COVID-19, antiviral therapy, IFN λ -1.

Введение

В ходе пандемии, вызванной COVID-19, стало очевидным, что несмотря на значительные достижения фармацевтической индустрии, на сегодняшний день не существует эффективных универсальных препаратов для лечения вирусных инфекций. Одними из потенциально возможных противовирусных средств являются интерфероны, зарекомендовавшие себя как эффективные препараты для лечения и профилактики вирусных заболеваний. Интерфероны (ИФН) – естественные противовирусные цитокины, необходимые для эффективной защиты в ходе раннего противовирусного ответа. Интерфероны-лямбда открытые в 2003 году относятся к интерферонам III типа. Всего науке известно четыре представителя этого типа интерферонов, наиболее перспективным из которых для клинической практики является ИФН λ -1. Этот цитокин продуцируется эпителиальными клетками и обеспечивает защиту против вирусных инфекций на первой линии [1,2].

Цель исследования: на культуре клеток, инфицированных вирусом SARS-CoV-2 изучить противовирусную активность созданного рекомбинантного человеческого ИФН λ -1.

Объекты и методы исследования

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Исследуемый препарат - рекомбинантный человеческий интерферон λ -1 (рч ИФН λ -1). Оценку противовирусной активности ИФН λ -1 проводили с использованием культурального штамма вируса SARS-CoV-2, выделенного в 2020 году в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» из клинического образца пациента, инфицированного новым коронавирусом. Культуральный вирус SARS-CoV-2 был получен в результате инфицирования высоко чувствительной к коронавирусам клеточной культуры VeroE6.

С целью определения антивирусной активности ИФН λ -1, в тесте с преинкубацией, монослой клеток VeroE6 инкубировали с 4-кратными разведениями ИФН λ -1 в диапазоне концентраций 0,16-42500 нг/мл в культуральной среде в течение 12 часов при 37 °С. Затем клетки инфицировали одинаковой дозой вируса SARS-CoV-2 10^2 , инкубировали 3 суток и затем проводили учет результатов микроскопией по степени выраженности цитопатического действия (ЦПД) и посредством регистрации жизнеспособности клеток МТТ анализом (оптическая плотность при спектрофотометрии). Противовирусную активность ИФН λ -1 *in vitro* выражали через 50% ингибирующую концентрацию (IC₅₀) [1,2]. Антивирусную активность в тесте без преинкубации определяли аналогично, но внесение различных концентраций ИФН λ -1 происходило одновременно с инфицированием клеток. Статистическую обработку данных проводили с использованием статистической программы STATISTICA 12 (StatSoft Inc., USA).

Результаты и их обсуждение.

При анализе возможной цитотоксической активности ИФН λ -1 в отношении культуры клеток VeroE6 в диапазоне концентраций 0,16-42500 нг/мл нами было показано, что даже максимальная доза препарата 42500 нг/мл не оказывает значимого цитотоксического действия в сравнении с контролем клеток.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Результаты определения антивирусной активности ИФН λ -1 на монослое клеток VeroE6 в тесте с прединкубацией представлены в табл. 1. 50% ингибирующая концентрация ИФН λ -1 составила $6,4 \pm 2,9$ нг/мл. Тем самым, терапевтический индекс *in vitro* (отношение CC_{50} к IC_{50}) превышает 4000.

Концентрация ИФН λ -1(нг/мл)	ИФН λ -1	
	Сохранность монослоя	Оптическая плотность (OD_{540})
КК *	+++	$1,20 \pm 0,20$
42500	+++	$1,10 \pm 0,15$
10625	+++	$1,25 \pm 0,20$
2656	+++	$1,15 \pm 0,17$
664	+++	$1,10 \pm 0,13$
166	+++	$1,17 \pm 0,15$
41,5	+++	$1,22 \pm 0,21$
10,3	+++	$1,12 \pm 0,15$
2,5	+	$0,55 \pm 0,12^{***}$
0,62	---	$0,16 \pm 0,10^{***}$
0,16	---	$0,18 \pm 0,10$
КВ **	---	$0,14 \pm 0,09$

Таблица 1

Противовирусная активность ИФН λ -1 в тесте с прединкубацией

Примечание: * – не инфицированные клетки VeroE6, отрицательный контроль; ** – клетки VeroE6, инфицированные вирусом, но не обработанные ИФН λ -1, положительный контроль, 100 % инфекции, от которого рассчитывали уровень ингибирования репродукции вируса ИФН λ -1; +++ - полная сохранность монослоя VeroE6; ++ - единичные фокусы ЦПД; + - 40-60% ЦПД; --- - полная гибель монослоя VeroE6; ***- $p < 0.05$.

Результаты исследования потенциальной активности ИФН λ -1 без прединкубации представлены в табл. 2. В данном тесте ИФН λ -1 проявил меньшую противовирусную эффективность, чем в тесте с прединкубацией.

Концентрация ИФН λ -1(нг/мл)	ИФН λ -1	
	Сохранность монослоя	Оптическая плотность (OD ₅₄₀)
КК *	+++	1,25±0,22
42500	+	0,60±0,20
10625	+	0,55±0,13***
2656	---	0,18±0,12***
664	---	0,20±0,13
166	---	0,19±0,15
41,5	---	0,18±0,11
10,3	---	0,15±0,15
2,5	---	0.12±0,10
0,62	---	0.16±0,14
0,16	---	0.14±0,15
КВ **	---	0.18±0,14

Таблица 2

Противовирусная активность ИФН λ -1 в тесте без прединкубации

Примечание: * – не инфицированные клетки VeroE6, отрицательный контроль; ** – клетки VeroE6, инфицированные вирусом, но не обработанные ИФН λ -1, положительный контроль, 100 % инфекции, от которого рассчитывали уровень ингибирования репродукции вируса ИФН λ -1; +++ - полная сохранность монослоя VeroE6; + - 40-60% ЦПД; --- - полная гибель монослоя VeroE6; ***- p<0.05.

Заключение

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Созданный рекомбинантный человеческий ИФН λ -1 обладает очевидной противовирусной активностью в отношении вируса SARS-CoV-2 *in vitro*. Противовирусное действие ИФН λ -1 находится в широком диапазоне концентраций. При предварительном добавлении к клеткам и 12 часовой прединкубации перед инфицированием IC_{50} ИФН λ -1 находится в низких значениях концентраций ($6,4 \pm 2,9$ нг/мл). В тесте без прединкубации показано, что ИФН λ -1 проявляет меньшую, но при этом достоверную активность. Очевидно, что при одновременном воздействии на культуру клеток вируса и ИФН λ -1, интерферон включает механизм противовирусной защиты, но не успевает в полной мере его реализовать. Однако, следует принимать во внимание то обстоятельство, что в данном эксперименте концентрация вирусных частиц достаточно высокая, и возможно, при её уменьшении эффективность ИФН λ -1 при одновременном введении повысится. Полученные экспериментальные данные инициируют дальнейшие исследования по созданию оптимальных фармацевтических субстанций и готовых лекарственных форм на основе ИФН λ -1.

Список литературы

1. O'Brien, TR. Weak Induction of Interferon Expression by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Supports Clinical Trials of Interferon- λ to Treat Early Coronavirus Disease 2019 / TR O'Brien, DL Thomas, SS Jackson, L Prokunina-Olsson, RP Donnelly, R Hartmann// Clin Infect Dis. – 2020. - № 12. -С. 1410-1412.
2. Salka, K. Innate IFN-lambda responses to dsRNA in the human infant airway epithelium and clinical regulatory factors during viral respiratory infections in early life. / K. Salka, M. Arroyo, E. Chorvinsky, K. Abutaleb, GF. Perez, S. Wolf, X. Xuchen, J. Weinstock, MJ. Gutierrez, M. Pérez-Losada, DK. Pillai, G. Nino// Clin Exp Allergy. – 2020.- №9.-С.-1044-1054.

3. Svyatchenko, VA. Antiviral photodynamic therapy: Inactivation and inhibition of SARS-CoV-2 in vitro using methylene blue and Radachlorin /V.A. Svyatchenko, S.D. Nikonov, A.P. Mayorov, M.L. Gelfond, V.B. Loktev. // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. -2021.- №3- С. 1-5

4. Кириллук, И.А. Цитотоксичность нитроксильных радикалов в отношении опухолевых и диплоидных клеток человека in vitro и оценка их противовирусной активности / И.А Кириллук., В.А. Святченко, Д.А. Морозов, Е.И. Казачинская, Н.Н. Киселев, С.М. Бакунова, М.А. Войнов, В.Б. Локтев, И.А. Григорьев // Антибиотики и химиотерапия.- 2012 - №1 - С.3-12

**ПОЛИСАХАРИДНЫЙ ГЕЛЬ С ИНКАПСУЛИРОВАННЫМ
МАСЛОМ ОБЛЕПИХИ (*HIPPOPHAE RHAMNOIDES*):**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Олимов М.А.¹, Шарофова М.У.², Ходжаева Ф.М.³

¹ ассистент кафедры морфологии медицинского факультета,

Таджикский национальный Университет, г. Душанбе, РТ;

² д.м.н., директор, Институт медицины Авиценны и фармакологии, г.

Душанбе, РТ; зав. лаборатории биологических наук и биотехнологий,

Центр по исследованию инновационных технологий Национальной

академии наук Таджикистана;

³к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической

фармакологии, ТГМУ имени Абуали ибни Сино

**POLYSACCHARIDE GEL WITH ENCAPSULATED OIL OF SEA
BUCKTHORN (*HIPPOPHAE RHAMNOIDES*): EXPERIMENTAL
STUDY**

Olimov M.A.¹, Sharofova M.U.², Khojaeva F.M.³

¹Assistant of the Department of Morphology, Faculty of Medicine of the Tajik National University, Dushanbe, Tajikistan

²Doctor of Medical Sciences, Director of the Institute of Avicenna's medicine and Pharmacology; Head of the laboratory of the Center for Research of Innovative Technologies of the National Academy of Sciences of Tajikistan, Dushanbe

³PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology with a course in clinical pharmacology, TSMU named after Abuali ibn Sino

Аннотация. Исследование направлено на изучение физиологических (морфологических) особенностей заживлений экспериментально - термическим воздействием вызванной ожоговой раны у крыс с использованием геля на основе пектина и абрикосового экссудата содержащего облепиховое масло, и его местно-регенерирующего действия.

Ключевые слова: регенерация, ожог, рана, кожа, пектин, экссудат, *Hipporhae rhamnoides*.

Цель: исследование естественного (физиологического) процесса восстановления ожоговой раны у крыс полисахаридным гелем с инкапсулированным маслом *Hipporhae rhamnoides*.

Появление раны разной этиологии и патогенез течения ранозаживляющего процесса представляют собой сложный механизм. Ответная реакция организма в ответ на повреждение тканей влечёт за собой комплекс последовательных физиологических процессов. Общая патофизиология заживления раны проходит ступенчатые стадии: альтерация (повреждения), экссудация (выход жидкой части крови и клеток воспаления за пределы сосудистого русла) и пролиферация (восстановления утраченных тканей путём образования рубца) [1-3]. На сегодняшний день, общепринятые методы терапии ран и ожогов кардинально отличаются от применяемых ранее тактик последних десятилетий. Более углублённо

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

изучены последовательность стадии течения воспаления, патогенез ожоговой болезни и её осложнений. В зависимости от тяжести ожоговой травмы изучаются течение раневого процесса различными методами лечения, в том числе альтернативными [3-5].

На воспроизведённой модели у экспериментальных животных подтверждён ранозаживляющий эффект новой субстанции. На основании проведенных экспериментов мы убедились в том, что применение полисахаридного геля способствует ускоренному формированию грануляционной ткани в пределах эпидермиса, дермы и подкожно-жировой клетчатки. Ограничивает деструктивные изменения и обеспечивает равномерное созревание соединительной ткани, способствуя процессу эпителизации с полным закрытием дефекта.

Материал и методы. Проведение данного исследования основывалось на использовании новой гелевой формы, а именно полисахаридного композита с инкапсулированным маслом облепихи для регенерации постожоговых ран, по сравнению с естественным (физиологическим) восстановлением кожи у опытных животных. Для изучения ранозаживляющих свойств полисахаридного геля с инкапсулированным маслом *Hippophae rhamnoides*, были проведены эксперименты на двух группах лабораторных крыс разного пола - по 6 особей в каждой группе. Кожа, подкожная клетчатка, мышцы со срезом аппликаций с участком здоровой кожи на месте раны, размером 2x4 см., служили материалом для морфологических исследований. После фиксации срез каждого образца обезживали в спирте возрастающей концентрации и для последующих действий проводили через промежуточные среды хлороформа, хлороформ-парафина и парафина. Изготовленные срезы толщиной 8-10 микрон заливались в парафине, окрашивались гематоксилином-эозином для оценки исследуемых тканей. Гистологические

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

срезы изготавливались на микротоме МС-2. Микроскопические препараты исследовались под микроскопом Carl Zeiss - Axiostar plus.

Результаты и обсуждения. В ходе эксперимента в контрольной и опытной группах животных были проведены гистологические исследования на седьмые, четырнадцатые, двадцать первые сутки. Сделаны фотографии микроскопических препаратов окрашенных гематоксилином эозином, х100 описания.

В первой (контрольной) группе животных наблюдения ввелись без лечения. Заживление нанесённых термических ожогов протекало по типу естественного процесса - неполной репаративной регенерации с формированием рубцовой ткани. В зоне демаркационного воспаления наблюдался отёк тканей и полнокровие сосудов (на 7-ые сутки). На 14-ые сутки эксперимента грануляционная ткань была представлена сосудами капиллярного типа и диффузно инфильтрирована лимфоцитами. Зона повреждения на 14-ые сутки эксперимента была покрыта струпом. В одном случае частично наблюдалось покрытие гнойными наложениями с наличием свободно и фагоцитированных колоний бактерий. На 21-ые сутки (рис.1) эксперимента во всех наблюдениях в области термического воздействия наблюдался неравномерный пласт созревающей соединительной ткани, отсутствие на значительном протяжении центральной зоны эпителиальной выстилки с покрытием струпа из фибрина.

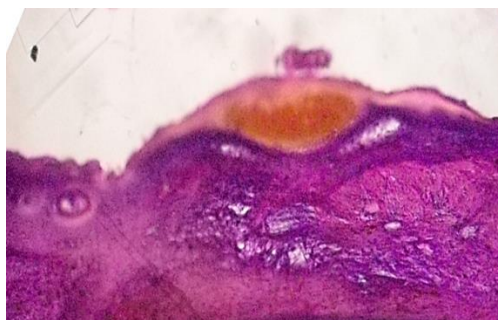


Рис. 1. Неравномерный пласт созревающей соединительной ткани, 21-ые сутки. Окраска гематоксилином эозином, х100.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Во второй (опытной) группе животных вызванные ожоговые раны орошались гелем на основе полисахаридов пектина и абрикосового экссудата содержащего облепиховое масло - *Hipporhae rhamnoides*. На 7-ые сутки после эксперимента были видны участки местами рыхлой и немного отёчной незрелой грануляционной ткани. Зона термического воздействия в препаратах кожи на 14-ые сутки эксперимента была покрыта неравномерной толщины струпом высланная широким пластом созревающей грануляционной ткани. Грануляционная ткань уменьшалась и в виде пучков нарастало содержание соединительнотканых волокон. Покрытие эпидермисом периферических отделов регенерата и параллельно расположенные в виде пучков фуксинофильные коллагеновые волокна, струп из фибрина центральной части, обрывки некротизированных волокнистых структур, сегментированных лейкоцитов и уменьшение количества сосудов, наблюдаены на 21-ые сутки эксперимента (рис. 2).

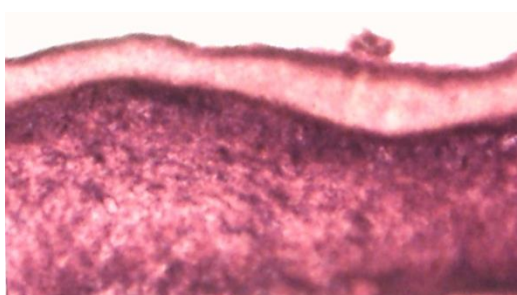


Рис. 2. Неравномерное расположение сосудов в центральной части регенерата, 21-ые сутки. Окраска гематоксилином эозином, x 100.

У опытных крыс заживление термических ожоговых ран в пределах эпидермиса, дермы и подкожно-жировой клетчатки по сравнению с физиологическим восстановлением у контрольных животных, после применения нового полисахаридного композита препятствовало проникновению микробов извне, способствуя эпителизации раны до полного закрытия дефекта.

Выводы. По итогам проведенного исследования можно заключить, что применение полисахаридного геля на течение многогранности раневого

процесса содействует ускоренному формированию грануляционной ткани ограничивая деструктивные изменения, а также способствует равномерному созреванию молодой соединительной ткани.

Применение новой субстанции – гель с инкапсулированным активным ингредиентом (полифенолы облепихового масла), показало перспективность применения разработанной системы местной доставки лекарственных (активных) веществ *Hippophae rhamnoides* для лечения ран и ожогов.

Благодарность

Работа выполнена при поддержке Международного центра Фогарти Национальных институтов здравоохранения США, грант № D43TW009672.

Эксперименты с животными были проведены при финансовой поддержке проекта Международного научно-технического центра Т-1419, за что авторы весьма благодарны.

Содержание является исключительной ответственностью авторов и не обязательно отражает официальную точку зрения Национальных институтов здравоохранения.

Список литературы

1. Луцевич О.Э., Тамразова О.Б., Шикунова А.Ю., Плешков А.С., Исмаилов Г.И.О., Воротилов Ю.В., Толстых П.И. Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран. ХИРУРГИЯ, 2011;5:72-77. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2016-18-1-21-24>.
2. Shamsara O, Muhidinov ZK, Jafari SM, Bobokalonov J, Jonmurodov A, Taghvaei M, Kumpugdee-Vollrath M. Effect of ultrasonication, pH and heating on stability of apricot gum-lactoglobuline layer nanoemulsions. International Journal of Biological Macromolecules. 2015;81:1019-25. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.09.056>.

3. Huang R., Hu J., Qian W., Chen L. and Zhang D. Burns & Trauma, 2021, 9, tkab026 <https://doi.org/10.1093/burnst/tkab026>.

4. Bobokalonov J, Muhidinov Z, Nasriddinov A, Jonmurodov A, Khojaeva F, Komilova G, Yusufi S., Liu LS. Evaluation of Extended-Release of Piroxicam Loaded Pectin-Zein Hydrogel Microspheres: In Vitro, Ex Vivo, and In Vivo Studies. Current Drug Delivery. 2022;19(10):1093-1101. doi:10.2174/1567201819666220304092012.

5. Kanokpranont S., Damrongsakkul S., Ratanavaraporn J., Aramwit P. An innovative bi-layered wound dressing made of silk and gelatin for accelerated wound healing. International Journal of Pharmaceutics. 2012, 15;436 (1-2):141-53. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.06.046. Epub 2012 Jul 4.

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ХОБЛ И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

Помыткина Т.Е.¹, Симанович Е.В.², Волчкова С.М.³

¹ *д.м.н., доцент*

² *ассистент*

³ *студент*

Кафедра поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, г. Кемерово

MAIN CAUSES OF COPD DEVELOPMENT AND METHODS FOR THEIR CORRECTION

Pomytkina T.E.¹, Simanovich E.V.², Volchkova S.M.³

¹ *MD Associate Professor*

² *assistant*

³ *Medical student*

*Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate Training and Nursing of
the Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia*

Аннотация. В течении нескольких десятилетий хроническая обструктивная болезнь легких остается значимой проблемой во всем мире. Российская Федерация входит в первую пятерку стран, где распространённость данного заболевания очень высока. Однако есть страны, где данная патология практически не встречается. Это можно объяснить рядом причин, включая различия в образе жизни людей и наличие контакта с разнообразными повреждающими агентами.

Ключевые слова. хроническая обструктивная болезнь легких, дыхательная недостаточность, курение, вредные производственные факторы.

Abstract: For several decades, chronic obstructive pulmonary disease has remained a significant problem worldwide. The Russian Federation, along with several other countries, is among the top five countries where the prevalence of this disease is very high. However, there are countries where it is practically not found. This can be explained by a number of reasons, including differences in people's lifestyle and the presence of contact with a variety of damaging agents.

Keywords. chronic obstructive pulmonary disease, obstructive bronchitis, smoking, harmful production factors.

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся устойчивым нарушением движения воздушного потока из легких. ХОБЛ неуклонно прогрессирует за счет усугубления ограничения воздушного потока. В основе патогенеза данного заболевания чаще всего лежит аномальная воспалительная реакция легочной ткани на раздражение различными патогенными частицами и газами, что вызывает хроническое воспаление бронхов с необратимым

сужением их просвета, нарушение эвакуации мокроты. При этом происходит переполнение легких воздухом, перерастяжение легочной ткани с формированием эмфиземы легких [1].

Согласно статистике, в 2015 году смертность от ХОБЛ в мире составила 3,2 млн. человек, что на 11,9% больше, чем в 1990 году. Более 80% этих смертей происходит в странах с низким и средним уровнем дохода [2]. Хорошо известно, что официальные статистические данные как правило занижены, т. к. представляемые статистические показатели основаны преимущественно на учете клинически выраженных стадий ХОБЛ, с которыми пациент обращается к врачу, но это делается не всегда. За период с 1980 по 2000 годы смертность от ХОБЛ выросла на 64% и с 2000 года сохраняет тенденцию к подъему. По данным ВОЗ, в настоящий момент хронические болезни легких являются одной из лидирующих причин смерти в мире.

Нужно отметить, что ВОЗ включает в понятие ХОБЛ такие заболевания как хронический бронхит и эмфизема легких. В нашей стране данные заболевания вынесены в самостоятельные нозологические единицы, хотя не редко протекают сочетано. В России, по данным Министерства здравоохранения и социального развития, заболеваемость ХОБЛ составляет 1,7 % (2,4 млн. больных), однако, фактическое число пациентов, страдающих от данного заболевания превышает эту цифру приблизительно в 5 раз. Основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ является прогрессирование основного заболевания с развитием острой дыхательной недостаточности (38%), кардио-васкулярной патологии (42%), развитие опухоли легкого (20%) [3].

Цель работы: Оценить факторы риска развития ХОБЛ, выявить способы воздействия на них с целью снижения смертности от данного заболевания.

Методы и материалы исследования. Теоретический анализ современной научной и научно-методической литературы.

Результаты и обсуждения. Все факторы, способствующие возникновению ХОБЛ можно подразделить на эндогенные и экзогенные. К экзогенным факторам относится воздействие вредных факторов окружающей среды, включая курение. Данные факторы играют основную роль в развитии ХОБЛ. Повреждающее действие на органы дыхания оказывает сжигание биомасс для приготовления пищи и обогрева жилых помещений, профессиональные вредности, пассивное курение и загрязнение воздуха вне помещений. Загрязнение воздуха на рабочем месте биологической, минеральной пылью, газами и дымом ассоциируется с большей распространенностью ХОБЛ. Табачный дым содержит вещества, которые вызывают воспаление, разрушающее ткани легких и бронхов. Пассивное курение не менее опасно [4]. На фоне этих факторов патология развивается медленно, чаще проявляется у людей старше 40 лет.

Частицы пыли диаметром более 10 нм оседают в верхних дыхательных путях, частицы более мелкого размера оседают в нижних дыхательных путях. Поэтому одним из ведущих факторов в развитии хронического воспаления органов дыхания являются мелкие частицы пыли, размер которых не превышает 5 нм. Неблагоприятные метеорологические условия (повышенная влажность воздуха, снижение скорости ветра, низкая или высокая температура воздуха), раздражающее воздействие аэрозолей вызывают увеличение сопротивления бронхов воздушному потоку, в результате чего наступает их спазм, а также нарушение мукоцилиарного клиренса, что способствует активному осаждению пылевых частиц и аллергенов в дыхательных путях. Сухой окружающий воздух высушивает слизистую способствуя более глубокому проникновению патогенных агентов.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Профессии, среди которых чаще всего встречаются пациенты с ХОБЛ: шахтеры; строители, аппаратчики химических производств [5], работа которых предполагает контакт с цементом и другими вредными производственными факторами; рабочие металлургической промышленности (горячая обработка металлов); железнодорожники; рабочие, занятые переработкой зерна, хлопка и производством бумаги. Но, при всем этом, курение значительно усиливает неблагоприятное действие профессиональных факторов.

Эндогенные факторы риска представляют собой генетические, эпигенетические и другие характеристики пациента, такие как бронхиальная гиперреактивность и бронхиальная астма в анамнезе, перенесенные тяжелые респираторные инфекции в детском возрасте.

К генетическому фактору относится врожденный дефицит альфа 1-антитрипсина - аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, предрасполагающее к развитию ХОБЛ, встречается менее чем в 1% случаев. Точная распространенность дефицита А1АТ в большинстве популяций неизвестна, у многих лиц он остается не диагностированным. По данным Европейского легочного фонда, в странах Европы распространенность дефицита А1АТ варьирует в пределах 1 к 1800–2500 новорожденным, что составляет порядка 125 тыс. человек. В Российской Федерации аналогичных масштабных исследований не проводилось. Однако, в 1984–2000 годах в РФ проведено исследование по определению уровня А1АТ в сыворотке крови у 366 пациентов с бронхообструктивными заболеваниями. Среди обследованных больных выявлено 11 (3,3%) гомозиготных носителей ZZ-аллелей и 5 (1,5%) носителей SS-аллелей [6].

Развитие ХОБЛ ассоциировано с полиморфизмом множества генов, но вклад их в развитие заболевания в настоящее время недостаточно изучен.

Заключение. Развитие хронической обструктивной болезни легких в большей степени вероятнее у людей среднего возраста с длительным

стажем курения в анамнезе. Полное излечение от данной патологии не описано, что скорее всего невозможно. Имеющиеся в настоящее время в арсенале врачей лекарственные препараты и средства физиотерапии способны облегчить симптомы, повысить толерантность к физической нагрузке, в следствии улучшить качество жизни, сократить риск преждевременной смерти.

Однако первостепенной задачей врача является своевременная диспансеризация больных с хронической обструктивной болезнью легких, включающая профилактическую работу: проведение бесед о здоровом образе жизни и отказе от курения, своевременное направление на санаторно-курортное лечение пациентов, работающих во вредных или опасных условиях труда, организацию школ здоровья.

Список литературы

1. Нелли Хамзина «Глобальная смертность от ХОБЛ увеличилась на 12%» от 17.08.2017г. – URL: <https://medvestnik.ru/content/news/Globalnaya-smertnost-ot-HOBL-uvlechilas-na-12.html> (дата обращения 18.11.2022).
2. Robert A. Wise Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). – URL:<https://www.msmanuals.com/en-gb/professional/pulmonary-disorders/chronic-obstructive-pulmonary-disease-and-related-disorders/chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd> (дата обращения 18.11.2022).
3. World Health Organization. Evidence-informed policy-making. 2016. – URL: <http://www.who.int/evidence> (дата обращения 18.11.2022).
4. Помыткина, Т.Е. Электронные сигареты и здоровье человека / Т.Е. Помыткина, Д.В. Кирсанова, Г.М. Кузьмин //Материалы III междунар. науч.-практ. конф.: «Организм и среда жизни» (к 206-летию со дня рождения Карла Францевича Рулье) - Кемерово, 2020. – С. 102-105.
5. Помыткина, Т.Е. СОХРАНЕНИЕ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ НА ХИМИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВАХ КУЗБАССА//Материалы трудов IV

международ. науч.-практ. конф.: «Организм и среда жизни» (к 207-летию со дня рождения Карла Францевича Рулье) - Кемерово, 2021. – С. 328-331.

6. Stoller JK, Aboussouan LS: A review of alpha- 1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185: 246–259.

ТЕРАПИЯ ГОНАРТРОЗА ХОНДРОПРОТЕКТОРАМИ

Помыткина Т.Е.¹, Симанович Е.В.², Гетман Д.А.³

¹ д.м.н., доцент

² ассистент

³ординатор

Кафедра поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, г. Кемерово

THERAPY OF GONARTHROSIS WITH CHONDROPROTECTORS

Pomytkina T.E.¹, Simanovich E.V.², Getman D. A.³

¹MD Associate Professor

²assistant

³resident

Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate Training and Nursing of the Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Аннотация. К остеоартритам относится группа метаболических дегенеративных заболеваний, при которых поражаются все компоненты сустава: суставной хрящ, капсула, субхондральная кость и периартикулярные ткани. Среди них отдельно выделяют остеоартрит

коленных суставов, поражение которых ведет к выраженным нарушениям функциональной активности и снижению качества жизни.

Ключевые слова. Остеоартрит, гликозаминогликан, румалон.

Abstract: Osteoarthritis is a group of metabolic degenerative diseases in which all components of the joint are affected: articular cartilage, capsule, subchondral bone and periarticular tissues. Among them, osteoarthritis of the knee joints is singled out separately, the defeat of which leads to pronounced violations of functional activity and a decrease in the quality of life.

Keywords: Osteoarthritis, glycosaminoglycan, rumalon.

Введение Гонартроз (деформирующий дегенеративный артрит или гипертрофический артрит) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов коленного сустава: хряща, субхондральной кости, менисков, синовиальной оболочки, связок, капсулы, а также периартикулярных мышц [1].

Согласно данным исследований последних лет частота артрита коленного сустава среди взрослого населения мира варьирует в широких пределах: от 6,9% до 38,5%, составляя в среднем от 7,3% до 21,5% [2]. Более половины всех пациентов относятся к возрастной группе моложе 65 лет. Вне зависимости от возраста у женщин заболевание развивается в 1,2-1,7 раз чаще, чем у мужчин [1,2].

Поражение коленных суставов всегда несет выраженное снижение качества жизни пациента. Даже при односторонним поражении, перераспределения нагрузки на здоровую ногу из-за попытки беречь больной сустав, в здоровом суставе приводят к постепенному возникновению остеоартрита, но за счет других патологических механизмов. Нередко пациенты начинают использовать трость в острые

периоды, что ведет к дополнительной нагрузке на плечевой и локтевой суставы с одной стороны и увеличению нагрузки на поясничный отдел позвоночника, с другой стороны. Поэтому лечение остеоартрита коленных суставов должно быть направлено не только на пораженный сустав, но и на протективное действие в отношении здоровых суставов.

Так же существует особая группа людей, коленные суставы которых подвергаются значительным перегрузкам, например, профессиональные спортсмены. Ими используются препараты для лечения остеоартрита в превентивных целях. Поэтому такие препараты должны обладать высокой степенью безопасности.

В лечения остеоартрита используются в основном группы препаратов, симптом-модифицирующие быстрого действия и замедленного действия.

К первой группе относят анальгетики, НПВП, глюкокортикоиды для внутрисуставного применения, трансдермальные лекарственные системы, используемые для уменьшения болевого синдрома и воспаления.

Ко второй группе относятся хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат, неомыляемые соединения авокадо, диацереин, препараты гиалуроновой кислоты, цель которых замедлить дегенеративные изменения в суставе [2].

В настоящее время имеется большая доказательная база на основании исследований, демонстрирующих положительный эффект от применения гликозаминогликанов не только как симптом-модифицирующих средств замедленного действия, но и как препаратов способных оказывать болезнь-модифицирующий эффект, а также протективное действие [3].

Цель исследования. Оценка эффективности применения препарата Румалон (гликозаминогликан-пептидный комплекс) у пациентов с гонартритом.

Методы и материалы исследования. В исследование было включено 19 пациентов с гонарtritом в возрасте старше 60 лет (9 мужчин и 10 женщин). Длительность заболевания составила от 5 до 10 лет. Всем пациентам был назначен препарат Румалон - гликозаминогликан-пептидный комплекс. Схема применения была выбрана стандартная пролонгированная: препарат вводили глубоко внутримышечно, в первый день — 0,3 мл, во второй день — 0,5 мл и далее 3 раза в неделю по 1 мл в течение 12 недель [4].

Оценку эффективности терапии определяли по субъективным данным при помощи шкалы боли (ВАШ) и опросника WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) [5]. Для фиксирования возможных побочных эффектов использовалась обратная связь с пациентом в конце каждой недели исследования.

Показатель WOMAC представляет собой вопросник для самостоятельного заполнения больным, состоит из 24 вопросов, характеризующих выраженность боли (5 вопросов), скованность (2 вопроса) и функциональную способность (17 вопросов) больных с гонартрозом и коксартрозом. Для заполнения анкеты WOMAC требуется 5-7 мин. Индекс WOMAC - высокоинформативный показатель, который широко используется для оценки эффективности медикаментозного и немедикаментозного (хирургического, физиотерапевтического) лечения. При проведении анализа данных учету подлежал суммарный индекс и также показатель по каждому разделу. Оценка проводилась вначале применения препарата и по окончании исследования [6]. Шкала ВАШ оценивалась так же дважды, использовалось описание боли с помощью слов и по 10 бальной шкале: 0-4 балла – дискомфорт, нет боли, 4.5-7 баллов – умеренная боль, 7.5-9 и более – сильная боль, 10 – нестерпимая боль.

Результаты и их обсуждения. После двенадцати недельного применения препарата Румалон отмечалось статистически значимое

уменьшение выраженности болевого синдрома по ВАШ ($5,3 \pm 1,2$ vs. $6,5 \pm 0,8$, $p < 0,001$). Все пациенты отметили положительный эффект, но с разной степенью выраженности.

Также было зафиксированы статистически значимые изменения суммарного индекса WOMAC – $1073,3 \pm 235,8$ против $1489,7 \pm 286,3$ ($p = 0,005$) в виде его снижения. А в результате анализа индекса WOMAC по основным разделам было отмечено снижение боли ($306,3 \pm 51,1$, против $211,6 \pm 56,1$ ($p = 0,001$)) и тенденция к восстановлению функций в повседневной деятельности (1058 ± 218 , через 4 месяца: $779,0 \pm 166,7$ ($p = 0,003$)). Достоверных данных за восстановление функции в коленных суставах за период терапии не получено ($124,8 \pm 21,0$, через 4 месяца: $110,2 \pm 5,3$ ($p = 0,25$)).

Заключение Согласно полученным данным, пациенты, получившие терапию гликозаминогликан-пептидным комплексом в течение четырех месяцев, отмечали улучшение самочувствия по данным визуальной аналоговой шкалы боли, суммарного индекса WOMAC и его разделам: выраженность боли в коленном суставе и затруднений в ежедневной активности. Побочное действие препарата не наблюдалось. Дополнительных жалоб со стороны суставной системы не отмечалось.

Список литературы

1. Венгеровский, А. И. Фармакология: учебник / А. И. Венгеровский. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 848 с.
2. Помыткина, Т. Е. Результаты применения препаратов гиалуроновой кислоты после артроскопических операций на коленном суставе в амбулаторных условиях // Т.Е. Помыткина, С.О. Кузнецова, А.А. Щетинина / Материалы междуна. науч. конф. «Психология. Спорт. Здравоохранение» (Санкт-Петербург, май 2020). – СПб: ГНИИ «Нацразвитие», 2020. – С. 71-74.

3. Martel-Pelletier J., Barr A.J., Cicuttini F.M., Conaghan P.G., Cooper C., Goldring M.B., Goldring S.R., Jones G., Teichtahl A.J., Pelletier J.P. Osteoarthritis. Nat Rev Dis Primers. 2016 Oct 13; 2: 16072 doi: 10.1038/nrdp.2016.72. PubMed PMID: 27734845

4. Травматология и ортопедия: учебник / А. В. Гаркави, А. В. Лычагин, Г. М. Кавалерский [и др.]. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 896 с.

5. Остеоартроз крупных суставов нижних конечностей: Руководство для врачей первичного звена / О. М. Лесняк, А. А. Попов, Д. М. Максимов, П. С. Пухтинская. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 144 с.

6. Усанова, А. А. Ревматология: учебное пособие / А. А. Усанова. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 408 с.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ВНЕЛЕГОЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Помыткина Т.Е.¹, Симанович Е.В.², Маслова Ж. И.³

¹ д.м.н., доцент

² ассистент

Кафедра поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, г. Кемерово;

³ студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, г. Кемерово

FEATURES OF DIAGNOSIS EXTRA-PULMONARY TB

Pomytkina T.E.¹, Simanovich E.V.², Maslova Z. I.³

¹ MD, associate professor,

³ assistant,

³medical student

*Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate Training and Nursing of
the Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

Аннотация. Внелегочные формы туберкулеза нередко сложно диагностировать из-за отсутствия специфической клиники. Одной из таких форм является абдоминальная форма туберкулеза. Пациенты с данным заболеванием, как правило длительное время лечатся у непрофильных специалистов симптоматически, что приводит к усугублению заболевания и возникновению осложнений.

Ключевые слова. абдоминальный туберкулез, диагностика, летальный исход.

Abstract. Extrapulmonary forms of tuberculosis are often difficult to diagnose due to the lack of a specific clinic. One of these forms is the abdominal form of tuberculosis. Patients with this disease, as a rule, are treated for a long time by narrow-profile specialists symptomatically, which leads to an aggravation of the disease and the occurrence of complications.

Keywords. abdominal tuberculosis, diagnosis, fatal outcome.

Введение. Уже несколько лет абдоминальная форма туберкулеза (АФТ) достаточно часто встречается среди заболеваний, с которыми обращаются к специалистам узкого профиля, таким как гастроэнтерологи, хирурги, инфекционисты, онкологи, терапевты. Сложности в ее диагностике связаны с отсутствием специфических жалоб, пациенты длительное время вынуждены консультироваться у разных специалистов, получать симптоматическое лечение, что приводит к прогрессированию заболевания и возникновению осложнений. С появлением первых симптомов, пациенты как правило обращаются в общую лечебную сеть, где постановкой диагноза, определением дальнейшей тактики в отношении

пациента и лечением занимаются врачи поликлиники, от знаний и умений которых зависит дальнейшая судьба пациента [1].

Цель исследования: Оценить зависимость исхода абдоминальной формы туберкулеза от своевременной постановки диагноза.

Объекты и методы исследования. Анализ современной научной и научно-методической литературы.

Результаты и их обсуждение. Выделяется 4 механизма распространения АФТ: 1. Первичное изолированное поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в результате реактивации туберкулёзного мезаденита; 2. Первичный абдоминальный туберкулёз с последующей диссеминацией в лёгкие, являющийся результатом прогрессирования предыдущего варианта с гематогенным распространением инфекции из туберкулёзных очагов брюшной полости в лёгкие; 3. Одновременное развитие туберкулёза органов брюшной полости (ОБП) и лёгких при генерализации эндогенной инфекции; 4. Развитие АФТ при прогрессирующем деструктивном туберкулёзе лёгких с массивным бактериовыделением энтерогенным путём [1].

Наличие легочной формы туберкулеза приводит к поражению ЖКТ. Туберкулезная интоксикация нарушает регенераторные способности слизистой оболочки ЖКТ, прием пациентами противотуберкулезных препаратов, вызывает нарушение кишечной микрофлоры. Что создает дополнительные условия для проникновения возбудителя и развитие специфического поражения кишки. Туберкулез способен поражать различные органы ЖКТ. Чаще других при абдоминальном туберкулезе поражаются: кишечник (илеицекальный угол), брюшина, мезентериальные лимфатические узлы [1].

Воспалительные тканевые реакции при АФТ: 1. Альтернативные: Туберкулезные гранулемы имеют обширную зону казеозного некроза. 2. Пролиферативные.: Типичные гранулемы со скудным казеозным некрозом и

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

преобладанием эпителиоидноклеточных элементов, лимфоцитов и гигантских клеток Пирогова-Лангханса, локализующиеся на слизистых оболочках полых органов, брюшине, лимфатических узлах. 3. Альтернативно-пролиферативные [2].

Варианты течения АФТ: 1. Острое: Клиника развивается очень быстро в течение от одного до трех месяцев, характеризуется яркими симптомами интоксикации, маркерами общего воспаления (белки острой фазы, повышение СОЭ, нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы). Своевременная диагностика и лечение приводят к выздоровлению. При отсутствии лечения через 3 месяца наступает летальный исход. 2. Подострое: Заболевание начинается постепенно от трех до шести месяцев. При своевременно начатом лечении возможно наступление выздоровления. При отсутствии лечения наступает смерть через полгода. 3. Хроническое: Хроническое течение возникает у пациентов независимо от начала заболевания, из-за их недисциплинированности, несвоевременной диагностики врачами общей лечебной сети. При хроническом течении наблюдаются обострения и рецидивы. Своевременно начатое лечение приводит к излечению, в противном случае смерть наступает через год. 4. Бессимптомное: Какие-либо жалобы и симптомы отсутствуют [2,3].

Стандартами диагностики АФТ являются: цитологическое исследование с окраской по Цилю-Нильсену, иммуногистохимическая реакция с туберкулезными антителами и наиболее чувствительный и специфичный молекулярно-генетический метод ПЦР, который позволяет определить возбудителя [1]. Окончательная роль в диагностике АФТ принадлежит обнаружению при гистологическом исследовании в пораженных органах и тканях специфических гранул, представляющих участок казеозного некроза, окруженного эпителиоидными клетками, гигантскими клетками Пирогова-Лангханса и лимфоцитами по периферии [4].

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

В подавляющем большинстве случаев АФТ является случайной диагностической находкой в терапевтической, хирургической, онкологической практике, иногда диагностируется уже посмертно. Ежегодно увеличивается частота поражения ОБП [4]. Существуют факторы, способствующие увеличению количества случаев заболеваний АФТ: неблагоприятные социальные и экономические факторы, рост иммунодефицитных состояний, формирование антибиотикорезистентности [2, 4]. Несвоевременная диагностика достаточно часто приводит к развитию у пациентов осложнений, которые связаны с патоморфологическими изменениями в органах брюшной полости [1, 2, 3].

Туберкулез ассоциированный эзофагит чаще осложняется образованием фистул или свищей в трахею, бронхи, плевральную полость, в крупные сосуды. Туберкулез кишечника часто осложняется перфорациями язв и кишечным кровотечением. Абдоминальный туберкулезный лимфаденит чаще осложняется образованием свищей и абсцессов; пролежней органов и тканей, прилегающих к кальцинатам; перитонитом и спаечной болезнью. Туберкулез двенадцатиперстной кишки чаще осложняется желудочно-кишечным кровотечением, перфорацией язв с развитием перитонита, острой кишечной непроходимостью. Туберкулезный абдоминальный серозит может осложняться спаечной кишечной непроходимостью, формированием свищей [1]. Хирургические методы лечения АФТ применяются в данных случаях как для лечения, так и для диагностики описанных туберкулезно-ассоциированных заболеваний. Применяются радикальные операции, резекции органов или их частей, так же такие операции как абсцессотомия, фистулотомия, санирующие, дренирующие и другие. Летальный исход АФТ при развитии осложнений в виде острой хирургической патологии наиболее вероятен. Летальность от перитонита на фоне туберкулеза значительно выше, чем при перитонитах другой этиологии [2].

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Возможные исходы АФТ: 1. Выздоровление. Достигается при своевременной диагностике и адекватном лечении. 2. Летальный исход. Почти в 50% случаев, возникает из-за несвоевременной диагностики, либо позднем обращении пациента за медицинской помощью. Причины летальности – это быстрое прогрессирование заболевания и развитие осложнений. Профилактика АФТ направлена на своевременное выявление и лечение туберкулеза экстраабдоминальных локализаций (легких и других органов), также на проведение химиопрофилактики [2].

Выводы. Своевременная постановка диагноза абдоминальной формы туберкулеза представляет собой сложную задачу для специалистов как общей лечебной сети, так и у различных специалистов узкого профиля. Трудность лечения пациентов с абдоминальной формой туберкулеза обусловлена поздним выявлением, что приводит к быстрому прогрессированию заболевания, возникновению осложнений и нередко развитию жизнеугрожающих состояний. Проблема лечения и выявления абдоминальной формы туберкулеза, особенно в общей терапевтической сети и среди узких специалистов медицинских организаций остается одной из наиболее серьезной в современной медицине.

Список литературы:

1. Абдоминальный туберкулез : специфическая хирургическая инфекция : учебное пособие / Российский нац. исследовательский мед. ун-т им. Н. И. Пирогова . – Москва : [б. и.], 2020 . – 155 с. . - ISBN 978-5-88458-480-8.
2. Арямкина, О. Л. Абдоминальный туберкулез: патоморфология, патогенез, классификация, клиника, диагностика: учебно-методическое пособие / О. Л. Арямкина, Л. Н. Савоненкова. - Ульяновск: УлГУ, 2010. – 83 с.

3. Внелегочный туберкулез : Руководство для врачей / под ред. А. В. Васильева. - Санкт-Петербург : Фолиант, 2000. - 568 с. - ISBN: 5-86581-045-6.

4. Круглякова, Л. В. Абдоминальный туберкулез в работе врача общей практики / Л. В. Круглякова, С. В. Кругляков // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. - №67. – С. 77-82.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Разумов А.С.¹, Будаев А.В.¹, Макшанова Г.П.¹, Амирльони Б.С.²,
Третьяк В.М.¹

¹ *ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

² *Министерство промышленности и новых технологии республики
Таджикистан институт технологий и инновационного менеджмента в г.
Куляб, Таджикистан*

Аннотация: проведен сравнительный анализ функциональной эффективности фармакологической и гемодинамической коррекции нарушений липопероксидации в различных структурах головного мозга и в плазме крови экспериментальных животных (кошки) при критических состояниях (ишемия, реперфузия). Показано, что ограничение ранней реперфузионной активации липопероксидации с помощью антиоксиданта фридокса или ограничения интенсивности реперфузии улучшает видимое неврологическое восстановление и повышает выживаемость животных, перенесших последовательно субтотальную (30 минут, АД 50 мм рт. си.) и тотальную ишемию (клиническая смерть, 5 минут). Показано, что

гемодинамическая коррекция является более физиологичной и эффективной по сравнению с внутриартериальным введением фридокса во время проведения реанимационных мероприятий – увеличивается число успешных реанимаций и количество выживших животных с полным видимым неврологическим восстановлением.

Ключевые слова: липопероксидация, фридокс, ишемия, реперфузия, фармакологическая и гемодинамическая коррекция, неврологическое восстановление, выживаемость.

**FUNCTIONAL EFFECTIVENESS OF CORRECTION OF
LIPOPEROXIDATION DISORDERS IN CRITICAL CONDITIONS**

Razumov A.S.¹, Budaev A.V.¹, Makshanova G.P.¹, Amirjoni B.S.², Tretyak
V.M.¹

¹*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

²*Ministry of Industry and New Technologies of the Republic of Tajikistan
Institute of Technology and Innovation Management in Kulyab, Tajikistan*

Abstract: a comparative analysis of the functional efficacy of pharmacological and hemodynamic correction of lipoperoxidation disorders in various structures of the brain and in the blood plasma of experimental animals (cats) under critical conditions (ischemia, reperfusion) was carried out. It was shown that limiting the early reperfusion activation of lipoperoxidation with the help of the antioxidant Fridox or limiting the intensity of reperfusion improves the visible neurological recovery and increases the survival rate of animals that have undergone successively subtotal (30 minutes, blood pressure 50 mm Hg) and total ischemia (clinical death, 5 minutes). It is shown that hemodynamic correction is physiological and effective compared to intra-arterial administration of Fridox during resuscitation measures - the number of successful resuscitations

and the number of surviving animals with complete visible neurological recovery increases.

Keywords: lipoperoxidation, Fridox, ischemia, reperfusion, pharmacological and hemodynamic correction, neurological recovery, survival.

Введение

Активация свободнорадикальных процессов рассматривается в качестве одного из ключевых механизмов ишемических и реперфузионных повреждений органов и тканей, в том числе и головного мозга [1, 2, 3].

Однако профилактика и лечение ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга с помощью антиоксидантных препаратов оказались совсем не такими эффективными, как ожидалось согласно концепции антиоксидантной защиты [4, 5, 6]. Более того, фармакологическое подавление активности свободнорадикальных процессов не только не увеличивало жизнеспособность некоторых нейронов, но, напротив, приводило к уменьшению выживаемости животных с экспериментальными нарушениями мозгового кровообращения. Некоторые авторы вообще не наблюдали увеличение содержания продуктов ПОЛ и уменьшение антиоксидантной активности в головном мозге при ишемии и реперфузии, гипоксии и реоксигенации.

Цель исследования – оценить в сравнительном аспекте функциональную эффективность коррекции нарушений процессов липопероксидации при критических состояниях с помощью фармакокоррекции и ограничения интенсивности ранней реперфузии.

Объекты и методы исследования

Эксперименты выполнены на 175 (135 животных – опытные серии; 40 животных – контроль) беспородных кошках обоего пола массой 2,2-4,1 кг под нембуталовым наркозом (45 мг/кг внутривенно). Субтотальную ишемию продолжительностью 30 минут моделировали кровопусканием из бедренной артерии до стабилизации артериального давления на уровне 50

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

мм рт. ст., после чего осуществляли смертельно обескровливание (тотальная ишемия). Реанимационные мероприятия (внутриартериальное нагнетание выпущенной крови, искусственное дыхание, при необходимости непрямой массаж сердца) начинали через 5 минут после остановки кровообращения.

Определяли статические и динамические показатели спонтанной и индуцированной липопероксидации [7] в белом и сером веществе супрасильвиевой извилины, таламусе и хвостатом ядре головного мозга на 5-й минуте остановки кровообращения, на 5-й и 180-й минутах реперфузии, т.е. вовремя тотальной ишемии, гипер- и гипоперфузии головного мозга [8]. Показатели липопероксидации в плазме крови (ИДС, ДК, ТК, индексы окисленности липидов) определяли в исходном состоянии, на 15-й и 30-й минутах субтотальной ишемии, через 1, 3, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120 и 180 минут после возобновления кровообращения. У контрольных животных (наркоз и фиксация без моделирования ишемии и реперфузии) определяли показатели липопероксидации в структурах головного мозга и в плазме в сроки, соответствующие таковым у животных опытных серий. Фридокс (партия DG 039) из расчета 6 мг/кг вводили внутриартериально в составе крови, реинфузируемой при реанимации (n = 65). В экспериментах (n = 40) с оценкой роли интенсивности реперфузии в нарушениях липопероксидации исключали сразу после возобновления кровообращения из гемодинамики часть крови до стабилизации АД на уровне 100 мм рт. ст. Характер видимого неврологического восстановления оценивали в течение 10 суток после реанимации по модифицированной 100-бальной шкале [9].

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что активация липопероксидации с возобновлением кровообращения сопровождается в корковых и подкорковых структурах головного мозга развитием недостаточности антиоксидантной защиты и дефицита легкодоступных субстратов липопероксидации. При этом

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

первоначальные изменения про- и антиоксидантной активностей имеют скрытый характер и временные различия, поэтому выявляются только с помощью определения динамических показателей липопероксидации во время инкубации гомогенатов головного мозга в условиях спонтанного и индуцированного ПОЛ.

Ограничения начальной гиперперфузии после возобновления кровообращения ограничивает чрезмерную активацию липопероксидации в различных структурах головного мозга, но является более физиологичным и эффективным способом коррекции ишемических и ранних реперфузионных нарушений процессов липопероксидации по сравнению с применением для этого мощного антиоксиданта фридокса, который, возможно, критически уменьшает образование продуктов липопероксидации, участвующих в регуляции многих жизненно важных процессов в клетках [10, 11]. Показано, что изменения концентрации продуктов ПОЛ в плазме крови при субтотальной и тотальной ишемии, а также в раннем реперфузионном периоде (3 часа) не отражают адекватно изменения липопероксидации в различных структурах головного мозга. Это обусловлено не только скрытым характером изменений интенсивности липопероксидации в головном мозге, но и, как было установлено, количественными, качественными и временными различиями ишемически-реперфузионных изменений про- и антиоксидантной активности в разных структурах мозга. Использование показателей липопероксидации плазмы крови для оценки изменений ПОЛ и прогноза повреждений головного мозга требует дальнейшего изучения.

В результате фармакологической (фридокс) или гемодинамической (ограничение гиперперфузии) коррекции ишемических и ранних реперфузионных нарушений липопероксидации улучшаются ранние показатели восстановления жизнедеятельности и быстрее уменьшается видимый неврологический дефицит. Выживаемость животных

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

увеличивается с 28,6% в опытах без коррекции до 42,9% при внутриартериальном введении фридокса и до 62,5% при ограничении начальной гиперперфузии. Однако при введении фридокса во время реанимационных мероприятий увеличивается число безуспешных реанимаций. Сердечную деятельность не удалось возобновить у 19 из 54 животных, что составило 35,2%, тогда как без введения фридокса число безуспешных реанимаций не превышало 16% ($p < 0,05$).

Выводы

1. Ишемические и реперфузионные нарушения липопероксидации в коре и подкорковых структурах головного мозга являются одним из ключевых факторов повреждения ЦНС при критических состояниях.

2. Своевременная адекватная коррекция нарушений липопероксидации в раннем реперфузионном периоде достоверно увеличивает количество выживших животных с полным видимым неврологическим восстановлением.

3. На данный момент более физиологической является коррекция посредством ограничения интенсивности ранней реперфузии, тогда как фармакологическая коррекция с помощью мощных антиоксидантов требует дальнейшего всестороннего изучения.

Список литературы:

1. Долгих В.Т. Нарушения метаболизма головного мозга и системной гемодинамики крыс в остром периоде черепно-мозговой травмы и пути ее фармакокоррекции. / В.Т. Долгих, И.В. Захаров, В.В. Русаков, И.Е. Матусов, А.Ю. Комаров, Т.А. Серова //Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы: Тез. докл. 2-го Росс. Конгресса по патофизиологии, М, 2000: 291.

2. Плотникова М.Д. Церебропротекторные эффекты смеси диквертина и аскорбиновой кислоты. / М.Д. Плотникова, С.В. Логвинов, Н.В.

Пугаченко, М.Ю. Маслов, О.И. Алиев, Н.А. Тюкавкина, Н.И. Суслов, А.В. Потапов // Бюл. эксперим. биологии и медицины, 2000. Т.130. №: 543-547.

3. Макшанова Г.П. Функциональное состояние клеточных мембран и активность перекисных процессов у больных с политравмой. / Г.П. Макшанова, И.М. Устьянцева, В.В. Агаджанян, О.В. Петухова // Третий Российский конгресс по патофизиологии. М, 2004: 71-72.

4. Владимиров Ю.А. Активные формы кислорода и азота: диагностическое, превентивное и терапевтическое значение / Ю.А. Владимиров // Биохимия, 2004. Т. 69(1): 1-3.

5. Лазько А.Е. Перекисное окисление липидов плазмы крови и эритроцитов крыс различного возраста в условиях экспериментально воздействия газообразных серосодержащих поллютантов / А.Е. Лазько, О.А. Овсянникова, Д.В. Карпеева // Астраханский медицинский журнал, 2012. Т.7, № 2: 70-74.

6. Кличханов Н.К. Влияние витаминов-антиоксидантов С и Е на свободнорадикальные процессы в крови крыс / Н.К. Кличханов, М.Т. Маяхи, Ж.Г. Исмаилова, М.Д. Астаева // Экспериментальная медицина. Медицинский альманах, 2013. № 3: 56-57.

7. Евтушенко А.Я. Липопероксидационный статус при терминальных и экстремальных состояниях. / А.Я. Евтушенко, А.С. Разумов, П.С. Разумов, Е.И. Паличева, Ю.А. Пеганова, С.Г. Долгова // Анестезиология и реаниматология, 2003. № 6: 52-55.

8. Будаев А.В. Тканевой кровотока головного мозга в постреанимационном периоде у животных, перенесших клиническую смерть // Общая реаниматология, 2006. Т.II, № 5-6: 79-84.

9. Todd M.M., Dunlop B.J., Shapiro H.M. et al. Ventricular fibrillation in the cat: A model for global cerebral ischemia // Stroke, 1981. V.12, N 6: 808-815.

10. Новиков В. Е. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция. / В.Е. Новиков, О.С.

Левченкова, Е.В. Пожилова // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, 2014. Т. 12, № 4: 13-21.

11. Пожилова Е. В. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки. / Е. В. Пожилова, В. Е. Новиков, О. С. Левченкова // *Вестник смоленской государственной академии*, 2015. Т. 14, № 2: 13-21.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВОДНО-СПИРТОВОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ ТРАВЫ
EUPATORIUM CANNABINUM L. МЕТОДОМ
ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ**

Рохмистрова Н.С.¹, Имомалиев С.Ф.², Федорова Ю.С.¹,

Халахин В.В.¹, Вальнюкова А.С.¹, Котова Т.В.¹

¹ *ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»*

Минздрава России, Россия, г. Кемерово;

² *Министерство промышленности и новых технологии республики*

Таджикистан институт технологий и инновационного менеджмента

в г. Куляб, Таджикистан

Аннотация: Проведены исследования составных фракций водно-спиртового извлечения травы *Eupatorium cannabinum* L., а так же суммарного фитопрепарата методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Подтверждено наличие в извлечении флавоноидов, таких как флавононы, флавонолы, флавоны, 5-оксипроизводные флавоноидов, катехины. В небольших количествах были найдены представители оксикоричных кислот (п-кумаровая кислота, феруловая кислота, кофейная кислота).

Ключевые слова: высокоэффективная жидкостная хроматография, флавоноиды, оксикоричные кислоты, 5-оксипроизводные флавоноидов, *Eupatorium cannabinum* L.

**THE STUDY OF WATER-ETHANOL EXTRACT OF THE HERB
EUPATORIUM CANNABINUM L. BY HIGH-PERFORMANCE LIQUID
CHROMATOGRAPHY**

Rokhmistrova N.S.¹, Imomaliev S.F.², Fedorova Yu.S.¹, Khalakhin V.V.¹,
Valnyukova A.S.¹, Kotova T.V.¹

¹ *Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo;*

² *Ministry of Industry and New Technologies of the Republic of Tajikistan
Institute of Technology and Innovation Management in Kulyab, Tajikistan*

Abstract: The study of the constituent fractions of the water-ethanol extract of the herb *Eupatorium cannabinum* L., as well as total phytopreparation, was carried out by high-performance liquid chromatography. The presence of flavonoids in the extract, such as flavonones, flavonols, flavones, 5-hydroxy derivatives of flavonoids, catechins, was confirmed. Representatives of hydroxycinnamic acids (n-coumaric acid, ferulic acid, caffeic acid) were found in small quantities.

Keywords: high-performance liquid chromatography, flavonoids, hydroxycinnamic acids, 5-hydroxyflavonoids derivatives, *Eupatorium cannabinum* L.

Введение

В последние годы наблюдается устойчивая тенденция к увеличению количества психических расстройств, наиболее распространенными из которых являются депрессивные и тревожные расстройства [4, 15, 20]. По предварительным оценкам только за один год на фоне пандемии COVID-19 увеличилось как распространенность данных расстройств, так и осложнений у тех, у кого уже стоит психиатрический диагноз [11]. Развивающаяся при заболевании COVID-19 гипоксия действует на нервную

систему с дальнейшим развитием психопатологических и астенических состояний [3].

Перспективным направлением в данной области является не только создание новых более безопасных и эффективных синтетических препаратов, но и разработка лекарственных средств из новых видов лекарственного растительного сырья. Особый научный интерес представляет посконник коноплевидный (*Eupatorium cannabinum* L. семейства Asteraceae) как ценное лекарственное растение. Надземная часть растения широко применяется как в народной, так и в традиционной медицине [1, 17, 18].

Трава посконника коноплевидного обладает выраженным антиоксидантным действием [5, 8, 9]. Однако, остается малоизученным вопрос по фитохимическому составу травы *Eupatorium cannabinum* L., отсутствуют подробные данные о биологически активных веществах, обуславливающих антиоксидантное и антигипоксическое действие. Учитывая широкое распространение *Eupatorium cannabinum* L. в различных регионах РФ, целесообразно рассмотреть данное растение в качестве возможного источника лекарственных средств [2, 11, 12, 13]. Для идентификации БАВ широко применяются химические и физико-химические методы. Перспективным для разделения, идентификации и количественного определения веществ полифенольной структуры является метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в обращенно-фазном варианте [2, 12, 14, 16, 19, 21, 22].

Цель исследования - изучение биологически активных веществ группы флавоноидов травы *Eupatorium cannabinum* L. методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Объекты и методы исследования

Объектом исследования являлась трава *Eupatorium cannabinum* L.. Три фракции получали путем экстрагирования растительного сырья смесью

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

95%-ного этанола и воды. Первую порцию сырья заливали смесью вода/этанол в соотношении 2:1 и отделяли I фракцию. Далее оставшееся сырье заливали смесью вода/этанол в соотношении 1:1 и 1:2 и получали II и III фракцию соответственно. Суммарный фитопрепарат получали путем сливания вместе всех трех фракций.

Анализ проводили на жидкостном хроматографе высокого давления Prominence LC-20 (Shimadzu, Япония) с диодно-матричной и рефрактометрической детекцией. Хроматографическая колонка Kromasil C18 5 мкм 250 x 4,6 мм (Германия). В качестве подвижной фазы в изократическом режиме использовалась смесь фосфатного буфера (pH=3) и ацетонитрила в соотношении 80:20. Объем инъекции 20 мкл, температура термостата колонки 23°C, скорость потока составляла 1 мл/мин. Идентификация и количественное содержание ключевых БАВ проводилось на основе предварительного построения калибровочных кривых.

Результаты и их обсуждение

Методом ВЭЖХ был изучен химический состав трех составляющих фракций водно-спиртового извлечения травы *Eupatorium cannabinum L.*, а также суммарного ФП. В условиях анализа получены следующие данные: в суммарном ФП обнаружено 35 ключевых пиков, в I фракции – 29 ключевых пиков, во II фракции – 28 ключевых пиков, в III фракции – 18 ключевых пиков. Данные по химическому составу суммарного ФП приведены в таблице 1.

Таблица 1. Химический состав суммарного ФП травы *Eupatorium cannabinum L.* по результатам анализа ВЭЖХ

№ п/п	Наименование компонента	С, %
1	Протокатеховая кислота	13,413

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

2	Кемпферол-3-глюкозид	33,156
3	Гиперозид	29,653
4	Пектолинарегинин	0,010
5	Гиспидулин	6,344
6	Центауредин	6,729
7	Яцеосидин	2,510
8	Супинин	0,505
9	Эупаториопикрин	1,200
10	Эупатолид	0,324
11	Эуканнабинолид	0,210
12	Гиперин	0,285
13	n-Гидроксibenзойная кислота	1,743
14	3,5-Дикафеолхиновая кислота	0,355
15	Вератровая кислота	0,131
16	Эхинатин	0,288
17	Коричная кислота	0,244
18	Эупатилин	0,315
19	Эупафолин	0,115
20	Рутин	0,435
21	Кемпферол	0,073
22	Умбеллиферон	0,050
23	Ресвератрол	0,006
24	Хризин	0,011

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

25	Кофейная кислота	0,012
26	Дигидрокверцетин	0,118
27	Эпикатехин	0,024
28	Эупарин	0,100
29	Неидентифицируемые компоненты	0,163
30	Аскорбиновая кислота	0,001
31	n-Кумаровая кислота	0,131
32	Салициловая кислота	0,100
33	Катехин	1,120
34	Феруловая кислота	0,029
35	Хлорогеновая кислота	0,007
36	Галловая кислота	0,090

По полученным данным можно судить о том, что суммарный ФП посконника коноплевидного богат природными флавоногликозидами (кемпферол-3-глюкозид, гиперозид, гиперин, рутин), флавонами (пектолинарегинин, гиспидулин, яцеосидин, эупатиллин, хризин), оксибензойными и оксикоричными кислотами. Данные соединения обладают мощным антиоксидантным действием. Также были найдены некоторые сесквитерпеновые лактоны, такие как эупатолид, эупаториопикрин и эуканнабинолид, и пирролизидиновый алкалоид супинин.

Наибольший интерес для дальнейшего изучения представляют гиспидулин и хризин, обладающие противосудорожным, анксиолитическим, седативным и миорелаксирующим действием [10], кумарин умбеллиферон, также обладающий противосудорожным и

нейропротективным действием [13]. Так же интерес представляет ресвератрол, обладающий нейропротективным действием и замедляющий течение процессов в мозгу, характерных для болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний [6]. Не меньший интерес представляет и мономерное производное бензофурана – эупарин, обладающий антидепрессивным действием [7].

Далее был проведен хроматографический анализ трех фракций водно-спиртового извлечения. Данные по химическому составу I фракции приведены в таблице 2.

Таблица 2. Химический состав I фракции травы *Eupatorium cannabinum* L.

№ п/п	Наименование компонента	С, %
1	Кемпферол-3-глюкозид	28,152
2	Сантин	24,988
3	Гиперозид	33,110
4	Супинин	0,077
5	Эупатолид	1,914
6	Эупаториопикрин	2,080
7	Эуканнабинолид	0,034
8	Катехин	3,558
9	Эхинатин	0,752
10	Рутин	0,458
11	Вератровая кислота	0,179
12	Ресвератрол	1,412

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

13	Кофейная кислота	0,102
14	Хризин	0,047
15	Эупарин	0,157
16	Салициловая кислота	0,055
17	Аскорбиновая кислота	0,123
18	p-Кумаровая кислота	0,140
19	Гиперин	0,172
20	Хлорогеновая кислота	0,203
21	Пектолинарегинин	0,019
22	Гиспидулин	0,034
23	Дигидрокверцетин	0,178
24	Центауредин	0,069
25	Яцеосидин	0,103
26	Кверцетин	0,022
27	Феруловая кислота	0,652
28	Эупафолин	0,188
29	Галловая кислота	0,850
30	Неидентифицируемые компоненты	0,172

Таким образом, отмечено отсутствие в I фракции ФП протокатеховой кислоты, 3,5-дикафеолхиновой кислоты, коричной кислоты, p-гидроксибензойной кислоты, эупатилина, умбеллиферона и эпикатехина. В заметно меньших количествах присутствуют интересующие нас вещества – хризин и гиспидулин, а умбеллиферон и вовсе отсутствует.

Данные по химическому анализу II и III фракции водно-спиртового приведены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3. Химический состав II фракции *Eupatorium cannabinum* L.

№ п/п	Наименование компонента	С, %
1	Кемпферол-3-глюкозид	28,255
2	Сантин	26,731
3	Гиперозид	22,095
4	Кемпферол	6,758
5	Супинин	1,332
6	Эупатолид	3,091
7	Эупаториопикрин	1,918
8	Эуканнабинолид	0,008
9	Катехин	4,179
10	Эхинатин	0,385
11	Рутин	0,525
12	Вератровая кислота	0,133
13	Ресвератрол	1,197
14	Хризин	0,030
15	Эупарин	0,275
16	Салициловая кислота	0,008
17	Аскорбиновая кислота	0,153
18	n-Кумаровая кислота	0,076
19	Гиперин	0,161

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

20	Пектолинарегинин	0,040
21	Дигидрокверцетин	0,019
22	Гиспидулин	0,059
23	Центауредин	0,159
24	Яцеосидин	0,139
25	Кверцетин	0,025
26	Феруловая кислота	0,790
27	Эупафолин	0,053
28	Галловая кислота	0,830
29	Неидентифицируемые компоненты	0,576

Таблица 4. Химический состав III фракции *Eupatorium cannabinum* L.

№ п/п	Наименование компонента	С, %
1	Кемпферол-3-глюкозид	69,603
2	Гиперозид	16,484
3	Сантин	5,083
4	Кемпферол	3,461
5	Эупатолид	1,260
6	Эупаториопикрин	0,100
7	Эуканнабинолид	0,245
8	Катехин	1,268
9	Хризин	0,100
10	Ресвератрол	0,354

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

11	Кофейная кислота	0,186
12	Вератровая кислота	0,013
13	Аскорбиновая кислота	0,024
14	Хлорогеновая кислота	0,016
15	Пектолинарегинин	0,046
16	Гиперин	0,034
17	Гиспидулин	0,017
18	Галловая кислота	0,103
19	Неидентифицируемые компоненты	1,603

Во фракциях II и III отсутствуют такие вещества, как п-оксибензойная кислота, 3,5-дикафеолхиновая кислота, коричная кислота, эупатилин, умбеллиферон и эпикатехин. Также в III фракции отсутствуют центауредин, супинин, эхинатин, эупафолин, рутин, дигидрокверцетин, п-кумаровая кислота, салициловая кислота, феруловая кислота, а также представляющие для нас особый интерес умбеллиферон и эупарин. Кроме того, распределение веществ в III фракции оказалось достаточно неравномерным. Отмечено, что в обеих фракциях присутствует достаточно большое количество неидентифицируемых веществ, предположительно, различных полярных примесей, эфирных масел, либо компонентов, находящихся в количестве, недостаточном для их идентификации. Изучение состава эфирных масел требует дальнейшего отдельного анализа.

Таким образом, I фракция водно-спиртового извлечения и суммарный фитопрепарат *Eupatorium cannabinum L.* по своему компонентному составу и содержанию веществ представляет для нас большой интерес.

Заключение

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Таким образом, данные проведенного анализа подтверждают наличие в извлечении БАВ группы флавоноидов – флавонолы, флавоны, флавононы, 5-оксипроизводные флавоноидов и катехины, а также представители оксикоричных кислот.

Результаты исследований позволяют сделать вывод, что посконник коноплевидный является весьма ценным и перспективным лекарственным растением и заслуживает более детального изучения химического состава с целью создания на его основе новых растительных лекарственных средств.

Список литературы:

1. Браилко В.А. Посконник коноплевидный – *Eupatorium cannabinum* L.//Растения Крыма: Прелестные соседи. Сер. «Природная кладовая Крыма». – Симферополь: АРИАЛ, 2016. – 447 с.

2. Береговых Г.В., Денисова С.В., Баркин И.М., Мазур Е.А. Исследование флавоноидов травы *Eupatorium cannabinum* L // В сборнике: Фармацевтическая ботаника: современность и перспективы. Сборник материалов IV Межвузовской научно-практической конференции, посвященной 100-летию Самарского государственного медицинского университета. Под редакцией В.А. Куркина. - 2019. - С. 71-75.

3. Дудин А.А., Кузнецов П.В., Халахин В.В., Сухих А.С., Поленок Е.Г. Эпоксиреагент Хуберта в конструировании адсорбентов аффинного типа, используемых в хроматографии лекарственных веществ и природных соединений // Сорбционные и хроматографические процессы. - 2012. - Т. 12. -№ 4. - С. 481-500.

4. Кузнецов П.В., Теслов Л.С., Кульпин П.В., Федорова Ю.С., Дудин А.А. К проблеме современного применения лекарственной аффинной хроматографии (*drug-affinite chromatography*) в медицине и фармации // Медицина в Кузбассе. – 2014. – Т. 13. - № 3. – с. 16-20

5. Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Сухих А.С., Минаев К.М. К феномену сравнительного изучения методом ВЭЖХ некоторых типов

биологически активных веществ в фитопрепаратах копеечников *H. neglectum*, *H. theinum*, *H. Alpinum* // Ползуновский вестник. - 2010. - № 3. - С. 215-217.

6. Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Сухих А.С. Сравнительный анализ методом газожидкостной масс-спектрометрии летучих компонентов фитопрепаратов из трех видов копеечника (*H. neglectum*, *H. theinum*, *H. alpinum*) // Ползуновский вестник. - 2010. - № 3. - С. 213-215.

7. Кузнецов П.В., Сухих А.С., Федорова Ю.С. К проблеме стандартизации качества некоторых фитопрепаратов из различных видов копеечника // Вестник Российской академии естественных наук. Западно-Сибирское отделение. - 2009. - № 11. - С. 185.

8. Кузнецов П.В., Сухих А.А., Федорова Ю.С., Дудин А.А., Халахин В.В. Эпоксимодифицированные адсорбенты аффинного типа в исследовании физиологически активных веществ // В книге: XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. тезисы докладов: в 4 томах. - 2011. - С. 385.

9. Кузнецов П.В., Федорова Ю.С. Полимерные адсорбенты аффинного типа в исследовании физиологически активных веществ. XXVII. К феномену хроматографического разделения фитопрепаратов копеечника забытого на сефадексе LH-20 и его химически модифицированном аналоге // Ползуновский вестник. - 2009. - № 3. - С. 338-339.

10. Кузнецов П.В., Халахин В.В. Первичный хроматографический скрининг модельных смесей ноотропных препаратов на эпоксимодифицированных гелях сефадекса G-10 // Вестник Кузбасского научного центра. - 2006. - № 2. - С. 161-162.

11. Рохмистрова Н.С., Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Денисова С.В., Жалсрай А., Береговых Г.В., Третьяк В.М., Халахин В.В., Хромова Н.Л. Исследование противовоспалительной активности *Eupatorium cannabinum* L. // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и

перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 233-237.

12. Федорова Ю.С., Береговых Г.В., Баркин И.М., Суслов Н.И. Исследование противовоспалительной активности некоторых растительных экстрактов / Национальное здоровье. - 2019. - № 4. - С. 53-57.

13. Федорова Ю.С., Былин П.Г., Береговых Г.В., Денисова С.В., Третьяк В.М., Суслов Н.И. Исследование содержания флавоноидов некоторых растений рода *Hedysarum* И *Eupatorium* // В сборнике: Медико-биологические и нутрициологические аспекты здоровьесберегающих технологий. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2020. - С. 120-123.

14. Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Сухих А.С. Особенности хроматографирования фракций фитопрепарата из копеечника забытого на полисахаридном адсорбенте сефароза CL-4В // Медицина в Кузбассе. - 2009. - № 7. - С. 72.

15. Федорова Ю.С. Сравнительное фитохимическое исследование некоторых видов растений рода *Hedysarum* // автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Самарский государственный медицинский университет. Самара, 2011. – 13 с.

16. Федорова Ю.С., Сухих А.С., Кузнецов П.В. Сравнительный хроматографический анализ фракционного состава фитопрепаратов растений рода копеечник // Сорбционные и хроматографические процессы. - 2011. - Т. 11. - № 4. - С. 575-580.

17. Федорова Ю.С., Сухих А.С., Кузнецов П.В. Ключевые биологически активные вещества фитопрепаратов на основе растений рода копеечник // Сорбционные и хроматографические процессы. - 2011. - Т. 11. - № 5. - С. 708-713.

18. Халахин В.В., Дудин А.А., Кузнецов П.В. Полимерные адсорбенты аффинного типа в исследовании физиологически активных

веществ. XXV. Новые азэпоксиадсорбенты на основе ванилингидразонов о-(окси,амино)замещенных бензойных кислот в неклассической аффинной хроматографии // Ползуновский вестник. - 2008. - № 3. - С. 190-193.

19. Халахин В.В., Кузнецов П.В. Полимерные адсорбенты аффинного типа в исследовании физиологически активных веществ. XXVI. Изучение лекарственного препарата, содержащего экстракт гинкго билоба, методом неклассической аффинной хроматографии // Ползуновский вестник. - 2009. - № 3. - С. 312-314.

20. Халахин В.В., Кузнецов П.В. Полимерные адсорбенты аффинного типа в исследовании физиологически активных веществ XXIV. Особенности разделения ноотропных препаратов различной природы методом неклассической аффинной хроматографии // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2010. - № 8. - С. 25-30.

21. Халахин В.В. О феномене увеличения межфазного катализатора в аффинном синтезе // Медицина в Кузбассе. - 2008. - № S2. - С. 185.

22. Халахин В.В. Сравнительное исследование препаратов и биологически активных добавок с ноотропным действием современными физико-химическими методами // автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Самарский государственный медицинский университет. Самара, 2012. – 23 с.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВОДНО-СПИРТОВОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ ТРАВЫ
EURATORIUM CANNABINUM L. МЕТОДОМ ЖИДКОСТНОЙ
КОЛОНОЧНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ**

Рохмистрова Н.С.¹, Федорова Ю.С.¹, Имомалиев С.Ф.², Халахин В.В.¹,
Котова Т.В.¹, Вальнюкова А.С.¹,

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Россия, г. Кемерово;

² *Министерство промышленности и новых технологий республики
Таджикистан институт технологий и инновационного менеджмента
в г. Куляб, Таджикистан*

**STUDY OF HYDRO-ALCOHOLIC EXTRACTION OF THE HERB
EUPATORIUM CANNABINUM L. BY THE METHOD OF LIQUID
COLUMN CHROMATOGRAPHY**

Rokhmistrova N.S.¹, Fedorova Yu.S.¹, Imomaliev S.F.², Khalakhin V.V.¹,
Kotova T.V.¹, Valnyukova A.S.¹,

¹ *Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo;*

² *Ministry of Industry and New Technologies of the Republic of Tajikistan
Institute of Technology and Innovation Management in Kulyab, Tajikistan*

Аннотация: проведены исследования биологически активных веществ травы *Eupatorium cannabinum* L. методом фитохимического скрининга и жидкостной колоночной хроматографии. Подтверждено наличие в извлечении флавоноидов, таких как катехины, 5-оксипроизводные, флавоны, флавононы и флавонолы. Получены УФ-спектры ключевых веществ суммарного фитопрепарата и составляющих его трех фракций.

Ключевые слова: жидкостная колоночная хроматография, Sephadex LH-20, *Eupatorium cannabinum* L., 5-оксипроизводные флавоноидов, флавоноиды, катехины.

Abstract: studies of biologically active substances of the herb of *Eupatorium cannabinum* L. were carried out by the method of phitochemical screening and liquid column chromatography. The presence of flavonoids in the extract, such as catechins, 5-hydroxy derivatives, flavones, flavonones and

flavonols, has been confirmed. The UV spectra of the key substances of the total phytopreparation and its three fractions were obtained.

Keywords: liquid column chromatography, Sephadex LH-20, *Eupatorium cannabinum* L., 5-hydroxy derivatives of flavonoids, flavonoids, catechins.

Введение

Флавоноиды считаются одними из самых разнообразных фенольных соединений. Их различные производные встречаются в высших растениях и обладают широким спектром полезных фармакологических свойств. Важность этих соединений в первую очередь обусловлена способностью поглощать свободные радикалы, следовательно, они обладают высокой антиоксидантной активностью [1, 10, 12, 13]. Наиболее перспективным направлением получения данных БАВ является выделение их из лекарственного растительного сырья. Особый интерес представляют хроматографические методы выделения и разделения веществ. Для решения этой задачи широко применяется метод жидкостной колоночной хроматографии (ЖКХ) на различных сорбентах [2, 3, 5, 6, 7, 11]. Самыми распространенными сорбентами, используемыми в данном методе являются:

1. На основе природных матриц – агарозные гели, гели на основе декстрана (сефадексы);
2. На основе синтетических матриц – полиамид, полистирол, силикагель [14, 15, 17].

Для данной задачи нами был выбран сорбент Sephadex LH-20, так как он нашел широкое применение в разделении флавоноидов и фенольных соединений [4, 16, 18]. Он обладает как липофильными, так и гидрофильными свойствами. Кроме того, он обладает высокой стабильностью в щелочных и кислотных средах, что очень важно при исследовании природных соединений [13]. Sephadex LH-20 – бисерный

поперечно-сшитый сорбент на основе декстрана, полученный алкилированием сорбента Sephadex G-25 [16, 18]. Химическая формула сефадекса приведена на рисунке 1.

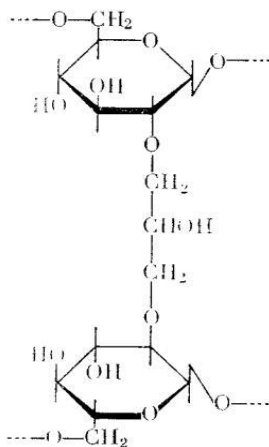


Рис. 1 Химическая формула сефадекса

Несомненными преимуществами метода ЖКХ является возможность применения менее токсичных растворителей, таких как вода и этанол, а также относительная дешевизна метода.

Цель исследования: изучение биологически активных веществ группы флавоноидов водно-спиртового экстракта травы *Eupatorium cannabinum L.* методом жидкостной колоночной хроматографии.

Объекты и методы исследования

Объектом исследования являлся водно-спиртовой экстракт травы *Eupatorium cannabinum L.*, из которого получали три фракции и суммарный препарат по известной методике [8, 9]. Анализ 0,2-0,5 мл полученных ФП проводили на хроматографической колонке 0,5 x 80 мм («Pharmacia», Швеция), наполненной 4-5 мл сорбента Sephadex LH-20. Скорость элюирования – 0,2-0,3 мл/мин, объем собираемых фракций 0,9-1 мл. Режим элюирования: вода очищенная – 50% этанол – вода очищенная. Детектирование проводили с помощью УФ-спектроскопии на спектрофотометре СФ-2000 (длина волны 220-360 нм) после доведения

объема фракций до 2 мл водой дистиллированной. При необходимости фракции разводили 1:10, 1:50. Также подлинность подтверждали химическими реакциями. Реактивы имели классификацию «х.ч.» и «ч.д.а.».

Результаты и их обсуждение

Хроматографическое разделение суммарного ФП из травы *Eupatorium cannabinum L.* на сорбенте Sephadex LH-20 представлено на рисунке 1.

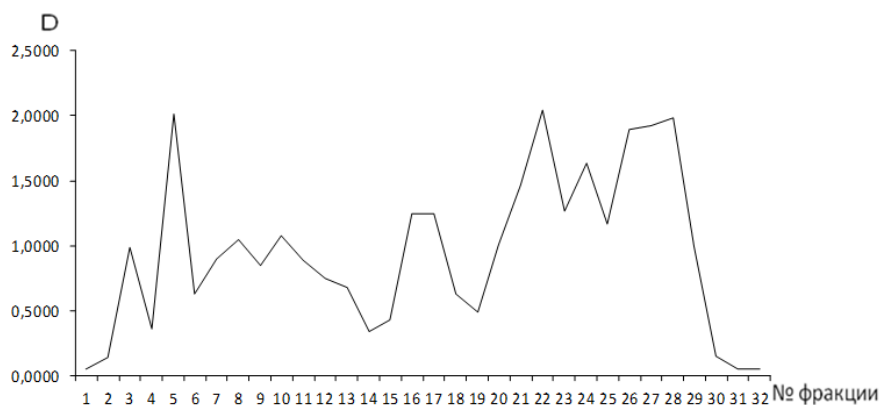


Рис. 1. Хроматографическое разделение суммарного ФП из травы *Eupatorium cannabinum L.* на сорбенте Sephadex LH-20

По результатам анализа было выявлено несколько ключевых компонентов, которым соответствуют пики № 5, 7-14, 16-18, 20-24. Также были выявлены и 2 минорных компонента, которым соответствуют пики фракций № 2-4 и 26-29. Наиболее интересующие нас спектры ключевых веществ (рис. 2-4) подобны спектрам флавоноидов.

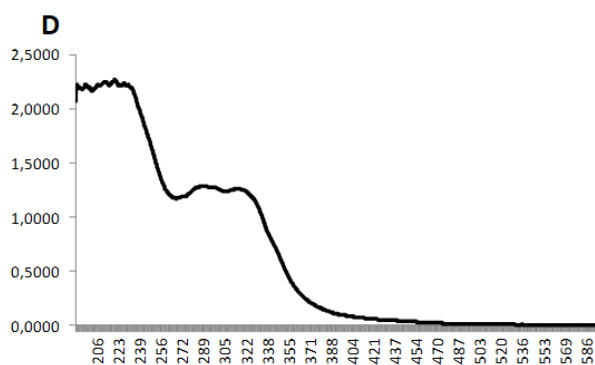


Рис. 2. УФ-спектр пиковой фракции № 5

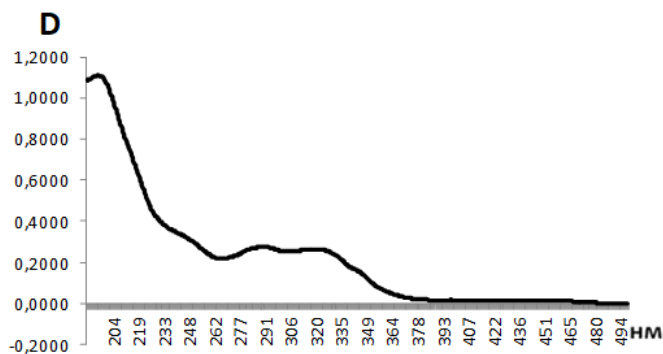


Рис. 3. УФ-спектр пиковой фракции № 10

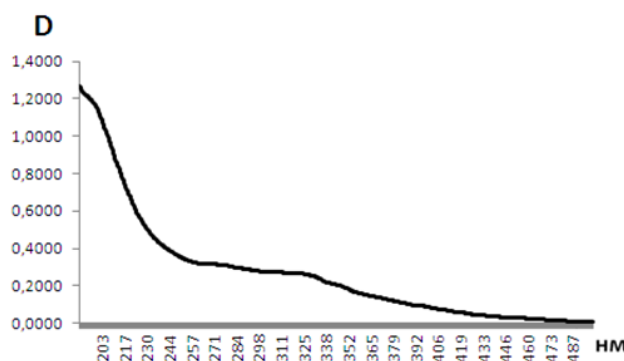


Рис. 4. УФ-спектр пиковой фракции № 16

В дальнейшем полученные пиковые фракции сливали и проводили качественные реакции. О наличии флавоноидов нам говорит положительная реакция азосочетания (оранжево-красное окрашивание) и проба Шинода (красно-оранжевое окрашивание). Присутствие флавонолов, флавонов и флавононов подтверждает положительная реакция с 10%-ным раствором ацетата свинца (желтое окрашивание) и 2%-ным спиртовым раствором хлористого алюминия (желто-зеленое окрашивание). Наличие катехинов подтверждали реакцией с 1%-ным раствором ванилина в концентрированной соляной кислоте (красно-малиновое окрашивание). Также мы предполагаем о наличии 5-оксипроизводных флавоноидов, о чем говорит положительная реакция с реактивом Вильсона (желтое окрашивание). Результаты качественных реакций представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты качественных реакций

№ п/п	Реакция	Окрашивание
1	Проба Шинода	Красно-оранжевое
2	С 10%-ным раствором $Pb(CH_3COO)_2$	Желтое
3	С 2%-ным спиртовым раствором $AlCl_3$	Желто-зеленое
4	Азосочетание	Оранжево-красное
5	С 1%-ным раствором ванилина в HCl (конц.)	Красно-малиновое
6	С реактивом Вильсона	Желтое

При разделении I фракции ФП было установлено несколько ключевых пиков в зонах № 3-7 и 11-14. Минорные компоненты обнаружены в зоне № 16-23. Хроматографическое разделение I фракции представлено на рисунке 5.

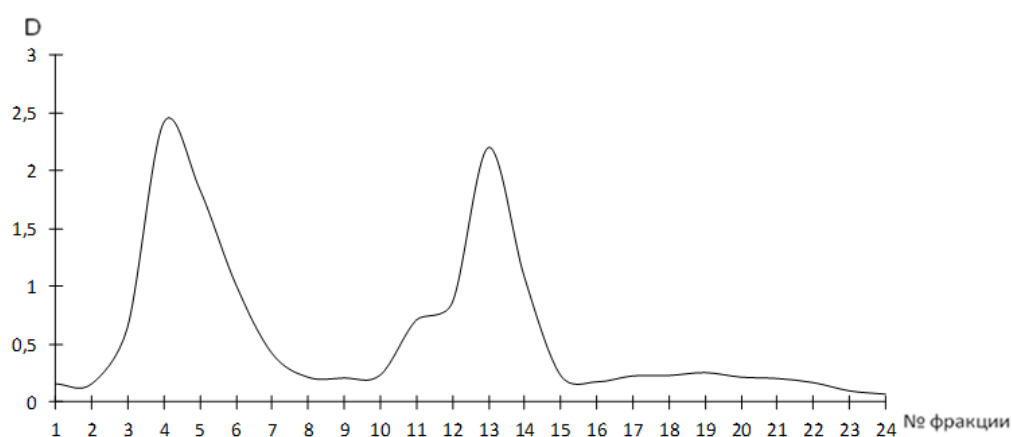


Рис. 5. Хроматографическое разделение I фракции ФП из травы *Eupatorium cannabinum L.* на сорбенте Sephadex LH-20

УФ-спектры ключевых пиков I фракции и суммарного ФП подобны, поэтому в качестве примера приведем УФ-спектр фракции № 5 (рис. 6). Полученные спектры также подобны спектрам флавоноидов

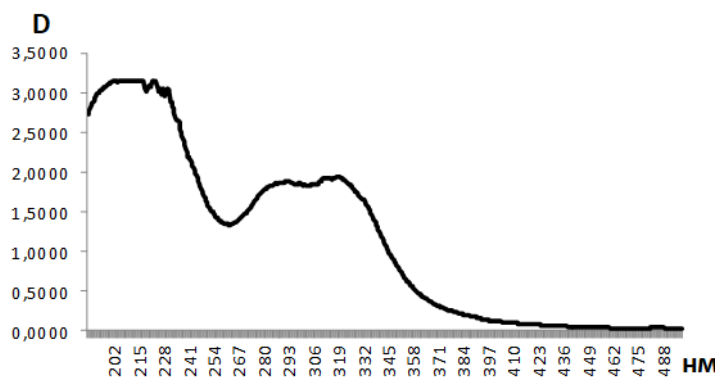


Рис. 6. УФ-спектр пиковой фракции № 5

При разделении II фракции ФП также было установлено наличие нескольких ключевых компонентов в зонах № 3-8, 10-14 и 18-26. Минорные компоненты отсутствуют. Хроматографическое разделение II фракции ФП представлено на рисунке 7.

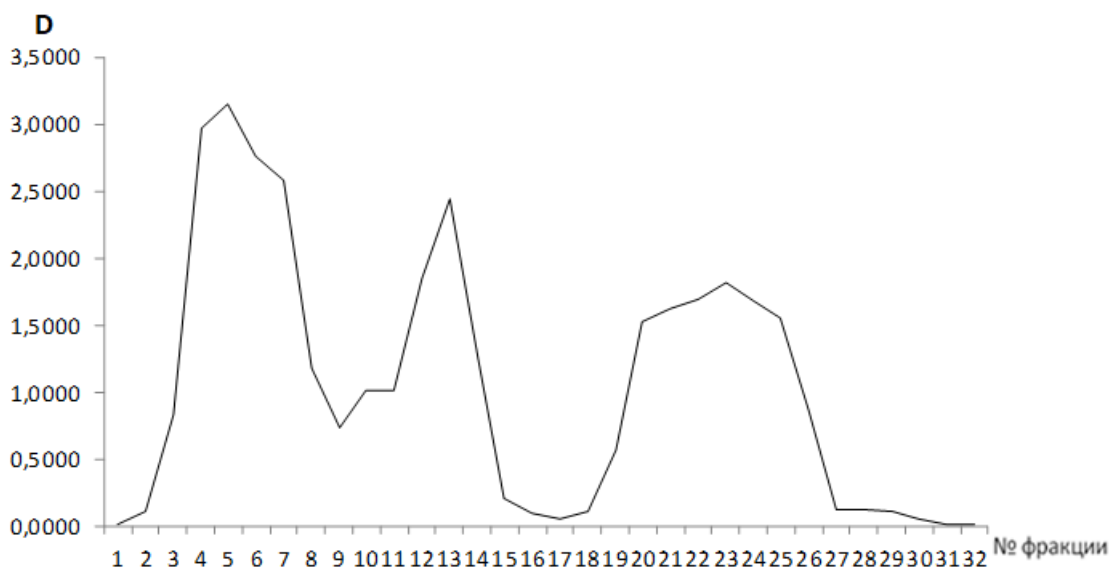


Рис. 7. Хроматографическое разделение II фракции ФП из травы *Eupatorium cannabinum* L. на сорбенте Sephadex LH-20

Наиболее интересные УФ-спектры, соответствующие пиковым фракциям № 5 и 14, представлены на рисунках 8 и 9.

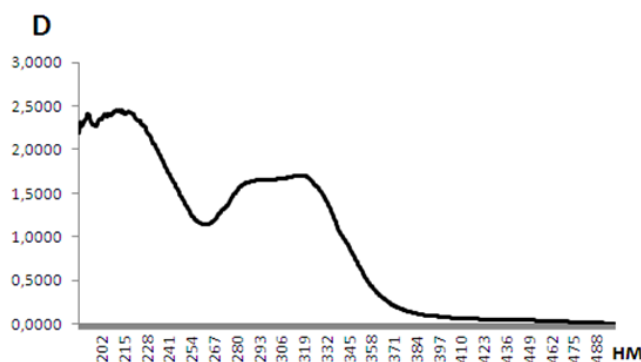


Рис. 8. УФ-спектр пиковой фракции № 5

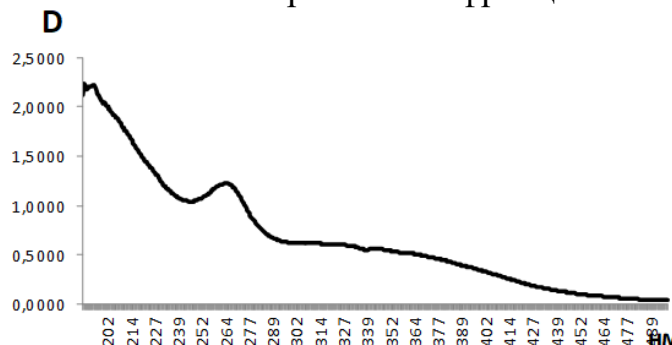


Рис. 9. УФ-спектр пиковой фракции № 14

В результате хроматографического разделения III фракции (рис. 10) было получено было получено два ключевых пика в зонах № 3-12 и 16-27. Минорные компоненты отсутствуют.

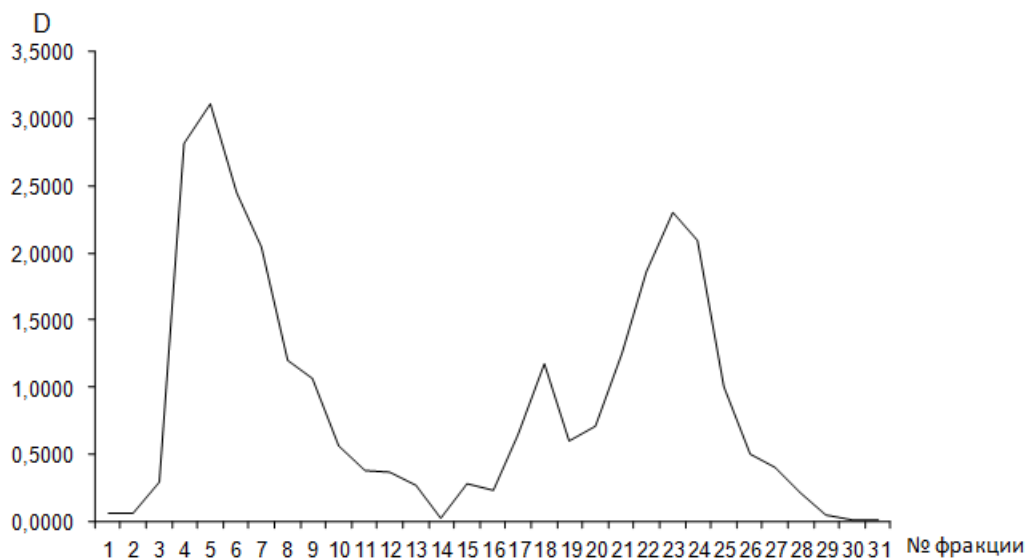


Рис. 10. Хроматографическое разделение III фракции ФП из травы *Eupatorium cannabinum* L. на сорбенте Sephadex LH-20

Наиболее важные УФ-спектры ключевых пиковых фракций представлены на рисунках 11-13.

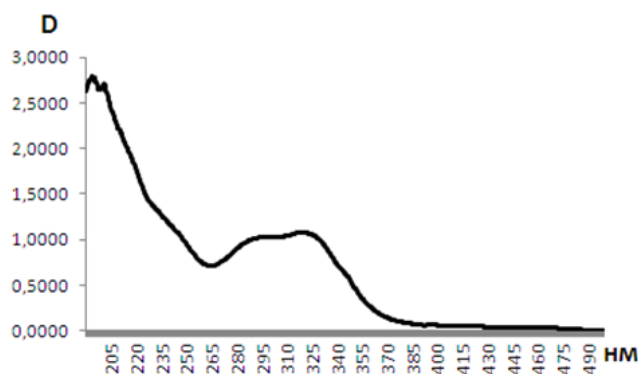


Рис. 11. УФ-спектр пиковой фракции № 5

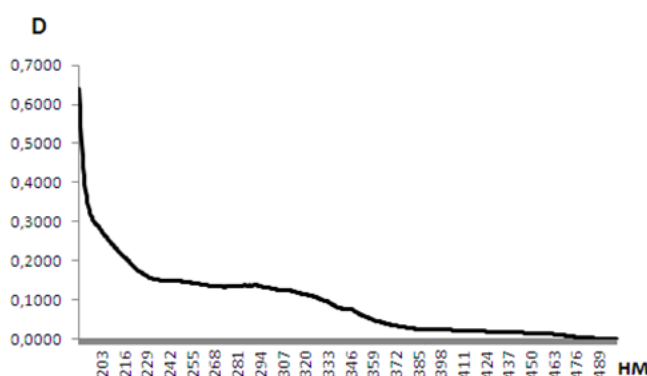


Рис. 12. УФ-спектр пиковой фракции № 17

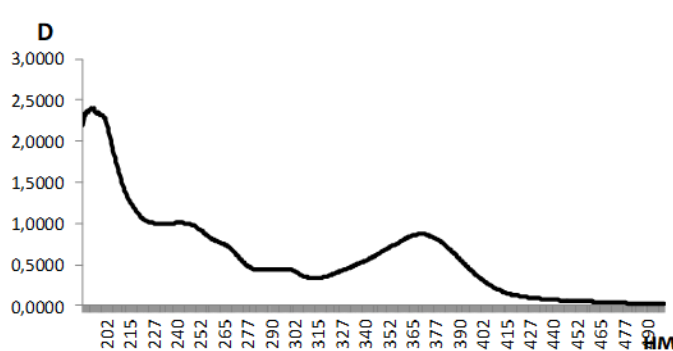


Рис. 13. УФ-спектр пиковой фракции № 23

Спектры II и III фракции ФП *Eupatorium cannabinum* L. также подобны спектрам флавоноидов. Наличие флавоноидов аналогично суммарному ФП подтверждается качественными реакциями из таблицы 1.

Заключение

Таким образом, экспериментально была доказана эффективность сорбента Sephadex LH-20 для разделения, выделения и очистки БАВ фитопрепарата *Eupatorium cannabinum* L. методом жидкостной колоночной хроматографии. Данные анализа подтверждают наличие в полученном ФП веществ группы флавоноидов и их производных. Химический состав растения *Eupatorium cannabinum* L. представляет большой интерес и требует более детального изучения.

Список литературы:

1. Береговых Г.В., Денисова С.В., Баркин И.М., Мазур Е.А. Исследование флавоноидов травы *Eupatorium cannabinum* L // В сборнике: Фармацевтическая ботаника: современность и перспективы. Сборник материалов IV Межвузовской научно-практической конференции, посвященной 100-летию Самарского государственного медицинского университета. Под редакцией В.А. Куркина. - 2019. - С. 71-75.

2. Дудин А.А., Кузнецов П.В., Халахин В.В., Сухих А.С., Поленок Е.Г. Эпоксиреагент Хуберта в конструировании адсорбентов аффинного типа, используемых в хроматографии лекарственных веществ и природных соединений // Сорбционные и хроматографические процессы. - 2012. - Т. 12. - № 4. - С. 481-500.

3. Кузнецов П.В., Теслов Л.С., Кульпин П.В., Федорова Ю.С., Дудин А.А. К проблеме современного применения лекарственной аффинной хроматографии (drug-affinite chromatography) в медицине и фармации // Медицина в Кузбассе. – 2014. – Т. 13. - № 3. – с. 16-20

4. Кузнецов П.В., Сухих А.С., Федорова Ю.С. К проблеме стандартизации качества некоторых фитопрепаратов из различных видов копеечника // Вестник Российской академии естественных наук. Западно-Сибирское отделение. - 2009. - № 11. - С. 185.

5. Кузнецов П.В., Сухих А.А., Федорова Ю.С., Дудин А.А., Халахин В.В. Эпоксимодифицированные адсорбенты аффинного типа в

исследовании физиологически активных веществ // В книге: XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. тезисы докладов: в 4 томах. - 2011. - С. 385.

6. Кузнецов П.В., Федорова Ю.С. Полимерные адсорбенты аффинного типа в исследовании физиологически активных веществ. XXVII. К феномену хроматографического разделения фитопрепаратов копеечника забытого на сефадексе LH-20 и его химически модифицированном аналоге // Ползуновский вестник. - 2009. - № 3. - С. 338-339.

7. Кузнецов П.В., Халахин В.В. Первичный хроматографический скрининг модельных смесей ноотропных препаратов на эпоксимодифицированных гелях сефадекса G-10 // Вестник Кузбасского научного центра. - 2006. - № 2. - С. 161-162.

8. Рохмистрова Н.С., Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Денисова С.В., Жалсрай А., Береговых Г.В., Третьяк В.М., Халахин В.В., Хромова Н.Л. Исследование противовоспалительной активности *Eupatorium cannabinum* L. // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 233-237.

9. Федорова Ю.С., Береговых Г.В., Баркин И.М., Суслов Н.И. Исследование противовоспалительной активности некоторых растительных экстрактов / Национальное здоровье. - 2019. - № 4. - С. 53-57.

10. Федорова Ю.С., Былин П.Г., Береговых Г.В., Денисова С.В., Третьяк В.М., Суслов Н.И. Исследование содержания флавоноидов некоторых растений рода *Hedysarum* и *Eupatorium* // В сборнике: Медико-биологические и нутрициологические аспекты здоровьесберегающих технологий. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2020. - С. 120-123.

11. Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Сухих А.С. Особенности хроматографирования фракций фитопрепарата из копеечника забытого на

полисахаридном адсорбенте сефароза CL-4B // Медицина в Кузбассе. - 2009. - № 7. - С. 72.

12. Федорова Ю.С. Сравнительное фитохимическое исследование некоторых видов растений рода *Hedysarum* // автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Самарский государственный медицинский университет. Самара, 2011. – 13 с.

13. Федорова Ю.С., Сухих А.С., Кузнецов П.В. Сравнительный хроматографический анализ фракционного состава фитопрепаратов растений рода копеечник // Сорбционные и хроматографические процессы. - 2011. - Т. 11. - № 4. - С. 575-580.

14. Халахин В.В., Дудин А.А., Кузнецов П.В. Полимерные адсорбенты аффинного типа в исследовании физиологически активных веществ. XXV. Новые азопоксиадсорбенты на основе ванилингидразонов о-(окси,амино)замещенных бензойных кислот в неклассической аффинной хроматографии // Ползуновский вестник. - 2008. - № 3. - С. 190-193.

15. Халахин В.В., Кузнецов П.В. Полимерные адсорбенты аффинного типа в исследовании физиологически активных веществ. XXVI. Изучение лекарственного препарата, содержащего экстракт гинкго билоба, методом неклассической аффинной хроматографии // Ползуновский вестник. - 2009. - № 3. - С. 312-314.

16. Халахин В.В., Кузнецов П.В. Полимерные адсорбенты аффинного типа в исследовании физиологически активных веществ XXIV. Особенности разделения ноотропных препаратов различной природы методом неклассической аффинной хроматографии // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2010. - № 8. - С. 25-30.

17. Халахин В.В. О феномене увеличения межфазного катализатора в аффинном синтезе // Медицина в Кузбассе. - 2008. - № S2. - С. 185.

18. Халахин В.В. Сравнительное исследование препаратов и биологически активных добавок с ноотропным действием современными физико-химическими методами // автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Самарский государственный медицинский университет. Самара, 2012. – 23 с.

**ПУТИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ПАЦИЕНТА ПРИ
ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В СТАЦИОНАРНЫХ
УСЛОВИЯХ**

Серебрякова Р.А.¹, Кушч О.В.²

¹врач отдела качества

²начальник отдела качества, д.м.н.

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний», Россия, г. Кемерово*

**WAYS TO ENSURE PATIENT SAFETY WHEN PROVIDING MEDICAL
CARE IN HOSPITAL CONDITIONS**

Serebryakova R.A.¹, Kushch O.V.²

¹quality department doctor

²head of Quality department, Doctor of Sciences in Medicine

*Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Russian
Federation, Kemerovo*

Аннотация: Представлены пути обеспечения безопасности пациента в условиях стационара. Описан механизм разработки и внедрения инструмента управления нежелательными событиями. Приведен собственный опыт из практики клиники ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

Ключевые слова: безопасность пациента, нежелательные события, управление рисками.

Abstract: Ways to ensure patient safety in the hospital setting are presented. The mechanism of development and implementation of an undesirable event management tool is described. Our own experience from the clinic of the federal center Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases is presented.

Keywords: patient safety, adverse events, risk management.

Проблема безопасности пациентов приобретает глобальный характер, а вопросы её обеспечения являются приоритетными.

Историю развития безопасности пациентов как отдельной дисциплины принято отсчитывать от выхода в свет доклада Института медицины США под названием «Человеку свойственно ошибаться», согласно которому в больницах США ежегодно от предотвратимых медицинских ошибок погибает 44–98 тыс. человек [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (далее - ВОЗ), нарушения безопасности пациента, являются одними из 10 основных причин смерти и инвалидности во всем мире. По оценкам, в странах с высоким уровнем дохода при оказании стационарной помощи вред причиняется каждому десятому пациенту, а в 50% случаев причиняемый вред можно было предотвратить [2].

В мае 2002 года на 55 – й сессии всемирной ассамблеи здравоохранения было отмечено, что необходимо повышать безопасность пациентов, в том числе путем предотвращения неблагоприятных последствий при оказании медицинской помощи. Вопросам безопасности пациентов был посвящен третий глобальный министерский саммит, проходивший 13-14 апреля 2018 года в Токио, на котором было уделено особое внимание такому вопросу, как необходимость разработки измерения и отчетности по неблагоприятным последствиям и медицинским ошибкам [3]. А на 72 – й сессии всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2019 года ВОЗ настоятельно призвала

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

проводить оценку и изучение характера и масштаба проблемы безопасности пациентов, включая риски, ошибки, неблагоприятные события и вред для здоровья пациентов .

В Российской Федерации одним из маркёров оценки безопасности пациента является учет нежелательных событий (далее - НС) – фактов и обстоятельств, создающих угрозу причинения или повлекших причинение вреда жизни и здоровью граждан и (или) медицинских работников, а также приведших к удлинению сроков оказания медицинской помощи. При этом впервые обязанность учета НС в медицинских организациях регламентирована только в 2021 году [4].

Традиционно подлежат учету только осложнения, имеющие код по МКБ – 10. Официальный статистический инструмент для учета НС еще не разработан.

Ниже приведены примеры, где при оказании медицинской помощи реализовался риск возникновения НС. Так, *ошибочное применение лекарственных препаратов* является ведущей причиной нанесения ущерба и предотвратимого вреда здоровью, а убытки оцениваются на уровне 42 млрд. долларов США ежегодно. *Сепсис*, который зачастую диагностируется слишком поздно, когда спасти жизнь пациента уже не представляется возможным. По оценкам, сепсис ежегодно возникает у 31 миллиона пациентов во всем мире и приводит к 5 миллионам летальных исходов. *Несоблюдение правил безопасности при оказании хирургической помощи* является причиной осложнения почти у 25% пациентов. Ежегодно от тяжелых осложнений страдают почти 7 миллионов пациентов хирургических отделений, 1 миллион из которых умирает во время или непосредственно после операции. *Несоблюдение правил безопасности при выполнении переливания крови* подвергает пациентов риску неблагоприятных реакций на переливание крови и передачи инфекций. Согласно данным о неблагоприятных реакциях на переливание крови в 21 стране, включенной в выборку, частота их

возникновения составляет 8,7 случая серьезной неблагоприятной реакции на 100 000 переливаний компонентов крови [2].

Стоит отметить, что НС могут возникнуть на любом этапе оказания медицинской помощи, даже при правильном выполнении медицинских вмешательств (вне зависимости от того, имеют ли они диагностическую, лечебную или реабилитационную направленность). Таким образом, данная проблема касается абсолютно каждого специалиста, независимо от его специальности.

В ФГБНУ «Научно - исследовательском институте комплексных проблем сердечно – сосудистых заболеваний» (далее - Институт) разработан и внедрен инструмент управления НС. Ведущими специалистами Института был разработан справочник групп НС с учетом специфики деятельности учреждения. Так, было выделено 7 групп НС [5]:

I. Неинфекционные хирургические и госпитальные НС, куда вошли 43 вида НС в соответствии с видами оказываемой медицинской помощи (диссекция коронарной артерии, дислокация стента, гемотампонада сердца и другие);

II. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), куда вошли 8 видов НС (глубокая инфекция области хирургического вмешательства, катетер – ассоциированные инфекции кровотока, нозокомиальная пневмония и другие);

III. НС, связанные с организацией ухода и сестринскими манипуляциями, куда вошли 9 видов (пролежни, падения пациента, побег пациента из больницы и другие);

IV. НС, связанные с нарушением идентификации, куда вошли 8 видов НС (хирургическая процедура, выполненная ошибочному пациенту, хирургическая процедура, выполненная на ошибочной стороне тела и другие);

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

V. НС, связанные с трансфузиологией, куда вошли 14 видов НС (инфицирование гемотрансмиссивными инфекциями, аллергические реакции, острый и отсроченный гемолиз и другие);

VI. НС, связанные с применением лекарственных препаратов, куда вошли 3 вида НС (неблагоприятная реакция или отсутствие терапевтического эффекта, аллергическая реакция, принятие пациентом неправильного лекарства или дозы);

VII. НС, связанные с объектами инфраструктуры, куда вошли 5 видов НС (при эксплуатации здания, системы электроснабжения, водоснабжения и другие).

Были классифицированы возможные исходы НС: излечение, улучшение, без перемен, ухудшение, смерть вследствие НС. Определены факторы управляемости НС: персонал, лекарственные препараты, оборудование, коммуникации. Разработаны инструменты системы учета НС в медицинской информационной системе. Так, НС, связанные непосредственно с пациентом, регистрируются в протоколах анестезии, оперативных вмешательствах, врачебных и сестринских манипуляций, в листах наблюдений за пациентом, дневниках лечащих врачей, осмотрах консультантов и сотрудниками, принимающими непосредственное участие в оказании помощи пациенту. А НС, которые связаны с объектами инфраструктуры, регистрируются на корпоративном портале учреждения в программном обеспечении «Сервисная служба», который доступен любому сотруднику Института. Обязанность каждого работника, выявившего НС, незамедлительно, сразу после оказания пациенту необходимой медицинской помощи (если это) необходимо, зарегистрировать НС в одной из информационных систем учреждения. Сведения о каждом случае НС поступают в сводную таблицу мониторинга нежелательных событий. Контроль своевременности и полноты регистрации НС осуществляет заведующий структурным подразделением. Мониторинг НС в непрерывном режиме осуществляет отдел качества Института. Специалисты

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

проводят тематические экспертизы качества оказания медицинской помощи совокупности случаев НС. Врачебная комиссия и (или) Совет по качеству Института рассматривает результаты для принятия управленческих решений [5]. В помощь медицинским работникам был разработан алгоритм, который устанавливает порядок регистрации НС в медицинской информационной системе, а также определена матрица ответственности за каждым специалистом.

Таким образом, в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» разработан и внедрен инструмент, позволяющий обеспечить участие персонала в работе системы, возможность своевременной регистрации и разбора каждого случая НС, анализа и принятия управленческих решений, направленных на обеспечение безопасности пациентов в клинике Института.

Список литературы

1. Клейменова Е.Б. Протоколы по обеспечению безопасности медицинской помощи в многопрофильном стационаре: учебно-метод. пособие / Е.Б. Клейменова, Л.П. Яшина; под ред. Д.А. Сычева. – М: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», 2019. – 352 с.
2. Всемирная организация здравоохранения. Безопасность пациентов. – URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety/> (дата обращения 28.10.2022). – Режим доступа: для неавториз. пользователей. – Текст: электронный.
3. Мурашко М.А. Безопасность пациента: мировые тенденции и отечественный опыт / М.А. Мурашко, И.В. Иванов, А.И. Панин // Управление качеством в здравоохранении. - 2018. - №2. – С. 35-42.
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31.07.2020 № 785н «Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля

качества и безопасности медицинской деятельности». – Текст: электронный // Гарант. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74610282/>.

5. Куш О.В. Система управления неблагоприятными событиями в клинике НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний / О.В. Куш, Н.В., Кондрикова, Я.В. Данильченко, Г.В. Артамонова // Менеджмент качества в медицине. – 2022. - №3. – С. 64-69.

**К ВОПРОСУ О НООТРОПНОМ ДЕЙСТВИИ ХОЛИНА: УРОВЕНЬ
ПОТРЕБЛЕНИЯ ХОЛИНА И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ
ПОКАЗАТЕЛИ СТУДЕНТОВ**

Тарасова О.Л.¹, Иванов В.И.¹, Ашурзода М.Т.³

¹ - *к.м.н., доцент, и.о. зав. кафедры патологической физиологии ФГБОУ
ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»*

Минздрава России, Россия, г. Кемерово

² - *к.б.н., кафедры нормальной физиологии доцент ФГБОУ ВО
«Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава*

России, Россия, г. Кемерово

³ – *Медицинская биохимия, Министерство промышленности и новых
технологии республики Таджикистан институт технологий и
инновационного менеджмента в г. Куляб, Таджикистан*

**TO THE QUESTION OF THE NOOTROPIC EFFECT OF CHOLINE:
LEVEL OF CONSUMPTION OF CHOLINE AND
PSYCHOPHYSIOLOGICAL INDICATORS OF STUDENTS**

Tarasova O.L.¹, Ivanov V.I.², Ashurzoda M.T.³

¹ - *PhD, Associate Professor, Acting head Department of Pathological
Physiology, Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

² - *PhD, Department of Normal Physiology Associate Professor Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

³ - *Medical Biochemistry, Ministry of Industry and New Technologies of the Republic of Tajikistan Institute of Technology and Innovation Management in Kulyab, Tajikistan*

Аннотация: Холин обладает широким спектром физиологических функций, в том числе нейропротекторным и ноотропным действием. У 94 студентов с помощью частотного опросника определили примерный фоновый уровень потребления пищевого холина и провели комплексную автоматизированную психофизиологическую диагностику. Обнаружено, что у 60% студентов уровень потребления холина с пищей ниже 60%, а студенты с высоким уровнем потребления холина отличаются более высоким уровнем функциональной подвижности нервных процессов и большей выраженностью процессов возбуждения.

Ключевые слова: холин, ноотропное действие, психофизиологические функции, студенты.

Annotation: Choline has a wide range of physiological functions, including neuroprotective and nootropic effects. In 94 students, using a frequency questionnaire, we determined the approximate background level of consumption of food choline and conducted a comprehensive automated psychophysiological diagnosis. It has been established that 60% of students have a level of choline intake with food below 60%, and students with a high level of choline intake have a higher level of functional mobility of nervous processes and a greater severity of excitation processes.

Key words: choline, nootropic action, psychophysiological functions, students.

Введение

Холин обладает широким спектром физиологического действия [1]. Являясь компонентом фосфатидилхолинов, он участвует в образовании и восстановлении клеточных мембран нейронов; в составе сфингомиелинов обеспечивает образование миелиновых оболочек [2]; является предшественником бетаина, который, будучи источником метильных групп, считается эпигенетическим фактором регуляции экспрессии генов при нейрогенезе [3]; является предшественником нейромедиатора ацетилхолина, который обеспечивает холинергическую модуляцию уровня активности неокортекса со стороны ретикулярной формации и базальных ядер больших полушарий, которая является необходимым условием когнитивной деятельности [4, 5]. Суточная потребность в холине у взрослого человека составляет в среднем 425 мг для женщин и 550 мг для мужчин. Показано, что дефицит холина негативно влияет на эмбриогенез и антенатальное созревание нервной системы [6], установлено нейропротективное действие препаратов холина при цереброваскулярной патологии и нейродегенеративных заболеваниях [7]. Исследования, устанавливающие связь потребления холина и когнитивной деятельности у взрослых здоровых людей показывают неоднозначные результаты. Для студентов, у которых продолжается созревание нервной системы на фоне активной познавательной деятельности, большое значение имеют нутриенты, обеспечивающие пластические и функциональные потребности нервной системы и организма в целом, в том числе холин. Поэтому **целью нашей работы стало** изучение когнитивных и нейродинамических характеристик у студентов с учетом уровня потребления холина.

Объект и методы исследования

В исследовании участвовали 94 студента вузов г. Кемерово (20 юношей и 74 девушки), средний возраст $19 \pm 0,15$ лет. Уровень потребления холина оценивали с помощью методики «Оценка частоты потребления

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

пищевых продуктов» [8]. Определялось ориентировочное количество потребляемого холина с использованием доступных источников [9,10].

Нейродинамические и когнитивные показатели регистрировались с помощью автоматизированного психофизиологического диагностического комплекса. Определяли латентный период простой и сложной зрительно-моторной реакции (ЛП ПЗМР, ЛП СЗМР, мс), уровня функциональной подвижности нервных процессов (УФП НП, мс), уравновешенности нервной системы по реакции на движущийся объект (РДО). Оценка когнитивных функций включала определение кратковременной зрительной памяти, объема внимания, концентрации, переключаемости и устойчивости внимания. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Excel и Statistica 6.0 методами непараметрической статистики.

Результаты исследования и обсуждение

Примерный уровень потребления холина с продуктами, включенными в опросник, составлял от 100 мг до 900 мг в сутки; у 60 % опрошенных уровень потребления холина менее 400 мг (рис.1). Среднее значения потребления холина у юношей составило $448,7 \pm 50,6$ мг, у девушек $373,4 \pm 21,6$ мг, что ниже рекомендуемой нормы. В зависимости от уровня потребления холина обследованные студенты с помощью квартильного анализа были поделены на 3 группы: с низким уровнем потребления холина (менее 240 мг/сут), со средним (240-499 мг/сут) и с высоким (более 500 мг).

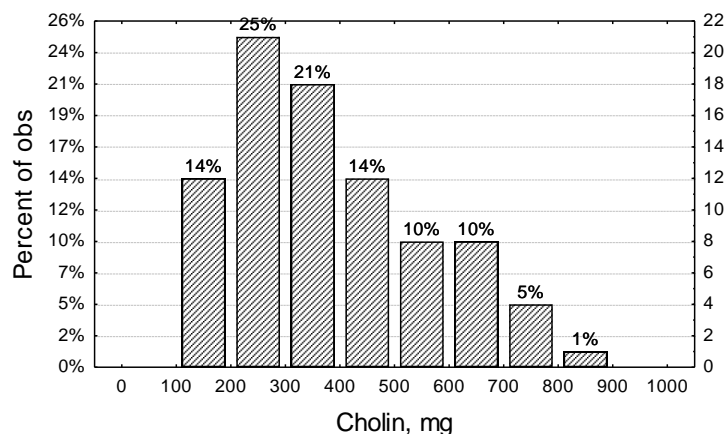


Рис.1. Распределение студентов по уровню потребления холина (по данным частотного опросника)

Студенты с высоким уровнем потребления холина отличались самым высоким показателем УФП НП и наименьшим суммарным временем реакций запаздывания при РДО. Оценка показателей когнитивных функций дала несколько неожиданные результаты: интегральный показатель устойчивости внимания при выполнении корректурной пробы оказался самым высоким у студентов с низким уровнем потребления холина; других статистически значимых различий выявлено не было. По результатам теста «Самочувствие, активность, настроение» различий между группами с разным уровнем потребления холина не выявлено (табл.1).

Таблица 1

Психофизиологические показатели студентов с разным уровнем потребления холина

Показатели	Уровень потребления холина			p <0,05 Mann–Whitney U- test		
	Низкий (1)	Средний (2)	Высокий (3)	1-2	1-3	2-3
УФП - время (с)	66,6±1,8	65,2±1,2	63,1±1,3		0,04	

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

РДО, сумм. время реакций запаздывания (мс)	513,6±66,9	519,5±51,4	340,4±62,6		0,04	0,04
Устойчивость внимания, коэф. продуктивности	62,6±5,5	45,9±5,9	48,9±6,4	0,03		

Корреляционный анализ показал, что среди студентов, потребляющих мало холина с продуктами питания, наилучшие показатели точности психомоторных реакций и кратковременной памяти оказались у лиц с минимальным уровнем потребления. Сходные результаты выявлялись в группе со средним уровнем потребления холина. В группе с высоким уровнем те, кто потреблял больше холина, отличались лучшими показателями скорости зрительно-моторной реакции и внимания.

Заключение

Более половины обследованных студентов потребляют с продуктами питания менее 400 мг холина в сутки. Студенты с высоким уровнем потребления холина отличаются большей подвижностью нервных процессов и выраженностью процессов возбуждения в ЦНС. Уровень потребления холина с продуктами питания в большей степени сказывается на нейродинамических показателях, чем на изучаемых когнитивных характеристиках; изучение влияния фонового уровня потребления холина на когнитивные функции дает достаточно противоречивые результаты. Вероятно, для интерпретации результатов следует учитывать и другие факторы, не рассматриваемые в данном исследовании и оказывающие влияние как на уровень потребления холина, так и на психофизиологический статус студентов.

Список литературы:

1. Wiedeman A.M., Barr S.I., Green T.J., Xu Z., Innis S.M., Kitts D.D. Dietary choline intake: Current state of knowledge across the life cycle. *Nutrients*. 2018;10:1513. doi: 10.3390/nu10101513.
2. Van Echten-Deckert G., Alam S. Sphingolipid metabolism-an ambiguous regulator of autophagy in the brain. *Biol. Chem.* 2018;399:837–850. doi: 10.1515/hsz-2018-0237.
3. Zeisel, S. Choline, Other Methyl-Donors and Epigenetics. *Nutrients* 2017, 9, 445. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
4. Haam J, Yakel JL Cholinergic modulation of the hippocampal region and memory function. *J Neurochem.* 2017 Aug; 142(Suppl 2): 111–121. doi: 10.1111/jnc.14052.
5. Janeczek M, Gefen T, Samimi M, Kim G, Weintraub S, et al. Variations in Acetylcholinesterase Activity within Human Cortical Pyramidal Neurons Across Age and Cognitive Trajectories. *Cereb Cortex.* 2018 1;28(4):1329-1337. doi: 10.1093/cercor/bhx047.
6. Cheatham, C.L.; Goldman, B.D.; Fischer, L.M.; da Costa, K.A.; Reznick, J.S.; Zeisel, S.H. Phosphatidylcholine supplementation in pregnant women consuming moderate-choline diets does not enhance infant cognitive function: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012, 96, 1465–1472. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
7. Захаров Д.В., Михайлов В.А., Коцюбинская Ю.В. Роль ацетилхолиновой нейротрансмиссии в патогенетической терапии болезни Альцгеймера. *Обзорение психиатрии и медицинской психологии* № 4, 2018. С. 93-99. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-4-93-99>.
8. Мартинчик А.Н., Батурин А.К., Баева В.С. Разработка метода исследования фактического питания по анализу частоты потребления пищевых продуктов: создание вопросника и общая оценка достоверности метода // *Вопросы питания*. 1998. №3. С. 8–13.

9. Patterson K.Y., Bhagwat A.S., Williams J.R., Howe J.C.; Holden J.M., Zeisel S.H., Da Costa C.A., Mar H. USDA Database for the Choline Content of Common Foods. Release 2. Agricultural Research Service: Washington, DC, USA, 2008. Available online: <http://www.ars.usda.gov/Services/docs.htm?docid=6232>

10. Тутельян В.А. Химический состав и калорийность российских продуктов питания: Справочник. М.: ДеЛи плюс, 2012. - 284 с.

**ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТОВ РАСТЕНИЙ РОДА HEDYSARUM НА
ПОВЕДЕНЧЕСКУЮ РЕАКЦИЮ МЫШЕЙ В ТЕСТЕ
ПРИНУДИТЕЛЬНОГО НЕИЗБЕГАЕМОГО ПЛАВАНИЯ ПО
МЕТОДУ PORZOLT**

Федорова Ю.С.¹, Береговых Г.В.¹, Халахин В.В.¹, Денисова С.В.¹,
Жалсрай А.², Будаев А.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Россия, г. Кемерово;

² *Институт традиционной медицины и технологии, Монголия,
г. Улаанбаатор*

**INFLUENCE OF EXTRACTS OF PLANTS OF THE GENUS
HEDYSARUM ON THE PERIPHERAL BLOOD PATTERN OF RATS**

Fedorova Yu.S.¹, Beregovykh G.V.¹, Khalakhin V.V.¹, Denisova S.V.¹,
Zhalsray A.², Budaev A.V.¹

¹ *Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

² *Institute of Traditional Medicine and Technology, Mongolia,
Ulaanbaator*

Аннотация: В результате проведенного исследования показано, что экстракты из растительного сырья *Hedysarum alpinum* L. и *Garcinia*

mangostana L. оказывают более выраженное влияние на изменение поведения животных в условиях теста принудительного неизбежного плавания по методу Porzolt по сравнению с пирацетамом.

Ключевые слова: *Hedysarum alpinum* L., *Hedysarum neglectum* L., *Hedysarum theinum* Krasnob., тест принудительного неизбежного плавания по методу Porzolt.

Abstract: As a result of the study, it was shown that extracts from plant materials *Hedysarum alpinum* L. and *Garcinia mangostana* L. have a more pronounced effect on changing the behavior of animals under the conditions of the forced unavoidable swimming test using the Porzolt method compared to piracetam.

Keywords: *Hedysarum alpinum* L., *Hedysarum neglectum* L., *Hedysarum theinum* Krasnob., forced unavoidable float test by the Porzolt method.

Введение

Применяемые для лечения психических расстройств синтетические лекарственные средства обладают рядом побочных эффектов, обусловленных наличием депримирующего действия, ограничивающих возможность их применения, особенно в условиях трудовой деятельности, связанной с повышенной концентрацией внимания. Для действия многих антипсихотических препаратов характерны также отрицательное влияние на сердечную деятельность, гиперпролактинемия (повышение секреции пролактина), снижение уровня гормона роста, ожирение, развитие злокачественного нейролептического синдрома [1, 3, 10].

Рядом российских и зарубежных ученых были продемонстрированы психостимулирующие свойства у ксантонсодержащих растений рода *Hedysarum* и растений рода *Garcinia*, показаны седативные свойства, а также противосудорожная активность [5, 6, 9]. Примечательно, что при этом авторы не отмечают наличия у извлечений из растений рода *Hedysarum* и

растений рода *Garcinia* многих побочных эффектов, присущих синтетическим препаратам из указанных групп лекарственных средств особенно угнетающего действия, характерного для анксиолитиков и антиконвульсантов [2, 8, 11].

Уместно предположить, что востребована разработка препаратов на основе ксантонсодержащих растений рода *Hedysarum* и растений рода *Garcinia* обеспечивающих необходимый эффект без риска побочного действия, что положительно скажется на качестве жизни больных в процессе фармакотерапии соответствующих заболеваний. Одновременно следует заметить, что спектр фармакологических свойств извлечений из растений данных родов изучен довольно поверхностно, в отличие от их химического состава [4, 6, 7]. Среди видов психотропной активности, наибольший интерес представляет влияние извлечений выбранных растительных объектов на ангедонические психические состояния.

Поэтому целью данной работы являлось исследование психотропных свойств извлечений корней *H. theinum* Krasnob., корней *H. neglectum* Ledeb., травы *H. alpinum* L. и перикарпия плода *Garcinia mangostana* L..

Объекты и методы исследования

Исследование проводилось в лаборатории фитофармакологии и функционального питания НИИ Фармакологии и Регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН, г. Томска.

Водно-спиртовые извлечения изучаемых растений (корней *H. theinum* Krasnob., корней *H. neglectum* Ledeb., травы *H. alpinum* L. и перикарпия плода *Garcinia mangostana* L.) были получены в соответствии с патентом RU 2713194 C1 от 04.02.2020.

Эксперименты выполнены на половозрелых животных: мышах линий СВА, массой 19-30 г конвенциональных, 1 категории (сертификат здоровья от ГУ Научного центра биомедицинских технологий РАМН № 188-05), белых аутбредных мышах CD1 массой 18-25 г, полученных из отдела

экспериментального биомоделирования НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН (Томск). Содержание животных и экспериментальный дизайн были одобрены Этическим комитетом НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН и соответствовали международным правилам, принятым Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [12].

Объекты исследования мышам вводили внутривенно через зонд в дозе 200 мг/кг массы тела животного в течение 5 дней, предварительно растворив в воде очищенной. Группе интактного контроля вводили эквивалентное количество воды очищенной. В качестве препаратов сравнения использовали феназепам в дозе 2мг/кг массы тела животного, пираретам в дозе 1000 мг/кг массы тела животного и галоперидол в дозе 1мг/кг массы тела животного. Эксперименты начинались через 1 час после введения объектов исследования.

Влияние изучаемых растений на ангедонические психические состояния оценивали в условиях теста принудительного неизбежного плавания по методу Porsolt. Данная методика поведенческого отчаяния является базисной моделью оценки противотревожного действия. Суть метода состоит в том, что животные, попадая в воду, начинают проявлять бурную двигательную активность, направленную на поиск выхода из аверсивной (неприятной) ситуации. Затем животные оставляют попытки выбраться из сосуда и зависают в воде в характерной позе, оставаясь полностью неподвижными или совершая незначительные движения, необходимые для поддержания морды над поверхностью воды.

Показателем выраженности депрессивного состояния по данному тесту является длительность неподвижности животных (иммобилизации). В тесте поведенческого отчаяния после активных попыток избавления из аверсивной ситуации у животных наступает стадия иммобилизации,

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

которая отражает депрессивное состояние. Состояние иммобилизации оценивают визуально с определением ее длительности в течение 16 минут наблюдения. Вещества с антидепрессивной активностью облегчают данное состояние.

Установка для выполнения теста - цилиндр из прозрачного акрилового пластика диаметром 8 см, заполненных водой с температурой 17-19°C до уровня 6 см, чтобы животные не могли опираться задними лапами и хвостом о дно.

Регистрировали в первые 6 и последующие 10 минут отдельно показатели депрессивного поведения: латентный период иммобилизации (скорость развития депрессивного состояния); время нахождения мышей в состоянии иммобилизации (животные пассивно плавают в воде со слегка поднятой головой) - поведенческий коррелят отчаяния, одно из патогномоничных проявлений тревоги и депрессии, обусловленных истощением вследствие стрессорного воздействия [12].

Результаты и их обсуждение

Исследование влияния изучаемых образцов на реакцию поведенческого отчаяния в условиях модели теста по R. Porzolt основано на наблюдении реакции поведенческого отчаяния, которая формируется при помещении мышей в неизбежную стрессовую ситуацию (в заполненные водой цилиндры). После ряда активных попыток избавления животные замирают в характерной позе, называемой реакцией поведенческого отчаяния.

Длительность иммобилизации считается критерием депрессивного состояния животных. Считается, что сокращение времени иммобилизации в первые 6 мин может служить основанием для прогноза антидепрессантных свойств препаратов, в то время как изменение этого показателя в последующие 10 мин отражает психостимулирующую активность [12].

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Результаты исследования противострессорных свойств исследуемых образцов в условиях теста принудительного неизбежного плавания по методу Порсолта представлены в таблице 1. Увеличение латентного периода иммобилизации, снижение ее длительности, уменьшение продолжительности пассивного плавания и увеличение продолжительности активного плавания под влиянием исследуемого образца по сравнению с группой интактного контроля расценивалось как наличие выраженных противострессорных свойств.

Таблица 1. Результаты исследования растительных экстрактов в условиях теста принудительного неизбежного плавания по методу Porzolt ($X \pm m$)

Группа	Доза, мг/кг	Латентное время иммобилизац ии, с.	Время иммобилизац ии (1-6 мин.), с.	Время иммобилизац ии (7-16 мин.), с.
Интактный контроль	-	58,9±12,58	154,7±14,5	371,9±24,2
Пирацетам	1000	77,4±16,59*	103,7±18,69*	306,4±27,07*
<i>H. neglectum</i> Ledeb.	200	75,2±4,6*	131,3±12,79*,#	297,7±18,5*
<i>H. theinum</i> Krasnob.	200	79,5±6,6*	133,2±10,1*#	294,1±22,4*
<i>H. alpinum</i> L.	200	96,3±9,23*,#	78,0±5,6*,#	167,8±14,5*,#
<i>G. mangostana</i> L.	200	92,6±4,2*,#	113,4±12,8*	245,5±18,3*,#

*Достоверность по отношению к интактному контролю $P_t \leq 0,05$

#Достоверность по отношению к пирацетаму $P_t \leq 0,05$

В группах животных на фоне приема всех исследуемых образцов зафиксировано достоверное увеличение латентного времени

иммобилизации по сравнению с группой интактного контроля. Наибольшее достоверное увеличение данного показателя наблюдалось в группах животных, получавших извлечения травы *H.alpinum* L. и перикарпия *G.mangostana* L.. В этих группах также отмечено достоверное увеличение латентного времени иммобилизации по сравнению с группой пираретама. Значительное достоверное снижение времени иммобилизации как в первый период эксперимента (1-6 минуты), так и во второй период (7-16 минуты) по сравнению с интактным контролем наблюдалась во всех группах исследуемых образцов. Наиболее выраженное снижение данного показателя отмечено в группе животных на фоне приема извлечения травы *H.alpinum* L., в том числе и по сравнению с группой пираретама.

Выводы

На модели «поведенческого отчаяния по Porzolt» во всех группах животных, получавших исследуемые образцы, отмечалось увеличение латентного периода иммобилизации и снижение ее длительности по сравнению с группой интактного контроля, что расценивается как наличие у них выраженных противострессорных свойств. Наиболее выраженный антидепрессивный эффект наблюдался в группе животных на фоне приема извлечения травы *H.alpinum* L., в том числе и по сравнению с группой пираретама. Таким образом, на модели «поведенческого отчаяния по Porzolt» показано наличие антидепрессивной активности извлечений травы *H.alpinum* L., корней *H. theinum* Krasnob., корней *H. neglectum* Ledeb. и перикарпия *G. mangostana* L.

Список литературы:

1. Береговых Г.В., Федорова Ю.С., Денисова С.В., Суслов Н.И., Жалсрай А., Третьяк В.М., Халахин В.В., Вековцев А.А., Будаев А.В. Исследование нейрорепродуктивных свойств субстанций на основе гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в приподнятом крестообразном лабиринте // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и

перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 39-48.

2. Береговых Г.В., Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Жалсрай А., Денисова С.В., Халахин В.В., Третьяк В.М., Вековцев А.А., Будаев А.В. Изучение нейропсихотропных свойств субстанций на основе гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в условиях методики "открытое поле" // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 49-60.

3. Береговых Г.В., Федорова Ю.С., Суслов Н.И., Денисова С.В., Жалсрай А., Халахин В.В., Третьяк В.М., Вековцев А.А., Будаев А.В. Оценка эмоциональной активности как метод изучения нейропсихотропных свойств субстанций на основе гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 60-68.

4. Нестерова Ю.В., Поветьева Т.Н., Суслов Н.И., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В., Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Шапошников К.В. Коррекция холинергических нарушений мнестических процессов дитерпеновым алкалоидом зонгорином // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2018. - Т. 165. - № 1. - С. 15-19.

5. Федорова Ю.С., Денисова С.В., Суслов Н.И., Жалсрай А., Береговых Г.В., Третьяк В.М., Халахин В.В., Будаев А.В., Хромова Н.Л. Изучение нейропсихофармакологических эффектов экстракта *Hedysarum theinum* Krasnob. // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 327-333.

6. Федорова Ю.С., Жалсрай А., Береговых Г.В., Денисова С.В., Третьяк В.М. Изучение антидепрессивного действия астрагала

монгольского и копеечника чайного // В сборнике: Синтез наук как основа развития медицинских знаний. Сборник материалов I Межвузовской научно-практической конференции с международным участием. Под редакцией Н.П. Аввакумовой. - 2020. - С. 67-71.

7. Федорова Ю.С., Жалсрай А., Береговых Г.В., Денисова С.В., Третьяк В.М., Халахин В.В. Изучение антидепрессантных свойств некоторых растений // В книге: Синтез наук как основа развития медицинских знаний. Сборник материалов II Межвузовской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию кафедры фармацевтического образования Самарского государственного медицинского университета. Самара, - 2021. - С. 320-326.

8. Федорова Ю.С., Жалсрай А., Денисова С.В., Береговых Г.В., Халахин В.В., Третьяк В.М. Исследование психотропных свойств ксантонсодержащих растений // В книге: Синтез наук как основа развития медицинских знаний. Сборник материалов II Межвузовской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию кафедры фармацевтического образования Самарского государственного медицинского университета. Самара, - 2021. - С. 330-336.

9. Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Денисова С.В., Озджан А., Береговых Г.В., Будаев А.В., Третьяк В.М., Халахин В.В. Исследование влияния экстрактов ксантонсодержащих растений на агрессивное поведение мышей // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 333-342.

10. Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Озджан А., Береговых Г.В., Денисова С.В., Третьяк В.М., Халахин В.В., Будаев А.В. Влияние экстракта мангустина и выделенной фракции ксантонов на время иммобилизации в тесте "поведенческого отчаяния" // В сборнике: Интеграция теории и

практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 342-346.

11. Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Суслов Н.И., Денисова С.В. Влияние экстрактов *Garcinia mangostana* L. И *Hedysarum alpium* L. на формирование условного рефлекса активного избегания // Национальное здоровье. - 2019. - № 4. С. - 58-62.

12. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: ОАО «Издательство Медицина», - 2005. - 832 с.

ИЗУЧЕНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНОГО ЭФФЕКТА РАСТЕНИЙ РОДА HEDYSARUM И РОДА GARCINIA

Федорова Ю.С.¹, Миракова И.А.², Халахин В.В.¹, Денисова С.В.¹,
Макшанова Г.П.¹, Будаев А.В.¹

¹*ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, г. Кемерово;*

²*Министерство промышленности и новых технологий республики Таджикистан институт технологий и инновационного менеджмента в г. Куляб, Таджикистан*

STUDY OF THE ANTIDEPRESSIVE EFFECT OF PLANTS OF THE GENUS HEDYSARUM AND GENUS GARCINIA

Fedorova Yu.S.¹, Mirakova I.A.², Khalakhin V.V.¹, Denisova S.V.¹,
Makshanova G.P.¹, Budaev A.V.¹

¹*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo;*

²*Ministry of Industry and New Technologies of the Republic of Tajikistan Institute of Technology and Innovation Management in Kulyab, Tajikistan*

Аннотация: В данной статье представлены результаты исследования антидепрессивного действия у растений рода *Hedysarum* (корни *H. theinum* Krasnob., корни *H. neglectum* Ledeb., трава *H. alpinum* L.) и рода *Garcinia* (перикарпий плода *G. mangostana* L.). Показано выраженное антидепрессантное действие растительных извлечений и при этом полное отсутствие депримирующего эффекта, что дает обоснование возможности применения данных средств для профилактики и коррекции психических расстройств, связанных с агрессией, повышенным уровнем тревожности, нарушением когнитивных функций.

Ключевые слова: *Hedysarum theinum* Krasnob., антидепрессантное действие.

Abstract: This article presents the results of a study of the antidepressant effect in plants of the genus *Hedysarum* (roots of *H. theinum* Krasnob., roots of *H. neglectum* Ledeb., grass *H. alpinum* L.) and the genus *Garcinia* (pericarp of the fruit of *G. mangostana* L.). A pronounced antidepressant effect of plant extracts and, at the same time, a complete absence of a depressant effect were shown, which justifies the possibility of using these agents for the prevention and correction of mental disorders associated with aggression, increased levels of anxiety, and impaired cognitive functions.

Keywords: *Hedysarum theinum* Krasnob., antidepressant action.

Введение

Одной из важнейших мировых задач в настоящее время является поиск и разработка средств, обладающих психотропной активностью, снижающих тревогу и агрессию без негативного влияния на психомоторные и когнитивные функции, способных предотвратить развитие психических нарушений у населения. Такими средствами являются, в первую очередь, средства природного происхождения [1, 2, 3]. Зарубежными и российскими учеными отмечено наличие психотропных свойств у растений рода *Hedysarum* (корни *H. theinum* Krasnob., корни *H. neglectum* Ledeb., трава *H.*

alpinum L.) и рода *Garcinia* (перикарпий плода *Garcinia mangostana* L.). Показаны также седативные свойства и противосудорожная активность [4, 6, 9, 10, 13]. Среди видов психотропной активности, наибольший интерес представляет влияние извлечений выбранных растительных объектов на агрессивные психические состояния [5, 7, 8, 11].

Поэтому целью данной работы являлось изучение антидепрессивных свойств извлечений корней *H. theinum* Krasnob., корней *H. neglectum* Ledeb., травы *H. alpinum* L. и перикарпия плода *Garcinia mangostana* L.

Объекты и методы исследования

Исследование проводилось в лаборатории фитотермакологии и функционального питания НИИ Фармакологии и Регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН, г. Томска.

Водно-спиртовые извлечения изучаемых растений (корней *H. theinum* Krasnob., корней *H. neglectum* Ledeb., травы *H. alpinum* L. и перикарпия плода *Garcinia mangostana* L.) были получены в соответствии с патентом RU 2713194 C1 от 04.02.2020 [12].

Эксперименты выполнены на половозрелых животных: мышах линий СВА, массой 19-30 г конвенциональных, 1 категории (сертификат здоровья от ГУ Научного центра биомедицинских технологий РАМН № 188-05).

Объекты исследования мышам вводили внутривентрикулярно через зонд в дозе 200 мг/кг массы тела животного в течение 5 дней, предварительно растворив в воде очищенной. Группе интактного контроля вводили эквивалентное количество воды очищенной. В качестве препаратов сравнения использовали феназепам в дозе 2 мг/кг массы тела животного. Эксперименты начинались через 1 час после введения объектов исследования.

Влияние исследуемых образцов на агрессивное поведение животных осуществлялось в условиях «тестирования агрессивного поведения». Оценивалось влияние на спровоцированную электроболевым раздражением

агрессию у мышей. Установка для исследования агрессивного поведения представляла собой металлический пол (размером 20 см × 35 см), на который подавался электрический ток, прозрачные стенки высотой 20 см с прозрачной крышкой. Эксперимент проходил в течение 3 минут. В течение этого времени фиксировалось количество укусов, угрожающих поз, число драк, также фиксировалось время до первой драки. Двух мышей помещали в экспериментальную установку, закрывали, подавали ток. Эксперимент проводился до начала и на 3 сутки введения [14].

Результаты и их обсуждение

Тестирование агрессивного поведения проводили в эксперименте на инбредных самцах линии СВА, оценивая влияние исследуемых объектов на спровоцированную электроболевым раздражением агрессию. В каждую группу включали по 10 животных, мышей помещали в установку попарно, давали ток и в течение 3 минут определяли фоновые показатели. Результаты агрессивного поведения мышей в группах до введения исследуемых образцов представлены на рисунках 1 - 4.

Все группы до введения исследуемых объектов не имеют достоверных отличий от интактного контроля по изучаемым показателям – это говорит о сравнимости групп.

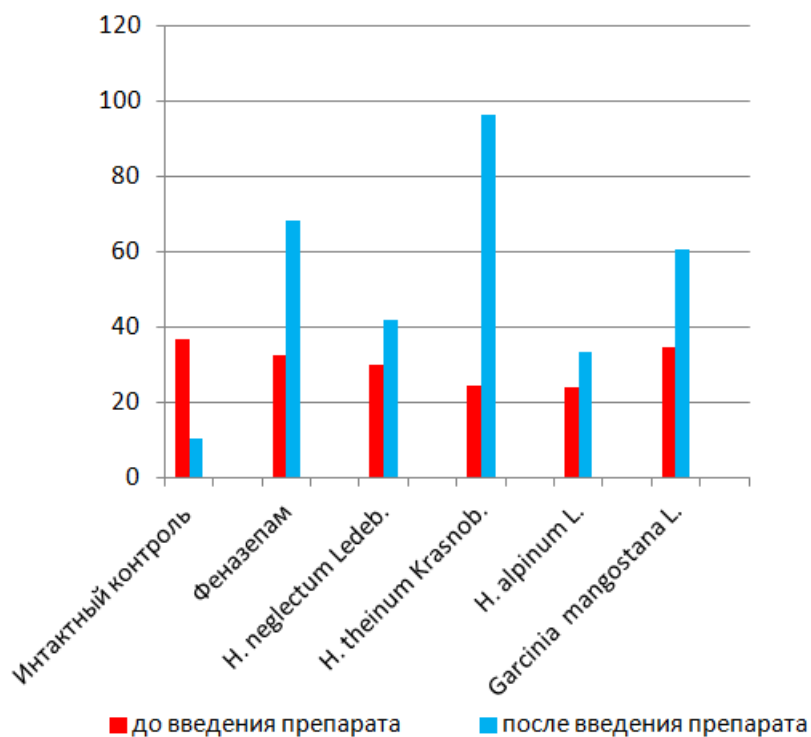


Рис. 1. - Время до первой драки, с

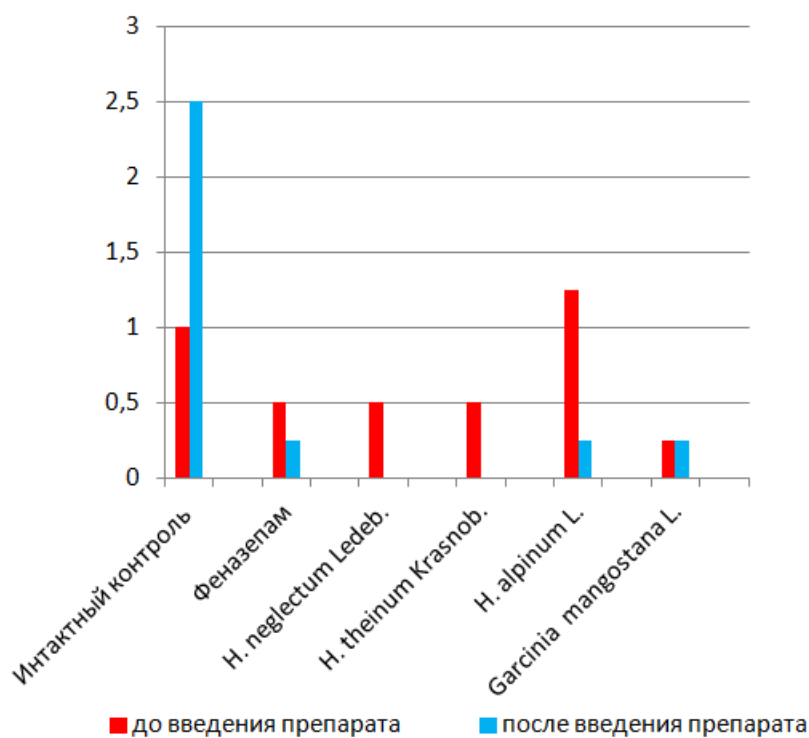


Рис. 2. – Количество укусов

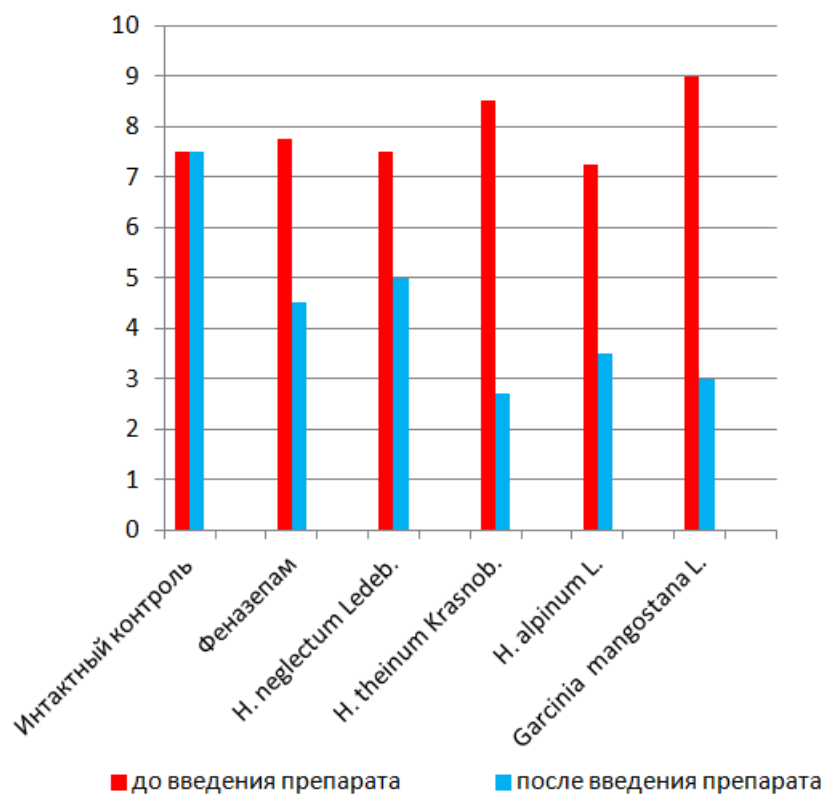


Рис. 3. – Количество угрожающих поз

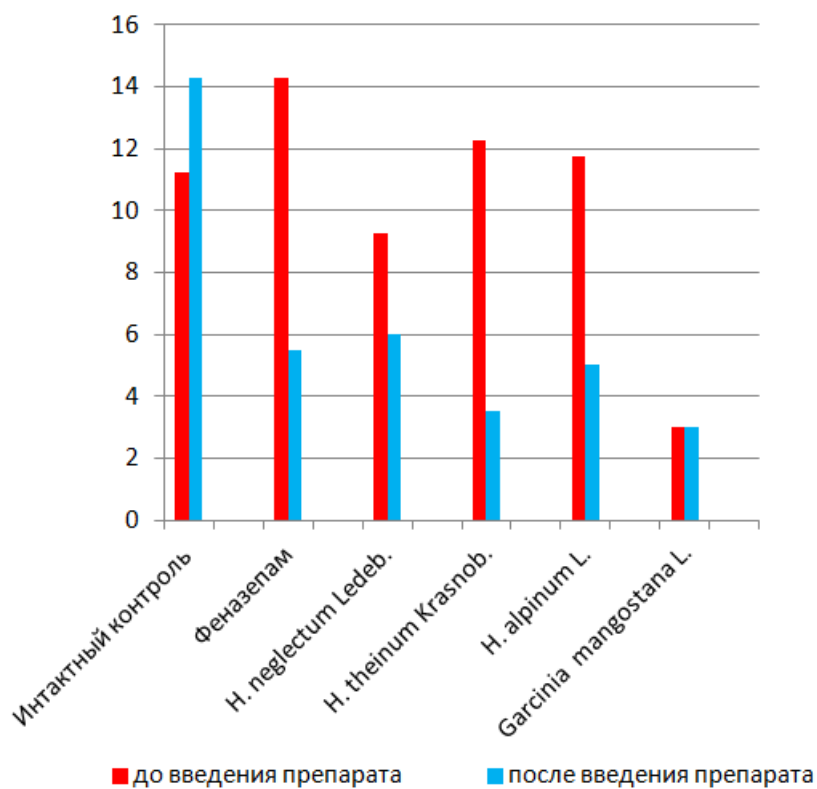


Рис. 4. – Количество драк

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Показано, что введение извлечения корней *H. theinum* Krasnob. достоверно снижало число угрожающих поз и количество драк, а назначение извлечения травы *H. alpinum* L. способствовало снижению числа драк, при этом отмечалась тенденция к повышению латентного времени до первой драки.

При применении извлечения корней *H. neglectum* Ledeb. наблюдали тенденцию к увеличению латентного времени до первой драки и снижению количества угрожающих поз и числа драк.

Введение извлечения перикарпия *Garcinia mangostana* L. достоверно снижало количество угрожающих поз и способствовало увеличению латентного времени до первой драки и снижению числа драк, в то время как в контрольной группе наблюдали достоверное увеличение латентного времени до фиксации первой драки.

В группах животных, получавших объекты исследования, в целом фиксировалось достоверное снижение актов агрессии, что может свидетельствовать о наличии действия, сравнимого по силе с феназепамом.

Наиболее выраженное снижение актов агрессии отмечено в группах на фоне приема извлечений травы *H. alpinum* L. и корней *H. theinum* Krasnob. Следует отметить, что в данных группах животных по сравнению с группой, получавшей феназепам, так же наблюдалось достоверное снижение актов агрессии. В группах, на фоне приема извлечений перикарпия *Garcinia mangostana* L. и корней *H. neglectum* Ledeb. снижение актов агрессии находилось на одном уровне с феназепамом.

Выводы

Таким образом, на модели «агрессивного поведения» показано наличие антидепрессивной активности извлечений травы *H. alpinum* L., корней *H. theinum* Krasnob., корней *H. neglectum* Ledeb. и перикарпия *G. mangostana* L., что обуславливает перспективность данных растительных

объектов в качестве профилактических и лечебных средств для снижения уровня тревожных и депрессивных состояний.

Список литературы:

1. Береговых Г.В., Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Жалсрай А., Денисова С.В., Халахин В.В., Третьяк В.М., Вековцев А.А., Будаев А.В. Изучение нейрорепродуктивных свойств субстанций на основе гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в условиях методики "открытое поле" // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 49-60.

2. Береговых Г.В., Федорова Ю.С., Суслов Н.И., Денисова С.В., Жалсрай А., Халахин В.В., Третьяк В.М., Вековцев А.А., Будаев А.В. Оценка эмоциональной активности как метод изучения нейрорепродуктивных свойств субстанций на основе гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 60-68.

3. Нестерова Ю.В., Поветьева Т.Н., Суслов Н.И., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В., Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Шапошников К.В. Коррекция холинергических нарушений мнестических процессов дитерпеновым алкалоидом зонгорином // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2018. - Т. 165. - № 1. - С. 15-19.

4. Федорова Ю.С., Денисова С.В., Суслов Н.И., Жалсрай А., Береговых Г.В., Третьяк В.М., Халахин В.В., Будаев А.В., Хромова Н.Л. Изучение нейрорепродуктивных эффектов экстракта *Hedysarum theinum* Krasnob. // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 327-333.

5. Федорова Ю.С., Жалсрай А., Береговых Г.В., Денисова С.В., Третьяк В.М. Изучение антидепрессивного действия астрагала монгольского и копеечника чайного // В сборнике: Синтез наук как основа развития медицинских знаний. Сборник материалов I Межвузовской научно-практической конференции с международным участием. Под редакцией Н.П. Аввакумовой. - 2020. - С. 67-71.

6. Федорова Ю.С., Жалсрай А., Береговых Г.В., Денисова С.В., Третьяк В.М., Халахин В.В. Изучение антидепрессантных свойств некоторых растений // В книге: Синтез наук как основа развития медицинских знаний. Сборник материалов II Межвузовской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию кафедры фармацевтического образования Самарского государственного медицинского университета. Самара, - 2021. - С. 320-326.

7. Федорова Ю.С., Жалсрай А., Денисова С.В., Береговых Г.В., Халахин В.В., Третьяк В.М. Исследование психотропных свойств ксантон-содержащих растений // В книге: Синтез наук как основа развития медицинских знаний. Сборник материалов II Межвузовской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию кафедры фармацевтического образования Самарского государственного медицинского университета. Самара, - 2021. - С. 330-336.

8. Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Денисова С.В., Озджан А., Береговых Г.В., Будаев А.В., Третьяк В.М., Халахин В.В. Исследование влияния экстрактов ксантонсодержащих растений на агрессивное поведение мышей // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 333-342.

9. Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Озджан А., Береговых Г.В., Денисова С.В., Третьяк В.М., Халахин В.В., Будаев А.В. Влияние экстракта

мангустина и выделенной фракции ксантонов на время иммобилизации в тесте "поведенческого отчаяния" // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 342-346.

10. Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Суслов Н.И., Денисова С.В. Влияние экстрактов *Garcinia mangostana* L. И *Hedysarum alpium* L. на формирование условного рефлекса активного избегания // Национальное здоровье. - 2019. - № 4. С. - 58-62.

11. Федорова Ю.С. Сравнительное фитохимическое исследование некоторых видов растений рода *Hedysarum* // автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Самарский государственный медицинский университет. Самара, 2011. – 13 с.

12. Федорова Ю.С., Суслов Н.И., Кульпин П.В., Шапошников К.В. Нейролептическое средство // Патент на изобретение RU 2713194 С1, 04.02.2020. Заявка № 2019100342 от 09.01.2019.

13. Федорова Ю.С., Сухих А.С., Кузнецов П.В. Ключевые биологически активные вещества фитопрепаратов на основе растений рода копеечник // Сорбционные и хроматографические процессы. - 2011. - Т. 11. - № 5. - С. 708-713.

14. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: ОАО «Издательство Медицина», - 2005. - 832 с.

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТА ТРАВЫ HEDYSARUM
ALPINUM L. НА ЭКСТРАПОЛЯЦИОННОЕ ИЗБЕГАНИЕ КРЫС**

Федорова Ю.С.¹, Халахин В.В.¹, Денисова С.В.¹, Третьяк В.М.¹, Будаев
А.В.¹, Макшанова Г.П.¹, Жалсрай А.²

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский
университет» Минздрава России, Россия, г. Кемерово;

² Институт традиционной медицины и технологии, Монголия,
г. Улаанбаатор

**STUDY OF THE INFLUENCE OF HEDYSARUM ALPINUM L. HERB
EXTRACT ON EXTRAPOLATION AVOIDANCE OF RATS**

Fedorova Yu.S.¹, Khalakhin V.V.¹, Denisova S.V.¹, Tretyak V.M.¹,
Budaev A.V.¹, Makshanova G.P.¹, Zhalsray A.²

¹ Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo;

² Institute of Traditional Medicine and Technology, Mongolia,
Ulaanbaator

Аннотация: в результате проведенного исследования установлено, что спиртовой экстракт из растительного сырья рода *Hedysarum* улучшает показатели экстраполяционного избегания лабораторных крыс, превосходя в этом отношении галоперидол. Проведенные экспериментальные исследования показали, что введение экстракта травы копеечника альпийского оптимизирует когнитивное поведение крыс в условиях методики экстраполяционного избегания. При этом он оказывает на поведение животных более благоприятное действие по сравнению с галоперидолом.

Ключевые слова: растения рода *Hedysarum*, экстраполяционное избегание.

Abstract: As a result of the study, it was established that an alcohol extract from plant materials of the genus *Hedysarum* improves the extrapolation avoidance of laboratory rats, surpassing haloperidol in this respect. Experimental studies have shown that the administration of an extract of *Hedysarum alpinum* herb optimizes the cognitive behavior of rats under the conditions of the extrapolation avoidance technique. At the same time, it has a more favorable effect on the behavior of animals than haloperidol.

Keywords: plants of the genus *Hedysarum*, extrapolational avoidance.

Введение

В современном мире неблагоприятные экологические условия вместе со сложной социальной обстановкой зачастую приводят к росту числа нервно-психических расстройств, и, как следствие, к увеличению применения препаратов нейротропного действия, таких как анксиолитики, нейролептики и психостимуляторы [2]. При этом эффективность терапии данной группы заболеваний нередко остается недостаточной, что объясняется следующими факторами: во-первых, продолжительный прием таких препаратов, как производные фенотиазина, бутирофенона и ряда других лекарственных средств группы нейролептиков, приводит к развитию привыкания, что, в свою очередь, требует увеличения дозировки принимаемого препарата и, как следствие, наблюдается усиление токсических эффектов [3]. С другой стороны, достаточно большое количество лекарственных препаратов, обладают неселективным действием (хлорпромазин, флуфеназин, трифлуоперадол, амитриптилин, кломипрамин, дезипрамин, доксепин, имипрамин, нортриптилин, протриптилин, тримипрамин и др.) и в незначительной степени проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [1, 5].

Актуальность поиска новых психотропных лекарственных веществ обусловлена современными тенденциями к обеспечению высокого качества

жизни пациентов при терапевтическом воздействии. Одно из важнейших направлений этого поиска представлено разработкой антипсихотических, и анксиолитических средств. На основании анализа отечественной и зарубежной литературы в качестве объектов исследования в данной работе выбраны растения рода *Hedysarum* [6, 9, 10, 15]. По данным народной медицины растения данного рода обладают психостимулирующим, седативным, противосудорожным и противоэпилептическим действиями без выраженных побочных эффектов, что позволяет их широкое применение без опасности развития серьезных нежелательных последствий [8, 11, 12]. Отмечено кардиопротекторное, противовоспалительное и антибактериальное действие [4, 7]. Конкретные характеристики психотропных эффектов растения не описаны и требуют специального изучения.

В плане оценки психотропной активности извлечений из растения интерес представляет его влияние на экстраполяционное поведение. Преимущество данной методики состоит в том, что она позволяет оценить влияние исследуемых веществ на психотические реакции, а также судить об их влиянии на когнитивные функции и тревожные состояния.

Объекты и методы исследования

Объектом исследования являлся экстракт из травы копеечника альпийского (*H. alpium* L.) который получали по ранее разработанному и запатентованному способу (Патент RU 2713194 С1 от 04.02.2020) [13].

Фармакологические исследования выполнены на 24 крысах самцах линии Вистар. Все животные конвенциональные 1 категории, получены из отдела экспериментальных биологических моделей НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ТНИМЦ РАН. Работы в рамках эксперимента осуществляли с 9 до 15 ч. дня. Животных содержали в стандартных условиях вивария на обычном рационе кормления в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите

позвоночных животных, используемых для экспериментальных целей (Страсбург, 1986 г.).

Было изучено влияние спиртового извлечения из растительного сырья растений рода копеечник на экстраполяционное избегание крыс. Методика экстраполяционного избегания основана на изучении способности животного выходить из аверсивной ситуации способом, неочевидным с точки зрения пространственного расположения объектов, составляющих стимульную ситуацию. В использованном варианте методики животное должно было поднырнуть под край опущенного в воду цилиндра вместо того, чтобы пытаться подняться по нему вверх.

Установка для исследования экстраполяционного избегания представляла собой бак цилиндрической формы из нержавеющей стали диаметром 35 см и высотой 44 см. Внутри него был укреплен полый цилиндр из пластика без дна и крышки диаметром 15 см и высотой 14 см. Верхний край внутреннего цилиндра находился ниже верхнего края бака на 6 см. Наружный бак был залит водой таким образом, что нижний край внутренней трубы был погружен в воду на 2,5 см. На внутренней стенке наружного бака была укреплена матерчатая сетка длиной 25 см и шириной 20 см и ее нижний край был также погружен в воду на 2,5 см. Температура воды на протяжении всего эксперимента поддерживалась на уровне 28°C [14].

Экспериментальная процедура выглядела следующим образом. Крыса помещалась во внутренний цилиндр в воду хвостом вниз, что провоцировало попытки избегания. Единственным способом выбраться из аверсивной ситуации у животного было поднырнуть под край внутреннего цилиндра. После этого животное начинало плавать в пространстве между внутренним цилиндром и стенкой наружного бака, достигало сетки и по ней выбиралось из воды. При этом регистрировали время:

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

- 1) от момента помещения животного во внутренний цилиндр до подныривания;
- 2) от подныривания до залезания на сетку;
- 3) достижения наружного края бака (время выхода).

Отдельно подсчитывалось количество фекальных болюсов. В качестве самостоятельного показателя оценивалась доля животных, не поднырнувших в течение 180 сек [14].

Лекарственное средство вводили внутривентрикулярно в дозе 200 мг/кг массы тела животного, предварительно растворив в 1 мл воды очищенной, в течение 4 дней до проведения эксперимента в день эксперимента за 1 час до тестирования. В качестве препарата сравнения использовали галоперидол в дозе 2 мг/кг массы тела животного. Контрольная группа получала воду очищенную из расчета 1 мл на 200 г массы тела животного.

О вероятности нулевой гипотезы судили по t-критерию Стьюдента при $P < 0,05$. Для статистической обработки данных использовали статистический пакет Statistica версии 10.0 для Windows Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение

При проведении эксперимента отмечено достоверное снижение времени полного выхода у животных, получавших экстракт травы *N. alpium* L., по сравнению с контрольной группой и группой, получавшей галоперидол (табл 1).

Таблица 1. Влияние галоперидола и экстракта травы копеечника альпийского на поведение экстраполяционного избегания крыс ($X \pm m$; $n=8$)

Показатели	Группа		
	Интактный контроль	Галоперидол	<i>N. alpium</i> L.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Латентное время, с	78,7±16,0	56,5±13,9*	21,85±5,3* [#]
Время на сетке, с	2,2±0,6	3,7±1,2*	4,3±1,3*
Время выхода, с	66,7±23,6	70,5±21,8	40,2±3,5* [#]
Количество болюсов	3±0,3	1±0,2*	1±0,2* [#]
%	12,5±1,0	12,5±1,0	0±0* [#]

*Достоверность по отношению к интактному контролю $P_t \leq 0,05$

[#]Достоверность по отношению к галоперидолу $P_t \leq 0,05$

Основным показателем функции экстраполяции является латентное время подныривания. По данным таблицы, этот показатель в группе животных, получавших галоперидол сократился в 1,4 раза. На фоне приема экстракта травы копеечника альпийского было отмечено уменьшение данного показателя в 3,6 раза. Помимо этого отмечено статистически значимое уменьшение количества болюсов, в группах, получавших галоперидол и исследуемый образец, что говорит о снижении психоэмоционального напряжения.

Выводы

Таким образом, данные экспериментального исследования показали, что на фоне экстракта травы копеечника альпийского оптимизирует когнитивное поведение крыс в условиях методики экстраполяционного избегания.

Список литературы:

1. Береговых Г.В., Федорова Ю.С., Денисова С.В., Суслов Н.И., Жалсрай А., Третьяк В.М., Халахин В.В., Вековцев А.А., Будаев А.В. Исследование нейрпсихотропных свойств субстанций на основе гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в приподнятом крестообразном лабиринте // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 39-48.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

2. Береговых Г.В., Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Жалсрай А., Денисова С.В., Халахин В.В., Третьяк В.М., Вековцев А.А., Будаев А.В. Изучение нейрорепродуктивных свойств субстанций на основе гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в условиях методики "открытое поле" // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 49-60.

3. Береговых Г.В., Федорова Ю.С., Суслов Н.И., Денисова С.В., Жалсрай А., Халахин В.В., Третьяк В.М., Вековцев А.А., Будаев А.В. Оценка эмоциональной активности как метод изучения нейрорепродуктивных свойств субстанций на основе гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 60-68.

4. Денисова С.В., Федорова Ю.С., Береговых Г.В., Третьяк В.М., Халахин В.В., Суслов Н.И., Жалсрай А., Будаев А.В., Хромова Н.Л. Исследование кардиопротекторных свойств экстракта *Hedysarum theinum* Krasnob // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. 2022. С. 96-100.

5. Нестерова Ю.В., Поветьева Т.Н., Суслов Н.И., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В., Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Шапошников К.В. Коррекция холинергических нарушений мнестических процессов дитерпеновым алкалоидом зонгорином // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2018. - Т. 165. - № 1. - С. 15-19.

6. Федорова Ю.С., Береговых Г.В., Денисова С.В., Будаев А.В., Озджан А., Халахин В.В., Третьяк В.М. Сравнительное исследование антиоксидантных свойств экстрактов растений рода *Hedysarum* // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и

перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. 2022. С. 315-322.

7. Федорова Ю.С., Береговых Г.В., Халахин В.В., Денисова С.В., Озджан А., Третьяк В.М., Будаев А.В., Вальнюкова А.С. Влияние экстрактов растений рода *Hedysarum* на картину периферической крови крыс // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. 2022. С. 322-327.

8. Федорова Ю.С., Денисова С.В., Суслов Н.И., Жалсрай А., Береговых Г.В., Третьяк В.М., Халахин В.В., Будаев А.В., Хромова Н.Л. Изучение нейропсихофармакологических эффектов экстракта *Hedysarum theinum* Krasnob. // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 327-333.

9. Федорова Ю.С., Жалсрай А., Береговых Г.В., Денисова С.В., Третьяк В.М., Халахин В.В. Изучение антидепрессантных свойств некоторых растений // В книге: Синтез наук как основа развития медицинских знаний. Сборник материалов II Межвузовской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию кафедры фармацевтического образования Самарского государственного медицинского университета. Самара, - 2021. - С. 320-326.

10. Федорова Ю.С., Жалсрай А., Денисова С.В., Береговых Г.В., Халахин В.В., Третьяк В.М. Исследование психотропных свойств ксантон-содержащих растений // В книге: Синтез наук как основа развития медицинских знаний. Сборник материалов II Межвузовской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию кафедры фармацевтического образования Самарского государственного медицинского университета. Самара, - 2021. - С. 330-336.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

11. Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Денисова С.В., Озджан А., Береговых Г.В., Будаев А.В., Третьяк В.М., Халахин В.В. Исследование влияния экстрактов ксантонсодержащих растений на агрессивное поведение мышей // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 333-342.

12. Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Озджан А., Береговых Г.В., Денисова С.В., Третьяк В.М., Халахин В.В., Будаев А.В. Влияние экстракта мангустина и выделенной фракции ксантонов на время иммобилизации в тесте "поведенческого отчаяния" // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 342-346.

13. Федорова Ю.С., Суслов Н.И., Кульпин П.В., Шапошников К.В. Нейролептическое средство // Патент на изобретение RU 2713194 С1, 04.02.2020. Заявка № 2019100342 от 09.01.2019

14. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: ОАО «Издательство Медицина», - 2005. - 832 с.

15. Халахин В.В. Сравнительное исследование препаратов и биологически активных добавок с ноотропным действием современными физико-химическими методами // автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Самарский государственный медицинский университет. Самара, 2012. – 23 с.

**ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА ФЛАВОНОИДОВ КОРНЕЙ HEDYSARUM
NEGLECTUM LEDEB. И HEDYSARUM THEINUM KRASNOB**

Халахин В.В.¹, Береговых Г.В.¹, Денисова С.В.¹, Жданова А.В.², Котова
Т.В.¹, Вальнюкова А.С.¹, Зубайдуллаев Н.К.³

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Россия, г. Кемерово;

² ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет
Минздрава России, Россия, г. Самара;

³ Министерство промышленности и новых технологий республики
Таджикистан институт технологий и инновационного менеджмента в г.
Куляб, Таджикистан

**STUDYING THE COMPOSITION OF FLAVONOIDS IN HEDYSARUM
NEGLECTUM LEDEB. AND HEDYSARUM THEINUM KRASNOB..**

Khalakhin V.V.¹, Beregovykh G.V.¹, Denisova S.V.¹, Zhdanova A.V.²,
Kotova T.V.¹, Valnyukova A.S.¹, Zubaidullaev N.K.³

¹ Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo;

² Samara State Medical University, Russia, Samara;

³ Ministry of Industry and New Technologies of the Republic of Tajikistan
Institute of Technology and Innovation Management in Kulyab, Tajikistan

Аннотация: Изучен качественный состав флавоноидов в экстрактах корней *Hedysarum neglectum* Ledeb. и *Hedysarum theinum* Krasnob.. Полученные данные свидетельствуют о различном содержании флавоноидов у разных видов растений рода *Hedysarum*.

Ключевые слова: *Hedysarum neglectum* Ledeb., *Hedysarum theinum* Krasnob., флавоноиды.

Abstract: The qualitative composition of flavonoids in root extracts of *Hedysarum neglectum* Ledeb. was studied and *Hedysarum theinum* Krasnob.. The data obtained indicate a different content of flavonoids in different plant species of the genus *Hedysarum*.

Keywords: *Hedysarum neglectum* Ledeb., *Hedysarum theinum* Krasnob., flavonoids.

Введение

Изучение фитопрепаратов из малоизученного растительного сырья, к которому относятся растения рода *Hedysarum* (сем. *Fabaceae*), является весьма актуальным в медицине и фармации. В настоящее время виды этих растений произрастают в разных регионах мира, в том числе и в России [12].

Химический состав копеечника изучается с 1961 г. До 1990 г. в основном проводились исследования полифенольных соединений и полисахаридов [1, 6]. Выявление других классов биологически активных соединений (алкалоидов, сапонинов, кумаринов, дубильных веществ), входящих в состав растений рода *Hedysarum*, осуществлялось только химическим методом [6].

В настоящее время изучение химического состава растений рода *Hedysarum* исследователями всего мира продолжается на основе новейших хроматографических и спектральных методов (ВЭЖХ, ГЖХ-МС и др.).

Например, впервые обнаружен класс оригинальных производных азулена, некоторых витаминов - ретиналя, производного холекальциферола, токоферола [7, 9]. Группа ксантонов широко представлена среди биологически активные вещества [8]. С помощью ГЖХ-МС в гексановом экстракте корней *H. theinum* Krasnob. обнаружены жирные кислоты; изофлавоноиды – медикарпин, ветотол, идентифицированы формомононин; тритерпеновые соединения, главными из которых являются β -ситостерол и стигмаст-4-ен-3-он; фенольные соединения бутилфенольного ряда [2, 8, 9, 10]. В водно-спиртовых экстрактах корней копеечника *H. neglectum* Ledeb.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

и корней *H. theinum* Krasnob. обнаружены фитостероиды (эстра-1,3,5(10)-триен-17-β-ол, 17α-гидрокси-17-метил-андроста-1,4-диен-3-он и др.) [9].

Все вышеперечисленные биологически активные вещества растительного происхождения обуславливают широкий спектр их фармакологического действия – противовоспалительное, жаропонижающее, противоопухолевое и др. действия [3, 4, 5, 11, 13].

Таким образом, на основании приведенных выше литературных данных можно сделать вывод, что количество новых видов биологически активных веществ растений рода *Hedysarum* неуклонно увеличивается, но такая группа биологически активных веществ, как флавоноиды, остается недостаточно изученной.

Поэтому целью настоящей работы является изучение биологически активных веществ группы флавоноидов в водно-спиртовых экстрактах растений рода *Hedysarum* (*H. theinum* Krasnob., *H. neglectum* Ledeb.) методом ВЭЖХ.

Объекты и методы исследования

Объектами исследования служили 40% спиртовые экстракты корней *H. theinum* Krasnob., *H. neglectum* Ledeb..

Определение биологически активных веществ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии проводили на приборе системы Alliance («Waters») с фотодиодной матрицей. Детектор на колонке альянс с18 (4,6 x 150), 5 мкм, в режиме элюирования: 0,1% ортофосфорная кислота/ацетонитрил (78:22). Скорость потока – 1 мл/мин, объем ввода – 20 мкл, температура колонки – 300С. Хроматографическую идентификацию биологически активных веществ проводили по сравнению со стандартными образцами.

Результаты и их обсуждение

Группу флавоноидов в исследуемых образцах определяли методом ВЭЖХ. Результаты обнаружения этой группы биологически активных веществ в образце корней *H. theinum* Krasnob. представлены на рисунке 1.

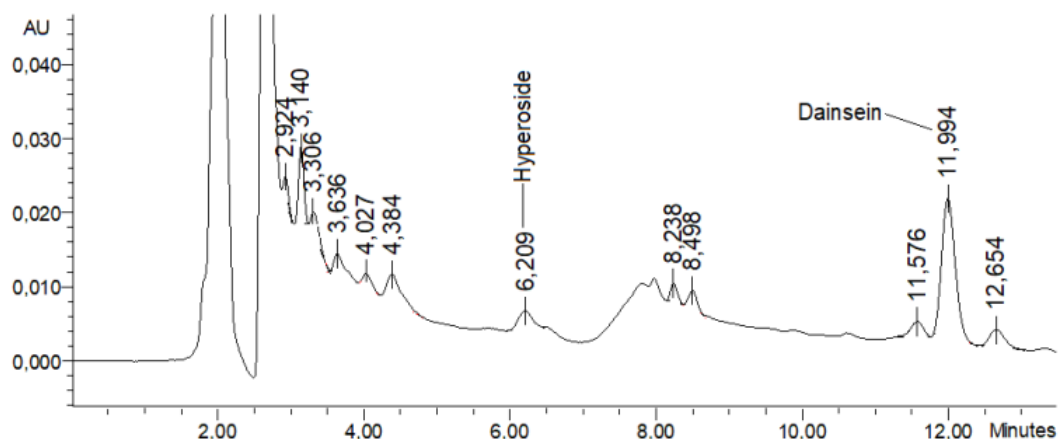


Рисунок 1. - ВЭЖХ-хроматограмма состава флавоноидов экстракта корней *H. theinum* Krasnob.

Даинзеин в корнях *H. theinum* Krasnob. был обнаружен впервые. Оптические спектры найденных веществ аналогичны спектрам стандартов. Пики на хроматограмме со временем удерживания t - 4,484; t - 12 664 мин. также можно отнести к флавоноидам (Рисунок 2).

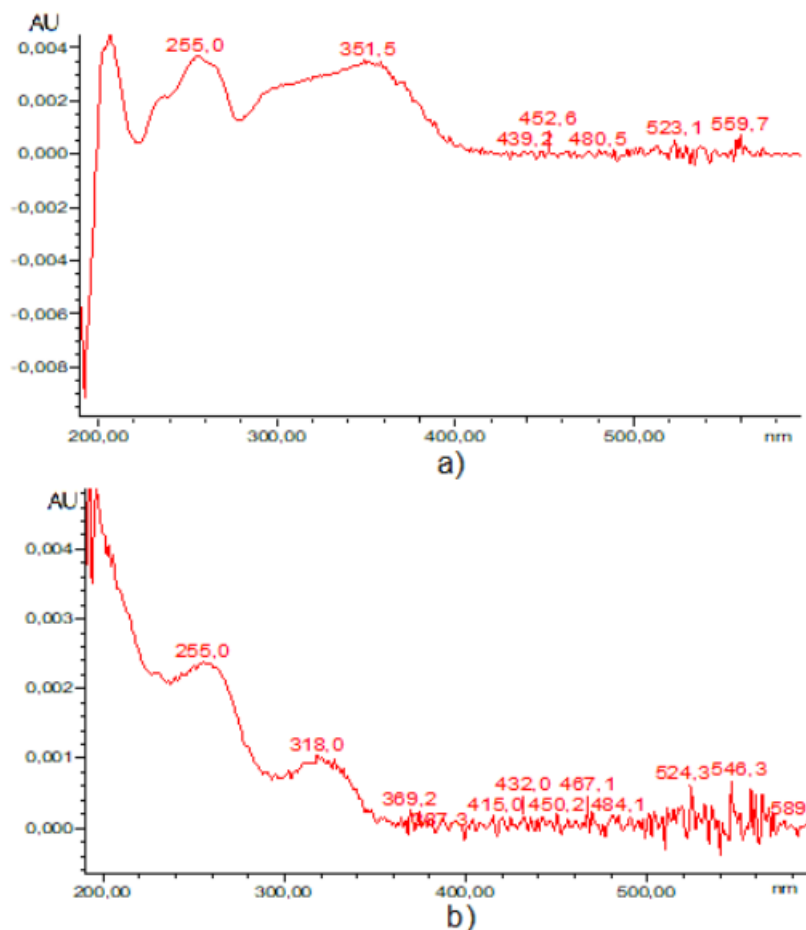


Рисунок 2. - Оптические спектры веществ:

а) со временем удерживания t -4,484 мин;

б) со временем удерживания t -12654 мин

ВЭЖХ-хроматограмма экстракта корня *H. neglectum* Ledeb. показала наличие только одного пика, который можно отнести к флавоноидам (Рисунок 3).

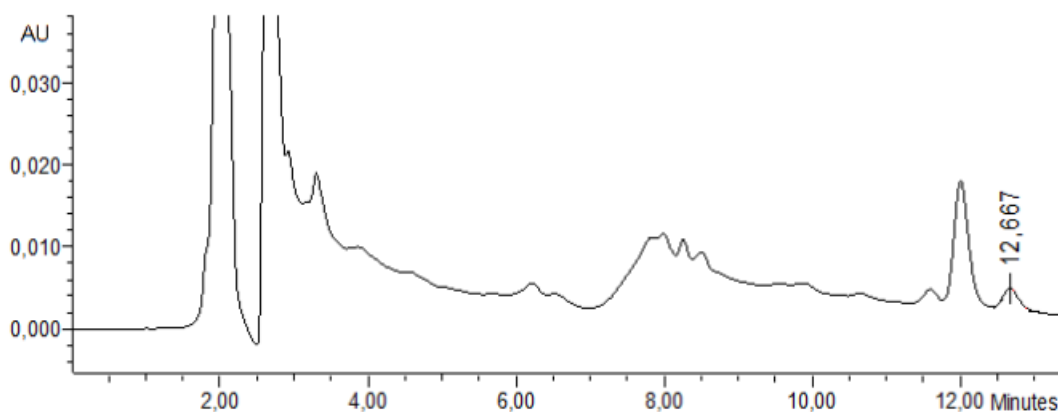


Рисунок 3. - Хроматограмма ВЭЖХ флавоноидного состава экстракта корней *H. neglectum* Ledeb.

К сожалению, это вещество не удалось идентифицировать из-за отсутствия соответствующего стандарта. Оптический спектр данного вещества показан на рисунке 4.

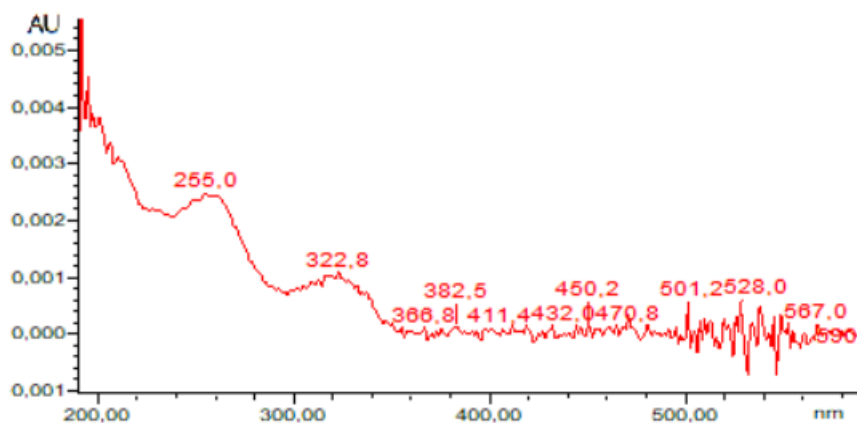


Рисунок 4 Оптический спектр вещества со временем удерживания t-12,667 мин.

Полученные данные свидетельствуют о различном содержании флавоноидов у разных видов растений рода *Hedysarum*.

Выводы

Таким образом, результаты исследований позволяют сделать вывод о том, что данные лекарственные растения весьма перспективны и заслуживают более детального изучения химического состава с целью создания на их основе различных новых фитопрепаратов.

Список литературы:

1. Кузнецов П.В., Сухих А.С., Федорова Ю.С. К проблеме стандартизации качества некоторых фитопрепаратов из различных видов копеечника // Вестник Российской академии естественных наук. Западно-Сибирское отделение. - 2009. - № 11. - С. 185.

2. Кузнецов П.В., Федорова Ю.С. Полимерные адсорбенты аффинного типа в исследовании физиологически активных веществ. XXVII. К феномену хроматографического разделения фитопрепаратов копеечника забытого на сефадексе LH-20 и его химически модифицированном аналоге // Ползуновский вестник. - 2009. - № 3. - С. 338-339.

3. Нестерова Ю.В., Поветьева Т.Н., Суслов Н.И., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В., Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Шапошников К.В. Коррекция холинергических нарушений мнестических процессов дитерпеновым алкалоидом зонгорином // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2018. - Т. 165. - № 1. - С. 15-19.

4. Федорова Ю.С., Береговых Г.В., Баркин И.М., Суслов Н.И. Исследование противовоспалительной активности некоторых растительных экстрактов / Национальное здоровье. - 2019. - № 4. - С. 53-57.

5. Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Сухих А.С., Карелина О.А., Герасимова Р.Н. Сравнительная оценка антибактериальной активности фитопрепаратов из некоторых видов растений рода *Hedysarum* (сем. Fabaceae) // Фундаментальные исследования. - 2011. - № 3. - С. 210-214.

6. Федорова Ю.С., Сухих А.С., Кузнецов П.В. Ключевые биологически активные вещества фитопрепаратов на основе растений рода копеечник // Сорбционные и хроматографические процессы. - 2011. - Т. 11. - № 5. - С. 708-713.

7. Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Сухих А.С., Минаев К.М. К феномену сравнительного изучения методом ВЭЖХ некоторых типов биологически активных веществ в фитопрепаратах копеечников *H. neglectum*, *H. theinum*, *H. Alpinum* // Ползуновский вестник. - 2010. - № 3. - С. 215-217.

8. Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Сухих А.С. Особенности хроматографирования фракций фитопрепарата из копеечника забытого на

полисахаридном адсорбенте сефароза CL-4В // Медицина в Кузбассе. - 2009. - № 7. - С. 72.

9. Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Сухих А.С. Сравнительный анализ методом газожидкостной масс-спектрометрии летучих компонентов фитопрепаратов из трех видов копеечника (*H. neglectum*, *H. theinum*, *H. alpinum*) // Ползуновский вестник. - 2010. - № 3. - С. 213-215.

10. Федорова Ю.С., Сухих А.С., Кузнецов П.В. Сравнительный хроматографический анализ фракционного состава фитопрепаратов растений рода копеечник // Сорбционные и хроматографические процессы. - 2011. - Т. 11. - № 4. - С. 575-580.

11. Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Суслов Н.И., Денисова С.В. Влияние экстрактов *Garcinia mangostana* L. И *Hedysarum alpinum* L. на формирование условного рефлекса активного избегания // Национальное здоровье. - 2019. - № 4. С. - 58-62.

12. Федорова Ю.С. Сравнительное фитохимическое исследование некоторых видов растений рода *Hedysarum* // автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Самарский государственный медицинский университет. Самара, 2011. – 13 с.

13 Федорова Ю.С., Южалин А.Е., Сухих А.С., Котова Т.В., Захарова Ю.В. Экстракт травы *Hedysarum alpinum* L. как компонент продуктов функционального питания с кардиопротективным действием // Индустрия питания. 2019. - Т. 4. - № 3. - С. 52-57.

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
МЕТОДИКИ ПОСТРОЕНИЯ КОНКУРЕНТНЫХ КАРТ**

Харина И.А.

*аспирант кафедры управления и экономики фармации, медицинского и
фармацевтического товароведения*

*ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Россия, г. Новосибирск*

Научный руководитель – д.фарм.наук, доцент И.А. Джупарова

Аннотация. Цель настоящего исследования – сформировать оптимальный ассортиментный перечень закупок на основании построения конкурентной карты лекарственных препаратов и медицинских изделий, назначаемых больным сахарным диабетом в Новосибирской области. В результате проведенного анализа величин рыночных долей и темпов прироста рыночных долей была построена матрица стратификации торговых наименований. Предложенный ассортиментный портфель закупок включает 348 позиций в федеральном и 272 позиций в региональном сегменте.

Ключевые слова: лекарственное обеспечение, сахарный диабет, конкурентные карты, оптимизация, закупки.

**IMPROVEMENT OF DRUG SUPPLY FOR PATIENTS WITH
DIABETES MELLITUS USING THE METHOD OF CONSTRUCTING
COMPETITIVE MAP**

Kharina I.A.

*graduate student, Department of Management and Economics of Pharmacy,
Medical and Pharmaceutical Commodity Science*

Novosibirsk State Medical University, Russia, Novosibirsk

Scientific director – Dzhuparova I.A., D.Sc. in Pharmaceutical Sciences,

Associate Professor

Abstract. The purpose of this study is a wide range of purchases based on the construction of a competitive map of drugs and medical devices prescribed for patients with diabetes in the Novosibirsk region. As a result of the analysis of the size of market shares and the growth rate of market shares, a stratification matrix of trade names was built. The proposed assortment portfolio of purchases includes 348 positions in the federal district and 272 positions in neighboring segments.

Key words: drug supply, diabetes mellitus, competitive cards, optimization, purchases.

Введение. Экономические аспекты лекарственного обеспечения (ЛО) больных сахарным диабетом (СД) все более актуальны для системы здравоохранения РФ [1]. Одним из путей совершенствования ЛО больных СД и сокращения затрат является оптимизация перечня лекарственных препаратов (ЛП), для закупок в системе ОНЛС.

Объекты и методы исследования. Для целей исследования анализу подвергались данные по ЛО больных СД в НСО за период 2019-2021гг., предоставленные ГКУ НСО «Новосибоблфарм», Государственный реестр ЛС РФ. В исследование для формирования оптимального ассортиментного перечня закупок были включены только те ТН ЛП и МИ, которые стабильно отпускались пациентам с СД в период 2019-2021гг. (всего 648 ТН в федеральном сегменте и 409 ТН в региональном сегменте).

В ходе исследования применялись методы: контент-анализ, метод сравнения, логический, статистический.

На первом этапе исследования на основании данных за 2019-2021гг. об отпущенных ТН ЛП и МИ производился расчет рыночной долей и темпов прироста рыночных долей по каждому ТН отдельно в федеральном и региональном сегментах.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Затем, на втором этапе исследования, ТН ЛП и МИ были разделены на два сектора относительно средних значений рыночных долей в федеральном и региональном сегментах.

В каждом из секторов на третьем этапе исследования было рассчитано среднеквадратичное отклонение рыночной доли ТН ЛП и МИ. Совместно с минимальными и максимальными значениями рыночных долей оно позволило определить границы типологических групп ТН (использован закон вариации индивидуальных значений признака).

На четвертом этапе исследования для классификации ТН ЛП и МИ по степени изменения КП были рассчитаны средние темпы прироста рыночных долей и их среднеквадратичные отклонения для федерального и регионального сегментов.

На заключительном этапе исследования были построены матрицы стратификации ассортимента ЛП и МИ отдельно по федеральному и региональному сегментам, исходя из перекрестной классификации размера и динамики рыночных долей.

Результаты и их обсуждение. В соответствии с рассчитанными рыночными долями все исследуемые ТН ЛП и МИ были распределены по 4-м типологическим группам: ТН - лидеры рынка, ТН с сильной конкурентной позицией (КП), ТН со слабой КП, ТН - аутсайдеры.

В результате оценки степени изменения КП в период 2019-2021гг. были выделены четыре типологические группы ТН ЛП и МИ по величине темпов прироста его рыночной доли: ТН с быстро растущей КП, ТН с растущей КП, ТН с ухудшающейся КП, ТН с быстро ухудшающейся КП.

На основании полученных в ходе исследования данных о размере и динамике рыночных долей были построены матрицы конкурентных карт ТН ЛП и МИ в координатах «рыночная доля-темпы прироста рыночных долей» (16 классов, 3 приоритетные группы; см. таблицу 1)

Таблица 1

Результаты распределения ТН ЛП и МИ, назначаемых больным сахарным диабетом в Новосибирской области в период 2019-2021гг., по типологическим группам в системе ОНЛС

Типологическая группа	Федеральный сегмент		Региональный сегмент	
	Количество ТН	Доля, %	Количество ТН	Доля, %
I приоритетная группа				
ТН-лидеры с быстро растущей КП	4	0,62	-	-
ТН-лидеры с растущей КП	11	1,70	7	1,71
ТН с сильной, быстро растущей КП	7	1,08	3	0,73
ТН с сильной, растущей КП	31	4,78	24	5,87
Всего в I приоритетной группе	53	8,18	34	8,31
II приоритетная группа				
ТН-лидеры с ухудшающейся КП	5	0,77	-	-
ТН-лидеры с быстро ухудшающейся КП	-	-	-	-
ТН-с сильной, но ухудшающейся КП	11	1,70	7	1,71
ТН с сильной, но быстро ухудшающейся КП	2	0,31	-	-
ТН со слабой, но быстро улучшающейся КП	2	0,31	-	-
ТН со слабой, но улучшающейся КП	-	-	-	-
ТН-аутсайдеры, но с быстро улучшающейся КП	36	5,56	4	0,98
ТН-аутсайдеры, но с улучшающейся КП	239	36,88	227	55,5
Всего в II приоритетной группе	295	45,53	238	58,19
III приоритетная группа				

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

ТН со слабой и ухудшающейся КП	-	-	-	-
ТН со слабой и быстро ухудшающейся КП	-	-	-	-
ТН-аутсайдеры с ухудшающейся КП	160	24,69	79	19,32
ТН-аутсайдеры с быстро ухудшающейся КП	140	21,60	58	14,18
Всего в III приоритетной группе	300	46,29	137	33,5
Всего	648	100%	409	100%

На основании оценки матриц ассортимент закупок был дифференцирован на 3 приоритетные группы по ТН, из них ЛП и МИ I и II приоритетных групп рекомендованы к закупке для обеспечения постоянного наличия в пунктах отпуска. Предложенный ассортиментный портфель закупок включает 348 ТН по федеральному и 272 ТН по региональному сегменту в системе ОНЛС (см. Таблицу 2)

Таблица 2

Оптимальный перечень ТН ЛП и МИ для закупок в системе ОНЛС (первые 10 позиций)

Федеральный сегмент	Региональный сегмент
1. РинЛиз р-р для в/в и п/к введ. картр. в шприц-ручке Ринастра II 100 МЕ/мл, 3 мл №5	1. Глидиаб МВ табл. с модиф. высвоб. 30 мг №60
2. Метформин-Акрихин табл. п.п.о. 1000 мг №60	2. Мерифатин табл. п.п.о. 500 мг №60
3. Фиасп® р-р для в/в и п/к введ. р-р для в/в и п/к введ. 100 ЕД/мл, 3 мл - картриджи в шприц-ручках ФлексТач® №5	3. Диабеталонг табл. пролонг. высвоб. 30 мг №60
4. Мерифатин табл. п.п.о. 1000 мг №60	4. Биосулин Н сусп. для п/к введ. картр. 100 МЕ/мл, 3мл №5
5. Форметин табл. 1000 мг №60	5. Гликлазид МВ табл. с модиф. высвоб. 30 мг №60
	6. Метформин табл. 500 мг №60

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

6. Резервуар для помпы инсулиновой MiniMed, модель ММТ-332А	7. РинГлар р-р для п/к введ. 100 ЕД/мл (картридж+шприц-ручка Ринастра® II) 3 мл №5
7. Галвус табл. 50 мг №56	8. Фиасп® р-р для в/в и п/к введ. р-р для в/в и п/к введ. 100 ЕД/мл, 3 мл - картриджи в шприц-ручках ФлексТач® №5
8. Метформин табл. п.п.о. 1000 мг №60	9. Метформин-Акрихин табл. п.п.о. 850 мг №60
9. Метформин-Канон табл. п.п.о. 1000 мг №60	10. Тест-полоски One Touch Verio №50
10. Игла для шприц-ручки BD Micro-Fine Plus 32G (0,23x4 мм) №100	...
...	...
Всего 348 ТН	Всего 272 ТН

Заключение. Методика построения конкурентных карт ТН ЛП и МИ позволила сформировать оптимальный ассортиментный перечень для закупок в системе ОНЛС, который станет основой для принятия управленческих решений в направлении совершенствования лекарственного обеспечения больных СД в НСО.

Список литературы

1. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова, А.В. Железнякова, М.А. Исаков // Сахарный диабет. – 2021. – № 24(3). – С.204-221.

2. Джупарова И.А., Белова Ю.В. Разработка матрицы эффективности использования ассортимента лекарственных препаратов / И.А. Джупарова, Ю.В. Белова // Медицина и здравоохранение Сибири. – 2012. – № 2. – С. 42-48.

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ
КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ НА ПРИМЕРЕ НЕКОТОРЫХ
ПРЕПАРАТОВ ИЗ ПЕРЕЧНЯ ЖНВЛП**

Чахлова В.Ю.¹, Юрченко Д.М.¹, Газдиев Р.М.¹, Сикандарзода М.М.²,
Денисова С.В.¹, Халахин В.В.¹

¹ *ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Россия, г. Кемерово;*

² *Министерство промышленности и новых технологий республики
Таджикистан институт технологий и инновационного менеджмента
в г. Куляб, Таджикистан*

**PHARMACEUTICAL INDEPENDENCE OF THE KEMEROVO
REGION ON THE EXAMPLE OF
SOME DRUGS FROM THE LIST OF VED**

Chakhlova V.Yu.¹, Yurchenko D.M.¹, Gazdiev R.M.¹, Sikandarzoda M.M.²,
Denisova S.V.¹, Khalakhin V.V.¹

¹ *Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo;*

² *Ministry of Industry and New Technologies of the Republic of Tajikistan
Institute of Technology and Innovation Management in Kulyab, Tajikistan*

Аннотация: В данном исследовании дана оценка фармацевтической самостоятельности Кузбасса от импортных медикаментов, на основании сравнение эффективности и безопасности зарубежных препаратов с аналогами, произведенными на территории Кемеровской области.

Ключевые слова: Импортнезависимость, Аллопуринол, подагра, подагрический артрит, болезнь Паркинсона, рутинная клиническая практика, санкции, импортозамещение, Тригексифенидил.

Abstract: This study evaluates the pharmaceutical independence of Kuzbass from imported medicines, based on a comparison of the effectiveness and safety of foreign drugs with analogues produced in the Kemerovo region.

Keywords: Import-dependence, Allopurinol, gout, gouty arthritis, Parkinson's disease, routine clinical practice, sanctions, Import substitution, Trihexiphenidil.

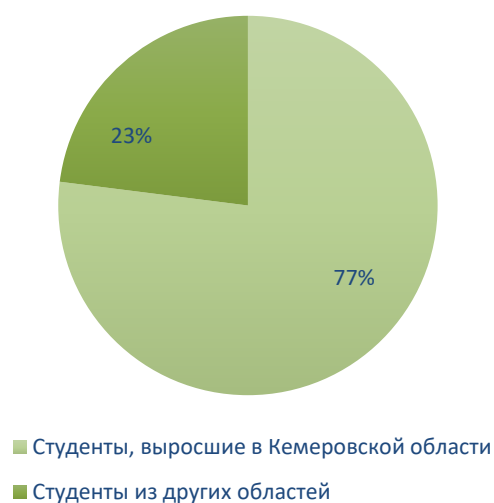
Введение

На сегодняшний день, одной из основных проблем, стоящих перед медицинским сообществом, государством и предпринимателями, является достаточное обеспечение населения необходимыми медикаментами. Проблема фармацевтической импортнезависимости государства и

Рис.1



Рис.2



отдельных регионов является актуальной в силу сложной политической обстановки, сложившейся в настоящее время, когда фармацевтические компании прекращают импорт своей продукции и сырья на территорию РФ. На всегосударственном уровне сеть фармацевтических предприятий способна заместить ушедшие с рынка препараты, благодаря широкому спектру дженериков и биоаналогов. В то же время разрозненность научных

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

и производственных центров, неравномерность расположения производственных предприятий по территории РФ создаёт логистическую проблему, которая также может приводить к дефициту лекарственных препаратов. Поэтому важно обратить внимание на фармацевтические компании внутри области, и познакомить будущих врачей с местным производством, т.к. по результатам, проведённых нами опросов, большая часть студентов медицинского университета не осведомлена о их существовании.

Учитывая обширность списка ЖНВЛП, было принято решение выбрать для анализа препараты, актуальные (по нашему мнению) для пациентов вне больничного стационара.

Цель исследования - сравнить данные об эффективности препаратов, производимых в Кемеровской области, их побочные эффекты и доступность по сравнению с импортными медикаментами. Дать оценку самостоятельности фармацевтической промышленности региона.

Объекты и методы исследования

Исследование проводилось с использованием метода контент-анализа. В качестве материалов для исследования были использованы данные государственного реестра лекарственных средств по состоянию на 1 ноября 2022 года, данные протоколов клинических испытаний и рутинной клинической практики препаратов-дженериков производства АО «Органика», г. Новокузнецк.

Результаты и их обсуждение

Для изучения были выбраны препараты для лечения болезни Паркинсона и подагры. Болезнь Паркинсона является одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний (в среднем 100,44 случая БП на 100тыс. населения) нервной системы в России. Одним из перспективных путей решения проблемы является лекарственная консервативная терапия, направленная на приостановление и уменьшение

нейродегенеративных процессов в нейронах [1, 2, 3, 5, 6]. Подагра – наиболее частое воспалительное заболевание у мужчин и у женщин в постменопаузе. По данным официальной статистики за 2001–2007 гг., распространенность подагры в России составила 310 больных на 100 тыс. населения. Оно имеет высокую социальную значимость, поражая пациентов трудоспособного возраста и требуя госпитализации для купирования суставного синдрома [7].

Стоит понимать, что когда речь заходит про клинические испытания дженериков, то исследования проходят в сокращенном варианте, т.к. в этих препаратах основным действующим веществом является молекула, уже доказавшая свою эффективность [7]. Потому оценке будут подвергаться параметры биоэквивалентности, основным критерием которой является биодоступность. Во всех клинических исследованиях принимали участие здоровые добровольцы, без вредных привычек. В настоящем исследовании изучалась биодоступность дженериков производства АО «Органика» и импортных аналогов. Степень относительной биодоступности препарата Аллопуринол, таблетки 300 мг (ОАО «Органика», Россия), определяемая отношением соответствующих значений AUC_{0-t} , составила в среднем $0,996 \pm 0,24$. Степень относительной биодоступности, определяемая отношением соответствующих значений C_{max} , составила $1,036 \pm 0,23$. Рассчитанный доверительный интервал для логарифмически преобразованных значений AUC_{0-t} , составил 88,86–105,66%, а доверительный интервал для логарифмически преобразованных значений C_{max} составил 93,84–109,31%. Полученные доверительные интервалы лежат в пределах, установленных «Методическими рекомендациями по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов» (80-125%). На основании полученных данных, можно сделать вывод о биоэквивалентности препаратов – Аллопуринол,

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

таблетки 300 мг (ОАО «Органика», Россия) и Аллопуринол-ЭГИС, таблетки 300 мг (EGIS PHARMACEUTICALS, Plc, Венгрия).

Тригексифенидил быстро абсорбировалась в кровь со средним значением $T_{max} = 1,0 \pm 0,3$ часа как для исследуемого препарата, так и для препарата сравнения и элиминировался из крови со средним значением $T_{1/2} = 7,838 \pm 1,815$ часа и $T_{1/2} = 7,314 \pm 1,373$ часа для исследуемого и образцового препаратов соответственно. Результаты расчетов исследовательской группы показали, что длительность наблюдения 36 часов после приема исследуемых препаратов удовлетворяет критерию достаточности, заданному в Методических указаниях. Различия сравниваемых препаратов по показателям T_{max} , MRT, V_d , K_{el} , $T_{1/2}$ статистически не значимы. Также отсутствовали статистически значимые различия между их средними значениями. Таким образом, исследователями не выявлено статистически достоверных различий в процессе всасывания препаратов Тригексифенидил Органика таблетки 2 мг (ОАО «Органика», Россия) и Циклодол® таблетки 2 мг (Гриндекс, Латвия). Доверительный интервал для отношения логарифмически преобразованных значений AUC_{0-t} тригексифенидила составил 86,76 – 108,57%. Для логарифмически преобразованных значений C_{max} и C_{max}/AUC_{0-t} тригексифенидила доверительные интервалы отношений составили 84,75-110,22% и 90,31 - 111,1% соответственно. Полученные доверительные интервалы лежат в пределах, установленных «Оценкой биоэквивалентности лекарственных средств (Методические рекомендации)», что говорит о том, что исследуемые препараты биоэквивалентны.

Заключение

В ходе анализа материалов было установлено, что препараты, произведенные в Кузбассе (АО «Органика») биоэквивалентны эталонным вариантам, при этом обладает меньшей розничной ценой, что снижает расходы государства при закупке медикаментов для обеспечения

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

больничных учреждений и пациентов вне стационара, в рамках льготного лекарственного обеспечения. Таким образом, можно говорить, что на данный момент Кузбасское фармацевтическое производство имеет потенциал к удовлетворению потребности населения в ЖНВЛП.

Благодарности:

Хотелось бы выразить отдельную благодарность коллективу АО «Органика» за консультацию и предоставление материалов исследований.

Список литературы:

1. Береговых Г.В., Федорова Ю.С., Денисова С.В., Суслов Н.И., Жалсрай А., Третьяк В.М., Халахин В.В., Вековцев А.А., Будаев А.В. Исследование нейрпсихотропных свойств субстанций на основе гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в приподнятом крестообразном лабиринте // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 39-48.

2. Береговых Г.В., Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Жалсрай А., Денисова С.В., Халахин В.В., Третьяк В.М., Вековцев А.А., Будаев А.В. Изучение нейрпсихотропных свойств субстанций на основе гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в условиях методики "открытое поле" // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 49-60.

3. Береговых Г.В., Федорова Ю.С., Суслов Н.И., Денисова С.В., Жалсрай А., Халахин В.В., Третьяк В.М., Вековцев А.А., Будаев А.В. Оценка эмоциональной активности как метод изучения нейрпсихотропных свойств субстанций на основе гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) // В сборнике: Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы. материалы I Международной научно-практической конференции. - 2022. - С. 60-68.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

4. Мазуров В. И., Петрова М.С., Инамова О.В., Мусейчук М.М., Подагрический артрит – современный взгляд на проблему // Медицинский совет. - 2017. - №17. - С. 106-112.

5. Нестерова Ю.В., Поветьева Т.Н., Суслов Н.И., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В., Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Шапошников К.В. Коррекция холинергических нарушений мнестических процессов дитерпеновым алкалоидом зонгорином // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2018. - Т. 165. - № 1. - С. 15-19.

6. Раздорская В.В., Воскресенская О.Н., Юдина Г.К. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2016. - Т.12. - № 3. - С. 379–384.

7. Сбоев Г. А., Багирова В.Л., Краснюк И.И., Дженерики: требования, регистрация, использование. // Ремедиум. - 2004. - № 3. - С. 34-42.

ТОП-5 ЛУЧШИХ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ ДЛЯ МОЛОДЫХ ДЕВУШЕК

Черепковская М. В.¹, Денисова С.В.¹, Саидова О.Э.², Береговых Г.В.¹,
Халахин В.В.¹

¹ *ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Россия, г. Кемерово;*

² *Министерство промышленности и новых технологии республики
Таджикистан институт технологий и инновационного менеджмента
в г. Куляб, Таджикистан*

TOP-5 BEST COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES FOR YOUNG FEMALES

Cherepkovskaya M.V.¹, Denisova S.V.¹, Saidova O.E.², Beregovykh G.V.¹,
Khalakhin V.V.¹

¹ *Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo;*

² *Ministry of Industry and New Technologies of the Republic of Tajikistan
Institute of Technology and Innovation Management in Kulyab, Tajikistan*

Аннотация: В целях безопасности здоровым молодым девушкам, нуждающимся в гормональной контрацепции, предпочтительнее назначать микродозированные КОК, прогестагенный компонент которых представлен дроспериноном или хлормадинона ацетатом.

Ключевые слова: молодые девушки, гормональная контрацепция, комбинированные оральные контрацептивы, КОК, этинилэстрадиол, дросперинон, хлормадинона ацетат.

Abstract: For safety reasons, it is preferable for healthy young females in need of hormonal contraception to be prescribed a microdose combination medication with the progestagen component represented by drospirinone or chlormadinone acetate.

Key words: young female patients, hormonal contraception, combined oral contraceptives, COC, ethinylestradiol, drospirinone, chlormadinone acetate.

Введение

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) – препараты, содержащие в своем составе синтетические аналоги половых стероидов. Согласно Медицинским критериям приемлемости методов контрацепции (Всемирная организация здравоохранения, 2015), КОК считаются самыми эффективными методами контрацепции, помимо чего обеспечивают ряд лечебных и профилактических эффектов: редукция риска рака эндометрия, яичников, колоректального рака. Однако и среди здоровых женщин выделяют группы с особыми медицинскими потребностями, одним из критериев которых считается возраст. Применяемые сегодня низко- и микродозированные КОК различаются не по противозачаточному и

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

терапевтическим эффектам, но по характеристикам побочных реакций, различных у молодых (до 25 лет) и взрослых женщин, что следует учитывать при выборе метода лечения. Цель настоящего исследования – выявление рисков применения препаратов КОК, актуальных среди девушек моложе 25 лет; определение наиболее эффективных и безопасных препаратов КОК для пациентов младшей возрастной группы.

Объекты и методы исследования

Было исследовано 5 зарубежных и отечественных статей из источников PubMed, Cyberleninka.

Результаты и их обсуждение

Выраженность нежелательных побочных эффектов КОК определяется соотношением в них действующих веществ и их дозированием. В состав КОК как правило входят два основных компонента: этинилэстрадиол и прогестин.

1. Этинилэстрадиол (ЭЭ) – искусственный эстроген, производное эстрадиола, который ликвидирует циклические изменения эндометрия и в отсутствии овуляции сохраняет овариальный резерв.

Механизм действия этинилэстрадиола аналогичен эндогенным эстрогенам, однако есть ряд различий в фармакокинетике. ЭЭ защищен от первичного метаболизма в печени благодаря наличию этинильного радикала. Это определяет его активное влияние на синтез печеночных белков, в результате которого повышается свертываемость крови и увеличивается активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). У здоровых женщин особенности действия ЭЭ не имеют клинического значения, но при наличии предрасположенности к патологиям возможно появление побочных реакций и даже осложнений, различающихся по частоте у девушек, применяющих КОК с 20 мкг (микродозированные препараты) и 30 мкг (низкодозированные препараты) эстрогенного компонента. Нежелательные побочные эффекты ЭЭ

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

включают повышение склонности к тромбообразованию и риска тромбоэмболии, из-за чего препараты ЭЭ абсолютно противопоказаны при одновременном применении антикоагулянтов, при наличии в анамнезе тромбоза глубоких вен. Кроме того, после отмены препаратов ЭЭ возникают риски маточного кровотечения и риски ациклических менструальных кровотечений из-за особенностей лекарственных взаимодействий ЭЭ с другими ЛС [1]. Прием препаратов ЭЭ усугубляет синдром артериальной гипертензии в анамнезе, а также индуцирует развитие инсулинорезистентности.

Оценивать предрасположенность к развитию нежелательных побочных эффектов у молодых девушек сложно, так как их личный анамнез уточнен не в полной мере. Следовательно, из соображений безопасности доза ЭЭ в КОК для молодых девушек должна быть снижена до минимально эффективной. Микродоза ЭЭ позволяет уменьшить вероятность эстрогензависимой прибавки массы тела, связанной с задержкой жидкости, увеличения уровня триглицеридов, поступающих в жировые депо, а также избежать таких побочных эффектов, как тошнота, головная боль, головокружение, депрессия, снижение либидо, нагрубание молочных желез, отечность.

2. Прогестины (ПГ) – синтетические гестагены в составе КОК, которые обеспечивают конкретно контрацептивную роль.

К прогестинам относят левоноргестрел, дроспиренон, хлормадинона ацетат и др. Прогестины конкурентно ингибируют многие гормоны, к примеру – при избытке связываются с андрогензависимыми рецепторами. В результате данных взаимодействий возникают нехарактерные собственно прогестерону свойства. На сегодняшний день открытым остается вопрос влияния прогестагенного компонента КОК на риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Общепринято, что риск венозных тромбозов минимален при приеме КОК II поколения и несколько выше - при приеме

КОК III и IV поколений. Однако исследования по безопасности прогестагенных компонентов КОК, результаты которых были одобрены Европейским управлением по контролю за новыми веществами для людей (ЕМЕА), показали, что применение обоих поколений вызывает риск ВТЭ с одинаковой частотой [2]. Следовательно, осложнения при применении прогестинов индуцируются не разновидностью прогестина, а его непосредственной дозой. Анализ биологических эффектов прогестинов в КОК позволяет сделать вывод, что тримегестон, дидрогестерон, хлормадинона ацетат и дроспиренон оказывают на женский организм эффекты, наиболее близкие к эффектам прогестерона. А именно: отсутствие эстрогенного и андрогенного эффектов; напротив – подавление андрогенных влияний на состояние яичников, кожи, висцеральной жировой клетчатки; выраженность антиминералкортикоидного эффекта (снижение активности системы РААС, что приводит к выведению излишков воды и токсинов из организма, снижению массы тела). Однако тримегестон и дидрогестерон из четырех избранных прогестинов входят в состав КОК I поколения, редко применяемого в гинекологической практике [3]. Следовательно, остается обратить внимание на КОК, содержащие дроспиринон (ДРСП) и хлормадинона ацетат (ХМА). Популярными среди молодых девушек микродозированными КОК с содержанием ДРСП или ХМА являются Джес®, Джес плюс®, Димиа® [4]. Выбор препарата КОК может зависеть также от гинекологического и метаболического профиля группы пациентов, не имеющих противопоказаний к применению КОК. К примеру, для молодых девушек с андрогензависимыми дермопатиями (повышенная жирность кожи, угревая сыпь) препаратами выбора становятся КОК с содержанием прогестинов с антиандрогенной активностью. В числе таких препаратов - Джес®, Димиа®, Мидиана®. В случае, если андрогензависимые дермопатии сочетаются с СПКЯ (синдром поликистозных яичников), наиболее эффективны препараты, содержащие

ХМА - Белара®. При выборе ХМА в качестве прогестина возможные риски развития ВТЭ минимальны, стабилизируется профиль липидного обмена [5]. Для молодых девушек с висцеральным ожирением предпочтительнее применять микродозированные препараты с содержанием ДРСП: Димиа®, Джес®, Джес плюс® [6]. Пациенты с висцеральным ожирением отличаются тем, что имеют повышенную активность РААС, т. к. адипоцитами висцерального жира синтезируются ангиотензин, свободные жирные кислоты, лептин, которые дополнительно включаются в деятельность РААС. Как говорилось ранее, прогестины конкурентно ингибируют минералкортикоиды. Среди них микродозированные препараты с содержанием ДРСП отличаются оптимальным профилем контроля массы тела и пищевого поведения, т. к. снижают активность РААС. Дросперинон-содержащие КОК применяются также для редукции симптомов ПМС: масталгии, депрессивных состояний (т. к. ДРСП влияет на обменные процессы нейромедиаторов).

Заключение

Препаратами выбора для здоровых молодых девушек и девушек с симптоматикой гиперандрогенизма, висцерального ожирения, ПМС и ПМДР становятся микродозированные КОК с ДРСП в составе. При неэффективности микродозы препарата пациенту следует назначить низкодозированный КОК. Наиболее предпочтительными низкодозированными КОК для молодых девушек являются Мидиана®, Белара®, с ДРСП и ХМА соответственно. Таким образом, назовём пять наиболее эффективных и безопасных препаратов КОК для молодых девушек: Джес®, Джес плюс®, Димиа®, Мидиана®, Белара®. Нужно отметить, что при правильном подборе применение КОК безопасно. К недостаткам метода можно отнести необходимость ежедневного приема, отсутствие защиты от ИППП, снижение эффективности КОК при приеме других лекарственных средств.

Список литературы:

1. Хамошина М.Б., Лебедева М.Г., Симоновская Х.Ю. Эколого-репродуктивный диссонанс XXI века: предупредить негативные последствия. Информационный бюллетень. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens. - 2015. - 24 с.
2. Кузнецова И.В. Персональный подбор гормональной контрацепции // Гинекология. - 2017. - Т 19. - №4. - С.36-43.
3. Уварова Е. В. Гормональная контрацепция в подростковом периоде жизни // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2018. - Т. 14. - №2. - С. 78-130.
4. Широкова Ирина, Прожерина Юлия. В фокусе - оральная гормональная контрацепция // Ремедиум. - 2017. - №4. - С. 38-43.
5. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer K A, Zwicker J I et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis BMJ. – 2012. – № 345. – 4944 p. Инструкции по применению к препаратам Джес® и Джес® Плюс.

**ВЛИЯНИЕ АМФЕТАМИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ НА
ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА**

Шачнев Е.В., Тагина Е.Г., С.В. Денисова

Кафедра фармакологии

*ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский
университет» Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

**EFFECT OF AMPHETAMINE AND ITS DERIVATIVES ON THE
HUMAN BODY**

Shachnev E.V., Tagina E. G., Denisova S.V.

Department of pharmacology

Аннотация: Проблема наркотической зависимости приобретает все большие масштабы в Российском обществе. Каждый год десятки тысяч людей, из которых большинство составляют подростки и молодежь до 30 лет, умирают от передозировки.

Ключевые слова: фармакология, амфетамин, метамфетамин, интоксикация, наркотики, передозировка, наркозависимость, смерть.

Abstract: The problem of drug addiction is becoming more and more widespread in Russian society. Every year, tens of thousands of people, most of whom are teenagers and young people under 30, die from an overdose

Keywords: pharmacology, amphetamine, methamphetamine, intoxication, drugs, overdose, drug addiction, death.

Введение

В последние годы наибольшее распространение получили синтетические наркотические вещества, из них значительная часть - это амфетамин и его производные. Самыми “популярными” производными являются метамфетамин (известный под названиями “мет”, “лед” и “хрусталь”) и MDMA-метилендиоксиметамфетамин (“Экстази”) [1].

В незаконный оборот амфетамин поступает в виде таблеток, а его производное метамфетамин - в виде порошка для вдыхания или приготовления раствора для внутривенного введения, метилендиоксиметамфетамин - в виде цветных таблеток со специальными логотипами. Они занимают второе место по потреблению в России в силу своей относительно низкой стоимости. Например, за 2017 год в России изъяли больше всего метамфетамина в Европе — 1,1 т. Соответственно, высоки и случаи отравления этими веществами. За 2020 г было зарегистрировано 18 013 случаев отравлений наркотическими веществами,

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

из которых 3 415 случаев приходится на отравление производными амфетамина. При этом летальные исходы составляют 2 237 случаев [2].

Цель исследования - рассмотрение механизмов действия амфетамина и его производных в организме человека.

Материалы и методы исследования

Изучение научной литературы и электронных ресурсов.

Результаты и их осуждение

Механизм действия осуществляется путём увеличения концентрации дофамина, норадреналина и, в меньшей степени, серотонина в синаптической щели. Оказавшись внутри пресинаптического окончания, амфетамины инактивируют функцию транспортера моноаминов 2 (VMAT2), который является везикулярным. Транспорт моноаминов из цитоплазмы в везикулы уменьшается, после чего количество моноаминов в цитозоле значительно увеличивается. Амфетамины блокируют активность моноаминоксидазы (MAO), в следствие этого ингибируется метаболизм моноаминов. Кроме того, амфетамины стимулируют внутриклеточный рецептор TAAR1, в результате чего изменяется направление движения транспортеров, моноамины перемещаются из везикул в цитоплазму и далее в синаптическую щель. Также амфетамины блокируют обратный захват моноаминов рецепторами пресинаптической мембраны, конкурируя за эти рецепторы [3, 4].

Амфетамин относится к группе психостимуляторов. Его основное действие направлено на центральную нервную систему (ЦНС), которое проявляется в виде изменений психо – эмоционального состояния. Данное вещество обладает такими эффектами, как: прилив сил, эйфория, обострение чувств, эмоциональная свобода [1].

Амфетамины оказывают действие на все системы организма: они ускоряют обмен веществ в организме, усиливают активность симпатического отдела нервной системы, что повышает автоматию сердца

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

и увеличивает артериальное давление, повышает активность дыхательной, опорно-двигательной систем, ингибирование функциональной активности желудочно-кишечного тракта.

При первом употреблении у человека, не имеющего наркотической зависимости, наиболее выраженными проявлениями амфетаминовой интоксикации будут следующие симптомы: со стороны желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы - снижен тонус и перистальтика, сухость в ротовой полости, сопровождающаяся першением в горле, ларингоспазм; со стороны сердечно - сосудистой системы - увеличение величин ЧСС и артериального давления, силы сердечных сокращений; со стороны органов чувств - мидриаз, обострения обоняния, слуха и зрения, люксофобия; со стороны органов дыхания - сухость в носу, бронхоспазм; со стороны опорно-двигательной системы - повышенная подвижность, физическая работоспособность; со стороны центральной нервной системы - снижение утомляемости, сонливости; со стороны эндокринной системы - снижение секреции желёз. Амфетамины усиливают, прилив крови к органам: головному мозгу, поперечнополосатой сердечной и поперечно-полосатой скелетной мышечным тканям. Его можно отнести к разряду допинговых веществ, за счёт повышения физической и психической активности.

При долговременном употреблении амфетамина проявляется его токсическое действие, как внутриклеточно так и внеклеточно (увеличение концентрации дофамина и глутамата). Кроме того, механизмы оказывающие долгосрочный эффект включают: окислительный стресс, эксайтотоксичность, митохондриальную дисфункцию.

Окислительный стресс – повышение уровня свободных радикалов, оказывающих негативное воздействие на организм. Амфетамины снижают уровень антиоксидантов и продуцируют радикалы разного типа. К ним относятся активные формы кислорода (АФК) и активные формы азота

(АФА), продукты перекисного окисления липидов. В результате снижения уровня антиоксидантов в дофаминэргических и/или серотонинэргических терминалях будет происходить накопление свободных радикалов. В свою очередь, что приводит к токсическому действию на организм.

Эксайтотоксичность - патологический процесс, ведущий к повреждению и гибели нервных клеток под воздействием нейромедиаторов. Большое количество высвобожденного глутамата приведёт к активации его рецепторов, повышению внутриклеточного уровня кальция, активации различных кальций-зависимых ферментов, генерации свободных радикалов и оксида азота (NO), а также активации апоптотических путей, результатом которых будет является разрушение клеточных органелл (митохондрий, эндоплазматического ретикулума, разрушение цитоскелетных белков и повреждение ДНК).

Митохондриальная дисфункция проявляется нарушением тканевого дыхания, снижением синтеза АТФ и, как следствие, недостаточностью энергетического обмена. Токсические дозы метамфетамина ингибируют ферментные комплексы дыхательной цепи (митохондриальной электронно-транспортной цепи), комплекс I, комплекс II–III, и комплекс IV в стриатуме (полосатое тело) и других областях мозга, содержащих дофамин. Кроме того, активация глутаматом MDMA-рецепторов вызывает окислительный стресс в митохондриях и перестройку (делеции) в митохондриальной ДНК, кодирующей комплексы I и IV в нескольких областях мозга.

Амфетаминовая интоксикация проявляется при различных путях введения в организм. Причём эффект проявлений будет зависеть от места введения и того, как быстро он всасывается, проникает в кровеносное русло. Так наибольший эффект будет достигнут при внутривенном (инъекционном), аэрозольном (вдыхание порошка) пути введения.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Амфетамин может оказывать, как местное так и общее (резорбтивное) действие. Это будет зависеть от условий всасывания в кровотоки. Выраженность местного действия и его принцип будет зависеть от чувствительности тканей к данному веществу, концентрации принимаемого вещества, а так же взаимодействия, как физических так и химических факторов. К таким факторам можно отнести: кислотную, осмотическую, температурную активность. Выраженность резорбтивного действия будет связана с дозой применяемого вещества, пути его введения и чувствительности организма.

Заключение

Таким образом, выше изложенные аргументы показывают нам, что злоупотребление амфетамином и его производными является очень актуальной проблемой в Российской Федерации; эти вещества вызывают нарушения со стороны различных органов и систем, прежде всего ЦНС, что создаёт существенную угрозу здоровью населения.

Литература

1. Илларионова, Е.А. Химико-токсикологический анализ производных амфетамина: учебное пособие / Е.А. Илларионова, И.П. Сыроватский.- ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, кафедра Фармацевтической и токсикологической химии. – Иркутск : ИГМУ, 2016. – 48 с.
2. [URL:https://www.gov.spb.ru/static/writable/ckeditor/uploads/2021/11/24/24/Выписка_Доклад_НС_РФ_2020_07_2021.doc](https://www.gov.spb.ru/static/writable/ckeditor/uploads/2021/11/24/24/Выписка_Доклад_НС_РФ_2020_07_2021.doc) (дата обращения: 10.04.2022)
3. Luethi, D. Designer drugs: mechanism of action and adverse effects/ Dino Luethi and Matthias E. Liechti// Arch Toxicol. - 2020. - Published online 2020 Apr 6.- Doi: 10.1007/s00204-020-02693-7. - Текст: электронный. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7225206/> (дата обращения: 11.04.2022)

4. Martin, D. Amphetamine/Dustin Martin, Jacqueline K. Le. - 2021. - Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. - ID: NBK556103. - Текст: электронный. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310563/> (дата обращения: 13.04 2022)

**ЭФИРНЫЕ МАСЛА: ЭКСТРАКЦИЯ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЛЯ
ПРОИЗВОДСТВА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПИЩИ**

Шохиён А.Н.¹, Косимов М.К.², Алиева Ш.Р.³, Мухидинов З.К.⁴

¹*к.т.н., доцент,*

²*научный сотрудник Института технологии и инновационного менеджмента в г. Куляб, Республика Таджикистан;*

³*студент института химии им В.И. Никитина НАН Таджикистан, г. Душанбе, Республика Таджикистан;*

⁴*д.х.н., профессор Института химии им В.И. Никитина НАН Таджикистан, г. Душанбе, Республика Таджикистан*

E-mail zainy@mail.ru

**ESSENTIAL OILS: EXTRACTION, AND THEIR USE AS FUNCTIONAL
FOOD**

Shohiyon A.N., candidate of technical sciences, associate professor, Kosimov M.K., researcher

Institute of Technology and Innovation Management in Kulyab, Republic of Tajikistan;

Alieva Sh.R., PhD. student, Muhidinov Z.K., Doctor of Chemistry, Professor Institute of Chemistry named after V.I. Nikitin NAS of Tajikistan,

Dushanbe, Republic of Tajikistan

E-mail: zainy@mail.ru

Аннотация: Природные антимикробные соединения продлевают срок годности пищевых продуктов, поэтому их использование в качестве пищевых консервантов способствует уменьшению негативное воздействие химических консервантов на здоровье человека. В данной работе приведены данные экстракции эфирных масел (ЭМ) некоторых источников растительного сырья. Для защиты биоактивные соединения ЭМ от условий окружающей среды они были инкапсулированы в эмульсионной системе лактоглобулина молочной сыворотки β -lgC и яблочного пектина.

Ключевые слова: консерванты, лекарственные растения, эфирные масла, эмульсионные микрокапсулы.

Abstract: Natural antimicrobial compounds extend the shelf life of foods, so their use as food preservatives will help reduce the negative impact of chemical preservatives on human health. This paper presents the data on the extraction of essential oils (EOs) of some sources of plant raw materials. To protect the bioactive EO compounds from environmental conditions, they were encapsulated in an emulsion system of whey lactoglobulin β -lgC and apple pectin.

Key words: preservatives, medicinal plants, essential oils, emulsion microcapsules.

Одними из наиболее популярных пищевых добавок являются консерванты. Они предназначены для предотвращения гниения и бактериального загрязнения скоропортящихся пищевых продуктов [1]. В роли консервантов могут выступать различные химические соединения, в том числе многочисленные соли и органические кислоты (пропионаты, бензоаты, сульфиты, нитриты, хлориды, лимонная, винная кислоты) [2]. Однако все больше потребителей осознает потенциальное негативное воздействие химических консервантов на здоровье, что побуждает пищевую промышленность искать замену в качестве натуральных добавок [3].

Природные антимикробные соединения продлевают срок годности пищевых продуктов, подавляя рост микробных клеток. Использование природных антимикробных препаратов в качестве пищевых консервантов может помочь избежать чрезмерной физической обработки пищевых продуктов для обеспечения микробной безопасности, которая часто изменяет органолептические свойства пищевых продуктов. Поскольку многие из этих соединений безопасны для употребления, их применение в пищевых продуктах в качестве натуральных консервантов может быть предпочтительным вариантом для многих производителей пищевых продуктов [4]. К антимикробным препаратам (консервантам) растительного происхождения относятся эфирные масла, полифенольные соединения, кумарины, органические кислоты и др. Кроме того эти соединения обладают также и антиоксидантные свойства играют ключевую роль хранение пищевых продуктов [5].

Благодаря уникальным природно-климатическими условиям, Республика Таджикистан является источником широкой номенклатуры эфирноносных растений: гераневого, лимонного, кориандрового, тимьяна, шалфея, душицы, лаванды и др. [6].

Эфирные масла (ЭМ) представляют собой сложную смесь летучих вторичных метаболитов (соединений) растений. Эти соединения в основном состоят из терпеноидов и фенольных соединений и могут отличаться от вида и места произрастания растений. Например, установлено, что ЭМ *Achillea filipendulina* Lam., из различных мест произрастания в Таджикистане, полученные после гидродистилляции и анализа с применением метода газовой хроматографии - масс-спектрометрии содержали, в основном, сантолиновый спирт (43,6-46,3%), 1,8-цинеол (8,8-11,4%), борнеол (5,3-6,0%), изоборнеол (4,8-5,4%) и цис-хризантенилацетат (6,5–9,3%), но отличались по количеству этих соединений [6].

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Эти и другие биоактивные соединения горных растений могут проявлять антибактериальную и противогрибковую [7-9] активности и могут служить как консерванты пищевых продуктов [8].

Существует множество методов, используемых для экстракции ЭМ, каждый из которых демонстрирует определённые преимущества и определяет биологические и физико-химические свойства экстрагированных масел [10-16]. Эти методы экстракции можно разделить на две категории: классические методы и инновационные методы. Применение инновационных методов, таких как ультразвуковые и микроволновые процессы, улучшило эффективность процесса экстракции с точки зрения времени, необходимого для выделения ЭМ и расхода энергии, а также повышения выхода продукции и качества ЭМ [14, 15].

В большинстве случаев, ЭМ получают с использованием дистилляционных методов: гидродистилляции или перегонкой паром [9, 11, 13, 15].

Хотя вышеуказанные технологии имеют несколько преимуществ, они также требуют более сложные уровни технологии, что влечет за собой высокие инвестиционные затраты. Эти затраты не могут быть легко достижимы на промышленном уровне для умеренно развитых стран. Следовательно, расширение отрасли с использованием ЭМ требует разработки альтернативных технологий с уменьшенным потреблением энергии, основанное на базовом принципе перегонки с улавливанием пара, которые можно быстро и легко включить в производство.

В данной работе нами приведены результаты экстракции ЭМ некоторых растений, произрастающих в Таджикистане, а именно: *Angelica ternata* Rgl. Et.Schmalh (Дудник, Эшим, Вешим-тадж), *Thymus vulgaris* L (Тимьян Кокути-тадж.), *Salvia nemorosa* L., (Шалфей луговой), *Syzygium aromaticum* (Лаванда), *Eugenia caryophyllata* Thunb (Гвоздика), последняя была приобретена на местном рынке.

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

ЭМ из разных видов эфирноносных растений были получены двумя доступными методами – дистилляцией паром и гидродистилляцией. Гидродистилляция - это старейший и самый простой метод извлечения ЭМ, открытый Авиценной и первым кто продемонстрировал экстракцию через перегонный куб из лепестков роз.

Параметры процесса экстракции ЭМ из изученных растений методами гидро- и паровой дистилляции при разных условиях времени и температуры, а также выход продукта приведены в таблице.

Таблица.

Основные параметры процесса экстракции эфирных масел из изученных растений методами гидро- и паровой дистилляции.

Название растений	Температура экстракции, °С	время, мин	Выход масло, %
<i>Thymus v.L.</i> 2500м (Мадм, 02.09.20)	90-95	180	1.87
<i>Thymus v.L.</i> 1500м (Кондара, 2019)	125	10	0.84
<i>Thymus v.L.</i>) 1500м (Кондара, 2019)	95	14	0.75
<i>Salvia nemorosa L</i> Шалфей луговой (фиолетовый-Аврак 2018)	120	45	1.34
<i>Salvia sclarea</i> (Шалфей мускатный, розовый 2018)	120	45	1.53
<i>Angelica ternata Rgl. Et.Schmalh</i> (Ишим 2020)	90-95	45	
<i>Angelica ternata Rgl. Et.Schmalh</i> (Ишим 2020)	120	10	
<i>Ziziphora</i> (Зизифора 2019)	90-95	45	0.83

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

<i>S. aromaticum</i> (Экстракт гвоздики 80% EtOH) (04.20)	90-95		-
<i>S. aromaticum</i> (Экстракт гвоздики H ₂ O) (04.20)	90-95		2.4
<i>Lavandula Angustifolia</i> (Лаванда, ИЗП НАНТ 2020)	110	120	1.2
<i>Lavandula Angustifolia</i> (Лаванда, ИБФРТ НАНТ 2020)	110	120	0.8

Из представленных данных видно, что среди изученных эфирноносных источников гвоздика (*S. aromaticum*) имеет высокий выход масла (2.4%). Из местных растительных источников шалфей луговой (*Salvia nemorosa L*) и тимьян (*Thymus v.L.*) содержат наибольшее количество масла (0.75- 1.87%), причем тимьян, произрастающий на горных высотах (около 2500 м), даёт высокий выход продукта (1.78%). Видно, что применение метода экстракции существенно зависит от вида растения и условий произрастания. Если метод дистилляцией паром даёт больше выход для масла тимьяна, то в случае с маслом лаванды он неэффективен.

Множество сообщений доказали потенциал ЭМ в качестве возможного источника или лекарства при лечении сердечных заболеваний [16], против патогенов [17], вызывающих респираторные инфекции. Также, противовирусная активность эвгенола, основного компонента эфирного масла гвоздики, была протестирована против вирусов герпеса (HSV-1 и HSV-2) и ряд других примеров приводится в обзоре [18].

Основным недостатком антимикробных компонентов эфирного масла растений является их низкая растворимость в водных фазах и чувствительность к окислителям. Следовательно, концентрация этих гидрофобных противомикробных препаратов низкая в фазе растворителя, где обитают патогены [18]. Эмульсионные микро- и наночастицы типа

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

«масло в воде» являются потенциальными носителями для доставки нерастворимых в воде ЭМ - противомикробных соединений [19-21]. Системы доставки на основе эмульсии защищают биоактивные соединения от таких условий окружающей среды, как тепло, влажность, воздух и свет. Они также повышают стабильность продуктов при хранении, поддерживают эффективность и маскируют нежелательные запахи и горечь [21].

Микрокапсулы получали по методике описанной в работе [20] с некоторыми изменениями: в емкость, установленную в водяную баню при температуре 60 °С наливали 1-3 мл ЭМ и при перемешивании на цифровом гомогенизаторе ИКА Т-25 (ULTRA TURRAX, ИКА-WERKE GMBH & CO.KG, Germany) при скорости 12 тыс. об/мин добавляли 10 мл 0,4%-ного водного раствора концентрата лактоглобулина молочной сыворотки β -lgC. После 15 мин., не прерывая перемешивание, медленно (по каплям) добавляли рассчитанное количество 0,2%-ного раствора яблочного пектина, для получения вторичной эмульсии.

Основные характеристики эмульсионных микрокапсул и их стабильность при хранении были анализированы с использованием компьютерной программы OLYMPUS CellSens Standard и программы MS Excel было вычислено значение среднего диаметра частиц $d_{4,3}$. Этот параметр более адекватно характеризует массу системы и представляет непосредственный интерес, например, для технологов химического производства и фармацевтов.

Показано, что применение метода ультразвука позволяет стабилизировать частицы с получением частиц наименьшего диаметра и мономодального распределения. Минимальное значение $d_{4,3}$ достигается при 70% амплитуде ультразвукового воздействия на эмульсионные микрочастицы.

Таким образом, полученных в данной работе результаты, могут лежать в основу потенциального применения ЭМ, произрастающих в республике в качестве консерванта пищевых продуктов.

Список литературы:

1. Esimbekova E. N., Asanova A. A., Deeva A. A., Kratasyuk V. A. Inhibition effect of food preservatives on endoproteinasen // Food Chemistry. 2017. Vol. 235. P. 294–297. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2017.05.059>.
2. Bensid A., El Abed N., Houicher A., Regenstein J. M., Özogul F. Antioxidant and antimicrobial preservatives: Properties, mechanism of action and applications in food – a review // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2020. Vol. 62, no. 11. P. 2985–3001. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1862046>.
3. Mei J., Ma X., Xie J. Review on natural preservatives for extending fish shelf life // Foods. 2019. Vol. 8, no. 10. P. 490. <https://doi.org/10.3390/FOODS8100490>.
4. Amorati R., Foti M. C., Valgimigli L. Antioxidant activity of essential oils. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2013;61(46):10835-10847. <https://doi.org/10.1021/JF403496K>.
5. Червоткина Д. Р., Борисова А. В. Антимикробные препараты природного происхождения: обзор свойств и перспективы применения // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. -2022. -Т. 12. -N 2. -С. 254–267. <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2022-12-2-254-267>.
6. Sharopov F., Setzer W.N. Medicinal Plants of Tajikistan. In: Egamberdieva D., Öztürk M. (eds) Vegetation of Central Asia and Environs. Springer, Cham. 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-99728-5_7.
7. Abbasi M. A., Ghazanfari S., Sharifi S. D., Ahmadi Gavlighi H. Effect of rosemary essential oil as nitrite substitute on quality of sausage produced using chicken fed by thymus essential oil and rapeseed oil. Journal of Food Science

- and Technology. 2020;6(1):54-68. <https://doi.org/10.1007/S13197-020-04786-8>.
8. De Sá Silva C., de Figueiredo H. M., Stamford T. L. M., da Silva L. H. M. Inhibition of *Listeria monocytogenes* by *Melaleuca alternifolia* (tea tree) essential oil in ground beef. *International Journal of Food Microbiology*. 2019;293:79-86. <https://doi.org/10.1016/J.IJFOODMICRO.2019.01.004>.
 9. Hu J., Zhang Y., Xiao Z., Wang X. Preparation and properties of cinnamon-thyme-ginger composite essential oil nanocapsules. *Industrial Crops and Products*. 2018;122:85-92. <https://doi.org/10.1016/J.INDCROP.2018.05.058>.
 10. Tongnuanchan P. and Benjakul S. Essential Oils: Extraction, Bioactivities, and Their Uses for Food Preservation. *Journal of Food Science*. 2014. - Vol. 79. N. 7.-P. 1231-1249. DOI:[10.1111/1750-3841.12492](https://doi.org/10.1111/1750-3841.12492)
 11. Golmakani M.T., Rezaei K. Comparison of microwave-assisted hydrodistillation with the traditional hydrodistillation method in the extraction of essential oils from *Thymus vulgaris* L. *Food Chem*. 2008., vol.109., P. 925-930.
 12. Ефремов А.А. Метод исчерпывающей гидропародистиляции при получении эфирных масел дикорастущих растений /А. А. Ефремов// *Успехи современного естествознания*. - 2013. - № 7. - С. 88 - 94. - Режим доступа: <http://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=32596>.
 13. Алиева Ш.Р., Усманова С.Р., Мухидинов З.К. Экстракция эфирного масла лаванды дистилляцией паром и гидродистиляционным методом. *Материалы межд. Сип. Инновационное развитие науки*. Декабрь 10, 2020, Душанбе, Таджикистан.-С. 23-24.
 14. Asbahani El, Miladi A., Badri K., et al. Essential oils: From extraction to encapsulation. *Int. J. Pharm.* – 2009. – 483. – P. 220–243. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2014.12.069](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.12.069)
 15. Chemat F, Rombaut N, Meullemiestre A, Turk M. et al. Review of green food processing techniques. Preservation, transformation, and extraction.

- Innovative Food Science & Emerging Technologies. – 2017. - V.41. - P. 357-377. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2017.04.016>.
- 16.Saljoughian S., Roohinejad S., Bekhit A.E-D., Greiner R., Omidizadeh O, Nikmaram N. & Khaneghah A.M. (2018) The effects of food essential oils on cardiovascular diseases: A review, Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 58:10, 1688-1705, <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1279121>.
- 17.Kuganov R. Sumalan R. M., Obistioiu D., et al. Assessment of mint, basil and lavender essential oils vapour-phase in antifungal protection and lemon fruits quality// Molecules. 2020, Volume 25, Issue 8/ April, 1831. ISSN 1420-3049.
- 18.Пухов А.А. Эфирные масла с антимикробными и противовирусными свойствами для медицинской практики. Журнал поликлиника. – 2022- № 1, -С 76-79.
- 19.Мухидинов З.К., Бобокалонов Д.Т., Усманова С.Р. Пектин-основа для создания функциональной пищи. Душанбе. -2019.
- 20.Shamsara O., Jafari S.M., Muhidionv Z.K. Development of double layered emulsion droplets with pectin/ β -lactoglobulin complex for bioactive delivery purposes. Journal of Molecular Liquid, 2017, 243, p.144-150. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.08.036>
- 21.Espitia P.J.P., Fuenmayor C.A., and Oton C.G. Nanoemulsions: Synthesis, Characterization, and Application in Bio-Based Active Food Packaging. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 2019, Vol.18, p. 264-285. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12405>.

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ
АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ КСАНТОНСОДЕРЖАЩИХ
РАСТЕНИЙ**

Шукронаи С.Ю.¹, Федорова Ю.С.², Кульпин П.В.³, Денисова С.В.²,
Береговых Г.В.², Халахин В.В.²

¹ *Министерство промышленности и новых технологии республики
Таджикистан институт технологий и инновационного менеджмента в г.*

Куляб, Таджикистан;

² *ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский
университет» Минздрава России, Россия, г. Кемерово;*

³ *Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной
медицины им. Е.Д. Голдберга, Россияг. Томск*

**COMPARATIVE STUDY OF THE ANTIBACTERIAL ACTIVITY
OF SOME XANTHONE-CONTAINING PLANTS**

Shukronai S.Yu.¹, Fedorova Y.S.², Kulpin P.V.³, Denisova S.V.²,
Beregovykh G.V.², Khalakhin V.V.²

¹ *Ministry of Industry and New Technologies of the Republic of Tajikistan
Institute of Technology and Innovation Management in Kulyab, Tajikistan*

² *Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo;*

³ *Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named
after. E.D. Goldberg, Tomsk*

Аннотация: в данной статье приведено сравнительное исследование антибактериальной активности некоторых ксантонсодержащих растений. Наибольшую антибактериальную активность в отношении предложенных тест-культур микроорганизмов экстракты перикарпия *G. mangostana* L. и корней *H. theinum* Krasnob.

Ключевые слова: антибактериальная активность, экстракт перикарпия *G. mangostana* L., экстракт корней *H. theinum* Krasnob.

Abstract: This article presents a comparative study of the antibacterial activity of some xanthone-containing plants. The greatest antibacterial activity against the proposed test cultures of microorganisms extracts of the pericarp of *G. mangostana* L. and the roots of *H. theinum* Krasnob.

Keywords: antibacterial activity, *G. mangostana* L. pericarp extract, *H. theinum* Krasnob. root extract.

Введение

В настоящее время доказано, что многие микроорганизмы обладают резистентностью по отношению к большому количеству антибиотиков и, в некоторых случаях, для достижения терапевтического эффекта необходимо повышение дозы препарата, что может отрицательно повлиять на организм. Поэтому, на наш взгляд, является весьма актуальным поиск альтернативных растительных средств с подобным антибактериальным эффектом и отсутствующей к ним устойчивости штаммов микроорганизмов [2, 4].

Некоторые представители рода *Hedysarum* (корни *H. theinum* Krasnob., корни *H. neglectum* Ledeb., трава *H. alpinum* L.) и рода *Garcinia* (перикарпий плода *G. mangostana* L.) проявляют антибактериальную активность [5, 7, 10, 11]. К сожалению, в доступной нам литературе не достаточно сведений об антибактериальной активности данных растений, поэтому в настоящее время не возможности провести дифференцирование бактериостатического и бактерицидного эффектов.

Объекты и методы исследования

Водно-спиртовые извлечения изучаемых растений (корней *H. theinum* Krasnob., корней *H. neglectum* Ledeb., травы *H. alpinum* L. и перикарпия плода *Garcinia mangostana* L.) были получены в соответствии с патентом RU 2490022 C1, 20.08.2013 [9].

При изучении антимикробной активности исследуемых объектов использовали классический микробиологический метод – метод культивирования микроорганизмов на среде (питательный агар, среда Сабуро), метод «рассев петлей» (посев штрихами) [1]. Микробная нагрузка составляла 1000 клеток/мл. Доза исследуемых образцов составляла 1 мкг/мл. В качестве тест-культур микроорганизмов для определения антимикробной активности предложены грамотрицательные грамположительные бактерии - *Bacteroides intermedius*, *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides endodontalis*, *Selenomonas sputigena*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*.

Результаты и их обсуждение

Существенным недостатком широко применяемых противомикробных и противовоспалительных средств синтетического происхождения является наличие ряда достаточно серьезных побочных эффектов. Вещества, растительного происхождения обладают более мягким действием и менее выраженными побочными эффектами.

Поэтому в настоящее время весьма актуальным является поиск современных растительных препаратов для терапии инфекционных заболеваний полости рта, сочетающих в себе противовоспалительную и антибактериальную активность, а также отсутствие к ним резистентности штаммов микроорганизмов [3, 6, 8].

Результаты сравнительного исследования антибактериальной активности выбранных объектов представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Результаты исследования антибактериальной активности препаратов

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

Тест-культура	Исследуемый образец				Контр. Чашка Петри с посевом музейно й культур ы
	<i>G. mangostan a L.</i>	<i>H. theinum Krasnob.</i>	<i>H. neglectum Ledeb.</i>	<i>H. alpinum L.</i>	
<i>Bacteroides intermedius</i>	0* роста нет	10 ^{6*} очень мелкие КОЛОНИИ	10 ^{6*} очень мелкие КОЛОНИИ	5×10 ^{3*}	5×10 ⁶
<i>Bacteroides gingivalis</i>	0* роста нет	10 ^{6*} очень мелкие КОЛОНИИ	5×10 ^{3*}	5×10 ^{3*}	5×10 ⁶
<i>Bacteroides endodontalis</i>	0* роста нет	10 ^{6*} очень мелкие КОЛОНИИ	10 ^{6*} очень мелкие КОЛОНИИ	5×10 ^{3*}	5×10 ⁶
<i>Selenomonas sputigena</i>	0* роста нет	0* роста нет	10 ^{6*} очень мелкие КОЛОНИИ	5×10 ^{3*}	5×10 ⁶
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ^{6*} очень мелкие КОЛОНИИ	0* роста нет	5×10 ^{3*}	5×10 ^{5*}	5×10 ⁶

Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы

<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 ^{6*} очень мелкие колонии	0* роста нет	10 ^{6*} очень мелкие колонии	5×10 ^{5*}	5×10 ⁶
<i>Escherichia coli</i>	10 ^{6*} очень мелкие колонии	0* роста нет	10 ^{6*} очень мелкие колонии	5×10 ^{5*}	5×10 ⁶
<i>Staphylococcus aureus</i>	0* роста нет	0* роста нет	5×10 ^{3*}	5×10 ⁶	5×10 ⁶
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0* роста нет	0* роста нет	5×10 ^{3*}	5×10 ⁶	5×10 ⁶
<i>Enterococcus faecalis</i>	10 ^{6*} очень мелкие колонии	0* роста нет	5×10 ^{3*}	5×10 ^{3*}	5×10 ⁶

* - достоверные отличия данных по отношению к контролю при P<0,05

Наибольшую антибактериальную активность в отношении предложенных тест-культур микроорганизмов проявили экстракты перикарпия *G. mangostana* L. и корней *H. theinum* Krasnob., а наименьшее противомикробное действие отмечено у экстракта травы *H. alpinum* L.

Выводы

Таким образом, изученные растительные экстракты, по нашим данным, обладают достаточно выраженным противомикробным действием в отношении выбранных тест-культур. Наиболее высокая антибактериальная активность определена у экстрактов, полученных из

перикарпия *G. mangostana* L. и корней *H. theinum* Krasnob., что дает возможность предположить перспективность разработки новых противомикробных лекарственных средств на их основе.

Список литературы:

1. Анализы. Полный справочник / под ред. Ю. Ю. Елисеева. – М. : Эксмо, 2007. – 767 с.

2. Бандюкова, В.А. Антибактериальная активность извлечений из некоторых видов цветковых растений / В. А. Бандюкова, О. А. Андреева // Растительные ресурсы. – 1990. – Т. 26, вып. 2. – С. 169–177.

3. Минаева, В. Г. Лекарственные растения Сибири / В. Г. Минаева. – Новосибирск : Наука, Сиб. Отд-ние, 1991. – С. 273–274

4. Солодовников В. В., Гайнуллина Ю. И., Елисеева Е. В., Кривелевич В. Я. Современное состояние проблемы и значение службы клинической фармакологии в оптимизации использования антибактериальных лекарственных средств// Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2008. № 9. С. 3–7.

5. Лямин Е.С., Кульпин П.В., Федорова Ю.С., Былин П.Г., Денисова С.В., Береговых Г.В., Третьяк В. .М. // Результаты применения гигиенического стоматологического средства "Дентаксант" в амбулаторной стоматологической практике // В сборнике: Медико-биологические и нутрициологические аспекты здоровьесберегающих технологий. материалы I международной научно-практической конференции. - 2020. - С. 75-78.

6. Лямин Е.С., Фёдорова Ю.С., Кульпин П.В., Суслов Н.И., Кучерявый Д.В. Сравнение эффективности стоматологических средств растительного и синтетического происхождения при лечении хронического катарального гингивита // Казанский медицинский журнал. - 2020. - Т. 101. - № 1 . - С. 25-30.

7. Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Герасимова Р.Н. О сравнительной оценке микробиологической активности фитопрепаратов из некоторых

видов растений рода *hedysarum* (СЕМ. Fabaceae) // Вестник Российской академии различных наук. Западно-Сибирское отделение. - 2009. - С. 57.

8. Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Сухих А.С., Карелина О.А., Герасимова Р.Н. Сравнительная оценка антибактериальной активности фитопрепаратов из некоторых видов растений рода *Hedysarum* (сем. Fabaceae) // Фундаментальные исследования. - 2011. - № 3. - С. 210-214.

9. Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Сухих А.С. Способ получения фитопрепаратов из растений рода *Hedysarum* (копеечник чайный *Hedysarum theinum*, копеечник забытый *Hedysarum neglectum*) // Патент на изобретение RU 2490022 С1, 20.08.2013. Заявка № 2012110749/15 от 20.03.2012.

10. Madaras-Kelly K. Optimizing antibiotic use in hospitals: the role of population-based antibiotic surveillance in limiting antibiotic resistance. Insights from the society of infectious diseases pharmacists // *Pharmacotherapy*. 2003. Vol. 23, № 12. P. 1627–1633

11. Miladiyah I., Rachmawaty F.J. Potency of Xanthone Derivatives as antibacterial agent against Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA)// Indonesian JKKI, -2017.- Vol8.-Iss2.-art8.- P. 124-135.

Научное издание

«ИНТЕГРАЦИЯ ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ В
МЕДИЦИНЕ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ»

Сборник материалов II Международной научно-практической
конференции

Часть 1

16+

отв. ред. Ю. С. Федорова, В. В. Халахин

Подписано в печать 24.10.2022. Формат 60x84 1/16. Печать офсетная.

Бумага офсетная № 1. Печ. л. 22,8. Тираж 300 экз.

Кемеровский государственный медицинский университет 650056, г.

Кемерово, ул. Ворошилова, 22 А.